

612.4
А 343

Я. И. АЖИПА

НЕРВЫ ЖЕЛЕЗ
ВНУТРЕННЕЙ
СЕКРЕЦИИ
И МЕДИАТОРЫ
В РЕГУЛЯЦИИ
ЭНДОКРИННЫХ
ФУНКЦИЙ



612.4
А-343

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО КОМПЛЕКСНЫМ ПРОБЛЕМАМ
ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ
ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
И НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ

Я. И. АЖИПА

НЕРВЫ ЖЕЛЕЗ
ВНУТРЕННЕЙ
СЕКРЕЦИИ
И МЕДИАТОРЫ
В РЕГУЛЯЦИИ
ЭНДОКРИННЫХ
ФУНКЦИЙ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
МОСКВА 1976

А ж и п а Я. И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. М., «Наука», 1976, с. 442.

В книге изложены наиболее общие сведения об источниках иннервации и внутриорганных нервных структурах нейро- и аденогипофиза, щитовидной, вилочковой, паращитовидных, половых желез, надпочечников, островков Лангерганса поджелудочной железы и эпифиза, а также об афферентных и эфферентных нервных связях гипоталамуса. Приведены многочисленные данные о морфологических, физико-химических и функциональных сдвигах в перечисленных эндокринных образованиях при раздражении и повреждении их нервов, а также при изменении содержания в жидких средах организма медиаторов нервного возбуждения. Обсуждается роль непосредственного влияния нервных стимулов и циркулирующих в крови медиаторов нервного возбуждения в механизмах регуляции функции и структуры желез внутренней секреции. Проведен анализ взаимоотношений этих влияний с действием специфических гуморальных стимуляторов на эндокринные органы. Рассмотрены механизмы участия нервнопроводниковой афферентации в осуществлении обратных связей между периферическими железами внутренней секреции и гипоталамо-гипофизарной системой, а также свойства гипоталамуса, позволяющие ему, в отличие от эндокринной железы, отвечать изменением своей секреторной функции на прямое воздействие нервных стимулов и медиаторов.

Книга рассчитана на биологов, физиологов и патофизиологов, нейроэндокринологов, научных работников, врачей и преподавателей вузов, интересующихся вопросами нейрогуморальной регуляции гормонопозитивной деятельности и структурной целостности эндокринных органов.

Табл. 14, ил. 58, список лит.— на 37 с.

Ответственный редактор

академик АМН СССР

А. Д. АДО

ВВЕДЕНИЕ

Функциональная активность и структурная организация желез внутренней секреции находятся под непрерывным контролем и постоянным регулирующим влиянием центральной нервной системы. Эта общепризнанная точка зрения основывается на огромном количестве экспериментальных данных и клинических наблюдений. Считается несомненным, что эндокринная система так или иначе реагирует на любые воздействия факторов внешней среды организма и сдвиги во внутренней его среде, первично изменяющие в том или ином направлении функциональное состояние нервной системы. Трудно назвать такие участки головного и спинного мозга, непосредственное раздражение или разрушение которых оставалось бы без последствий для какого-либо эндокринного органа. Представлено немало фактов, устанавливающих прямую связь между первичным чрезвычайным воздействием на нервную систему и эндокринными заболеваниями. В общем, современные представления в этом разделе физиологии и фактический арсенал, на котором они основываются, не оставляют возможностей для реставрации прежнего мнения о какой-либо автономности эндокринной системы.

Вместе с тем в настоящее время теоретическая нейроэндокринология не в состоянии дать ответ на ряд принципиальных вопросов, касающихся механизмов нервной регуляции структуры и функции желез внутренней секреции. Среди них на одном из первых мест стоит вопрос о роли собственных нервов желез внутренней секреции в регуляции эндокринных функций. Его возникновение уходит в глубь предшествующих десятилетий. Однако несмотря на то что несколько поколений ученых предпринимали неоднократные попытки установить отношение прямых нервных влияний к гормонопозе в аденогипофизе, коре надпочечников, щитовидной, паращитовидных и половых железах, островках Лангерганса поджелудочной железы и эпифизе, мнение о функции нервов желез внутренней секреции, особенно эфферентных, до сих пор остается в значительной степени неопределенным.

Повышенный интерес к этому вопросу сохраняется и сейчас. Неослабевающее внимание к нему обостряется не столько тем известным фактом, что все железы внутренней секреции обильно снабжены нервными волокнами из самых различных источников иннервации, нервными сплетениями, ганглиями, ганглиозными клетками и разнообразными терминалями, сколько тем парадоксальным во многих случаях явлением, когда те или иные изолированные воздействия на нервный аппарат желез остаются без последствий для их функции. До настоящего времени не удалось разработать такую структуру эксперимента, которая в руках разных исследователей позволяла бы постоянно, однозначно и одинаково успешно изменять в соответствии с характером воздействия на нервы эндокринных органов функцию последних. Однотипные результаты достигаются лишь при воздействии на нервы мозговой части надпочечни-

ков и на верхние шейные симпатические узлы, которые осуществляют иннервацию и задней доли гипофиза.

В свое время указанное обстоятельство привлекалось в качестве одного из важных аргументов в пользу точки зрения о независимости функционирования органов внутренней секреции от нервной системы (Глей, 1930; Jensen, 1948; Haggis, 1951a, b; и др.). Основанием для этого являлись факты, полученные в опытах при денервации эндокринных органов, их эксплантации, имплантации и перфузии в условиях изоляции. Эти факты свидетельствовали о том, что лишенная прямых нервных влияний эндокринная ткань не теряет способности синтезировать гормоны и усиливать их продукцию при введении в организм, также как и при добавлении в инкубационную среду или в перфузат соответствующих специфических гуморальных стимуляторов. Подобные данные содержатся во многих работах, опубликованных в последние годы.

Убедительность следующего из этих данных вывода об «автономности» функционирования желез внутренней секреции усиливалась в связи с тем, что когда *in vivo* или *in vitro* устанавливалась зависимость конечных звеньев гормонального от прямых нервных влияний, методические условия эксперимента или трактовка полученных данных не были безупречными. Он казался еще более правомерным в связи с тем известным фактом, что никому не удавалось наблюдать сохранность нормальной структуры и функции коры надпочечников, щитовидной и половых желез в отсутствие аденогипофиза и при необратимом нарушении его анатомической связи с гипоталамусом, так же как не удавалось вернуть атрофированные после гипофизэктомии железы к нормальной структуре и функционированию путем стимуляции нервной системы при интактных эфферентных нервах этих желез. И все же стремление доказать, что эфферентные нервы эндокринных органов обладают способностью сами по себе изменять гормональный, не оставляет исследователей до сих пор.

Надежда на то, что рано или поздно секреторная функция эфферентных нервов желез внутренней секреции будет доказана, исходит из того, что во многих случаях трактовка данных, на которых строилось мнение о независимости этих образований от нервных влияний, была сомнительна. И действительно, можно ли считать достаточно обоснованным такое мнение, исходя из результатов эксперимента с денервацией желез, их эксплантацией, имплантацией или перфузией в условиях изоляции?

Значительное количество данных свидетельствует о том, что такой вывод является по крайней мере неточным, поскольку полная денервация эндокринных органов в условиях *in vivo* невозможна, при имплантации нервные волокна в пересаженный орган начинают врастать с первых же дней после операции, а в эксплантированных железах нервные структуры сохраняются при оптимальном режиме инкубации несколько суток (Боровский, 1941; Хлопшиа и др., 1964; Уколова, 1972; Sunder-Plassmann, 1935; и др.). Таким образом, в условиях экспериментов подобной структуры нельзя провести исследование так, чтобы полностью исключить участие нервной системы в реакции желез на изменения, происходящие в целостном организме или же в среде инкубации и перфузируемой жидкости. Если даже в таких экспериментах и удавалось получать результаты, свидетельствующие о первопроводниковых влияниях на гормональный как о якобы обязательном факторе, это вовсе не значит, что в естественных условиях при интактной иннервации эндокринных органов их деятельность регулируется только гуморальными факторами.

Понятно, что подобные заключения, строящиеся на косвенных дан-

ных и предположениях, не в состоянии были преодолеть противоречие, которое создавалось между обилием сведений о богатой вне- и внутри-органной иннервации желез внутренней секреции и отсутствием убедительных фактов о прямом влиянии собственных нервов желез на специфические звенья гормонопоеза. Однако они ориентировали на поиски не обязательно прямого, а какого бы то ни было отношения этих нервов к секреции гормонов. Такая более гибкая постановка вопроса оказалась плодотворнее прямой, и период огульного отрицания роли нервнопроводниковых влияний на гормонопоез сменился периодом широкого поиска окольных путей этого влияния.

Поскольку большое количество нервных волокон проникает в эндокринные органы по ходу кровеносных сосудов, образуя на них сплетения и заканчиваясь в толще их стенок, и поскольку раздражение или перерезка этих волокон сопровождается нарушением кровообращения в железах, было высказано предположение, что эфферентные нервы обладают лишь сосудодвигательной функцией и влияют на секрецию гормонов посредством изменения тонуса сосудов и кровотока. Однако сам факт такого влияния остается недоказанным, а его механизмы, естественно,— невыясненными. В связи с этим представлялось целесообразным обсудить в этой книге дополнительно все относящиеся к этому вопросу факты и точки зрения.

К тому времени, когда изучение роли эфферентных нервов эндокринных органов зашло в тупик, а идеи гуморальной регуляции гормонопоеза все в большей степени укреплялись результатами исследований криотропной функции гипофиза и значения сахара и кальция крови для поддержания функциональной активности островков Лангерганса и парацистовидных желез, начало формироваться современное представление о трофической функции нервной системы и способах ее осуществления (Павлов, 1922; Сперанский, 1930, 1935; Орбели, 1938, 1948; и др.). Это нашло отражение в интерпретации данных, получаемых при изучении нервнопроводниковых влияний на структуру и функцию желез внутренней секреции. Было высказано предположение, что эфферентные нервы желез обладают способностью подготавливать эндокринную ткань к реализации ею действия специфических гуморальных раздражителей (криотропных гормонов гипофиза, сахара и кальция крови). Появились работы, результаты которых позволяют судить о некоторых механизмах этого возможного, адаптационно-трофического влияния эфферентных нервов на железы внутренней секреции, о материальном и функциональном выражении трофических сдвигов в эндокринной ткани и их удельном значении для осуществления гормонопоеза.

В последние два десятилетия предпринимаются попытки выяснить отношение симпатических и парасимпатических нервов к нейросекреторному процессу в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, к биосинтезу гипоталамических факторов, реализующих многообразные функции аденогипофиза, а также к механизмам выведения нейрогормонов и рилизинг-факторов в кровь. Результаты этих исследований представляют значительный интерес, поскольку они позволяют приблизиться к пониманию некоторых сторон регуляции функционирования системы, которая в определенном смысле сама себя «иннервирует», хотя анатомический субстрат такой «иннервации» (симпатической и парасимпатической) не выяснен.

Следует отметить, что сложившееся к настоящему времени представление о функции эфферентных нервов эндокринных органов не отличается цельностью. Его аморфность в значительной степени объясняется тем, что оно формировалось на основе механистического обобщения

мнений о функции эфферентных нервов каждой железы в отдельности без учета общих черт их прямой нервной и гуморальной регуляции, без определенных знаний о границах, разделяющих в железах сферы влияния нервных и гуморальных факторов, а также о биохимических звеньях, связывающих неспецифические и специфические метаболические циклы в эндокринных органах в единую систему.

Чтобы понять истинное назначение эфферентных нервов эндокринных желез, необходимо провести анализ накопленных к настоящему времени данных, который позволил бы выделить **особенное** в нейрогуморальной регуляции каждой эндокринной железы в отдельности и **общее** для всех желез вместе взятых. Именно в связи с этим и представлялось целесообразным обратиться к изложению данных, характеризующих реакции отдельных эндокринных образований на воздействия, прилагаемые к их эфферентным нервам.

Железы внутренней секреции обильно снабжены чувствительными нервными приборами. Для каждой из них уточнена сегментарная локализация источников афферентной иннервации, изучена внутриорганная топография этих нервов, установлено, что чувствительные окончания эндокринных органов относятся к хемо-, термо- и барорецепторам.

В период бурного развития физиологии интерорецепторов было установлено, что раздражение чувствительных окончаний эндокринных органов вызывает самые различные изменения в психической, эмоциональной, вегетативной и соматической сферах деятельности организма, однако представление о роли афферентных нервных образований в регуляции структуры и функции самих желез до недавнего времени оставалось неопределенным. Это можно объяснить тем обстоятельством, что после установления мощного механизма обратной специфической гуморальной связи между периферическими железами и аденогипофизом, с одной стороны, и между аденогипофизом и гипоталамусом — с другой, сложилось мнение, что для поддержания на оптимальном уровне структурного и функционального состояния эндокринных органов в афферентной нервной сигнализации нет особой надобности.

Потребовалось немало усилий, чтобы доказать, что эта точка зрения является ошибочной. И сейчас считается общепризнанным, что эндокринные органы для поддержания своего нормального строения и функционирования нуждаются в полной сохранности собственных афферентных нервов. Но прежде, чем такой вывод был сделан, необходимо было ответить на ряд вопросов, касавшихся характера и механизма реакции желез внутренней секреции на воздействия, прилагаемые к их афферентным нервам. Эти вопросы решались в экспериментах различной структуры. Наиболее многочисленны опыты с деафферентацией желез внутренней секреции, частичной, односторонней и двусторонней экстирпацией парных эндокринных органов и с раздражением их рецепторного аппарата. Результаты этих опытов позволили составить определенное представление о механизмах участия афферентных нервов желез внутренней секреции в регуляции эндокринных функций и об анатомическом субстрате этих механизмов.

Считается общепризнанным, что передача импульсов от нейрона к нейрону и от нейрона к клетке другой ткани осуществляется в основном при помощи химических веществ — медиаторов, которые выделяются терминалями нервных волокон и вступают в реакцию со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны. Поэтому все выводы, которые могут быть сделаны на основании приведенных в книге данных о роли эфферентных нервов в регуляции гормонального обмена, могут быть отнесены и к соответствующим медиаторам нервного возбуждения.

Этим заключением, казалось бы, и могло быть закончено обсуждение вопроса о значении медиаторов для поддержания структуры и функции желез внутренней секреции. Однако оно в связи со все усиливающимся потоком данных экспериментов и клинических исследований о метаболизме, эффектах и механизмах действия медиаторов было бы по крайней мере преждевременным.

Имеющиеся сведения говорят о том, что трансинаптический путь передачи нервного возбуждения при помощи медиаторов дополняется другим способом. Он основывается на выделении этих веществ из синаптических щелей в межклеточную жидкость и внесинаптическом их действии не только на те же клетки, которым принадлежат синапсы, но и на близлежащие. Высказывается мнение, что такой способ передачи возбуждения с симпатического нервного волокна на клетку — более распространенное явление в организме, чем акцессорный, и проявляет себя не только в ряде неэндокринных органов, но и в гипофизе, надпочечниках, щитовидной и паращитовидных железах (Говырин, Леонтьева, 1971).

Частично медиаторы из мест своего образования в синапсах проникают в кровь и цереброспинальную жидкость и превращаются тем самым в дистантные раздражители. Таким образом в жидкие среды организма попадают норадреналин, серотонин, дофамин, гистамин, ацетилхолин, γ -аминомасляная кислота. К ним присоединяются биогенные амины из хромаффинных, энтерохромаффинных и тучных клеток. Предполагается, что в жидкие среды организма эти вещества попадают также из клеток, не относящихся к нервной ткани, но в которых возможен их биосинтез или депонирование.

Исходя из того, что почти для всех из перечисленных медиаторов нервного возбуждения в клетках различного происхождения найдены внесинаптические специфические рецепторы, дифференцированно воспринимающие действие этих физиологически активных веществ, можно было полагать, что проникновение последних в межклеточную и цереброспинальную жидкость и в кровь должно вести к значительным последствиям для эндокринной системы в целом и для каждой железы внутренней секреции в отдельности.

В предлагаемой читателю книге приведены данные, которые позволяют составить представление об эффектах действия измененной концентрации медиаторов в крови на аденогипофиз, кору надпочечников, щитовидную, вилочковую, паращитовидные, половые железы, панкреатическую часть поджелудочной железы и эпифиз. Особое внимание обращено на результаты исследований, характеризующие реакции аденогипофизотропной зоны гипоталамуса и гипоталамо-нейрогипофизарной системы на сдвиги в содержании медиаторов в жидких средах организма и в самом подбугорье, а также на результаты, раскрывающие внутри- и внегипоталамические механизмы этих реакций.

В связи с этим целесообразно было сопоставить данные, полученные в опытах *in vitro* и *in vivo* при гипофизэктомии и перерезке ножки гипофиза, при разрушении, электрическом и химическом раздражении различных участков гипоталамуса и его деафферентации, а также при различного рода фармакологических воздействиях, блокирующих или активирующих периферические и центральные механизмы восприятия и переноса нервных стимулов и изменяющих различные звенья метаболизма медиаторов на периферии и в центральной нервной системе.

В книге обсуждаются свойства гипоталамических нейронов и гипоталамуса в целом, позволяющие ему, в отличие от эндокринной желе-

зы, отвечать изменением своей специфической деятельности на прямые контакты с медиаторами, а также реагировать сдвигами в биосинтезе различных нейрогормонов и рилизинг-факторов на действие одного и того же медиатора или же в биосинтезе одного и того же гипоталамического фактора на действие различных медиаторов.

Приведенные ниже данные свидетельствуют о все возрастающем интересе исследователей к вопросам о роли собственных нервов желез внутренней секреции и циркулирующих в жидких средах организма медиаторов в регуляции эндокринных функций. Это определяется не только теоретической, но и практической значимостью проблемы, от полноты изученности которой зависит решение ряда задач клинической медицины и животноводства.

Следует, однако, отметить крайнюю фрагментарность поступающих в последнее время данных о сложных, многозвеньевых механизмах взаимоотношений между железами внутренней секреции, с одной стороны, и их собственными нервами и медиаторами нервного возбуждения с другой. Из-за своей фрагментарности эти данные сами по себе обладают низкой информативной ценностью. Вместе с тем их значимость может существенно повыситься при систематическом изложении. Это позволило бы определить и то, что уже является несомненным, и то, что далеко от своего разрешения, и то, что должно составить первоочередную задачу изучения проблемы.

В книге подвергнуты анализу результаты более 2000 работ отечественных и зарубежных авторов. Описан характер изменений структуры и функции адено- и нейрогипофиза, коры и мозгового слоя надпочечников, щитовидной, вилочковой, парашитовидных и половых желез, α - и β -клеток островков Лангерганса, С-клеток щитовидной железы, эпифиза, аденогипофизотропной зоны и крупноклеточных ядер гипоталамуса, развивающихся в результате различных воздействий на собственные или регионарные нервы этих тканевых образований, а также в результате сдвигов концентрации медиаторов нервного возбуждения в жидких средах организма. Сопоставлены имеющиеся точки зрения на возможные механизмы формирования этих изменений, что позволило уточнить представления о роли нервов эндокринных органов и медиаторов в регуляции гормонопоеза. Фактический материал, относящийся к различным железам, изложен в семнадцати главах. Обсуждение этого материала вынесено в отдельную часть книги. Это позволило сосредоточить внимание на анализе стандартных черт, характеризующих механизмы взаимоотношений между эндокринными образованиями, их нервами и циркулирующими в жидких средах организма медиаторами.

Из сопоставления результатов исследований раннего периода и последних двух десятилетий следует, что многие вопросы затронутой в книге проблемы уже невозможно решать, исходя только из методологических и методических подходов, сформировавшихся внутри ее. Поэтому при обсуждении части представленного материала были привлечены сведения из смежных разделов физиологии. Представлялось также целесообразным предпослать изложению физиологических, физико-химических и морфологических данных, характеризующих реакцию эндокринных желез на изменение прямых и окольных нервных влияний, сведения об источниках иннервации и внутриорганных нервных аппаратах этих желез.

Автор признателен коллегам по лаборатории Г. А. Филяшиной и Л. К. Егоровой за помощь при оформлении рукописи и благодарен другим товарищам, способствовавшим работе над монографией.

РОЛЬ НЕРВОВ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ В РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ

Общепризнано, что регулирующее влияние центральной нервной системы на физиологическую активность и структурную организацию желез внутренней секреции осуществляется через гипоталамус, который является конечным морфологическим образованием, обеспечивающим функциональную связь головного мозга с эндокринной системой. Это исключительное назначение гипоталамуса обязано своим происхождением трем его особенностям: многочисленным афферентным связям с другими частями головного мозга, свойству преобразовывать нервнопроводниковые стимулы в гуморальные и способности оказывать на периферические ткани и органы нервнопроводниковые и гуморальные влияния.

Как видно из рис. 1, гипоталамическая область связана афферентными путями с продолговатым и средним мозгом, таламусом, базальными ганглиями, гиппокампом, обонятельным мозгом, различными полями коры больших полушарий и другими мозговыми структурами, через которые теоретически допускается возможность получения гипоталамусом информации от любой части организма. Благодаря этим связям указанные отделы мозга приобрели способность вызывать через гипоталамус все многообразие эффектов со стороны аденогипофиза и периферических желез внутренней секреции в соответствии с сигнализацией, возникающей в экстеро- и интерорецепторах под влиянием различных факторов внешней и внутренней среды организма и поступающей в центральную нервную систему по афферентным нервным путям, а также в соответствии с гуморальной афферентацией.

Отличительной особенностью гипоталамуса является то, что одни его клетки функционируют как обычные нейроны, а другие помимо нервнопроводниковых свойств обладают способностью секретировать специфические высокоактивные вещества.

Значительное количество ординарных нейронов гипоталамуса сгруппировано в виде эрго- и трофотропных структур, являющихся частично исходными пунктами формирования сегментарной вегетативной нервной системы. В них происходит преобразование начальных импульсов в нервные стимулы, поступающие к различным органам, в том числе к железам внутренней секреции, по симпатическим и парасимпатическим нервам. На рис. 2 и 3 представлена большая часть известных эфферентных (восходящих и нисходящих) путей гипоталамуса. Наиболее важным из нисходящих от гипоталамуса эфферентных путей считается путь, поступающий из латеральных его участков и спускающийся по переднебоковым пучкам спинного мозга до клеток переходной зоны между задними и передними рогами в грудной и верхнем отделе поясничной области. Он несет симпатические волокна, которые идут большей частью по той же стороне и частично перекрещиваются в области ствола и спинного мозга. Такой ход симпатических волокон прослежен у кошек и человека (Magoun, 1940). Путь, несущий пара-

Рис. 1. Основные афферентные пути гипоталамической области (ориг.)

- $K_1 - K_2$ — соответственно 8, 9, 10, 12, 11, 32 и 24-е цитоархитектонические поля коры головного мозга;
 ОЛ — обонятельная луковица;
 П — перегородка;
 ХЯ — хвостатое ядро;
 ПИ — поясная извилина;
 ПТЯ — переднее таламическое ядро;
 ДМТЯ — дорзомедиальное таламическое ядро;
 Г — гиппокамп;
 БШ — бледный шар;
 СТ — субталамус;
 Э — эпифиз;
 ЗК — задняя комиссура;
 ЧХ — четверохолмие;
 РФ — ретикулярная формация;
 ЦСВ — центральное серое вещество;
 СЯ — солитарное ядро;
 ВМ — варолиев мост;
 ПМ — продолговатый мозг;
 ПВЯ — паравентрикулярное ядро;
 ПО — преоптическая область;
 ПГЯ — переднее гипоталамическое ядро;
 СХЯ — супрахиазматическое ядро;
 ЗП — зрительный перекрест;
 СОЯ — супраоптическое ядро;
 СВ — срединное возвышение;
 АЯ — аркуатное ядро;
 ВМЯ — вентромедиальное ядро;
 ДМЯ — дорзомедиальное ядро;
 СБ — серый бугор;
 КМЯ — комплекс мамиллярных ядер;
 НГ — нейрогипофиз;
 СДГ — средняя доля гипофиза;
 АГ — аденогипофиз;
 1 — кортико-таламические пути;
 2 — кортико-септальные пути;
 3 — прямые пути от коры мозга к гипоталамусу (паравентрикулярному и вентромедиальному ядрам);
 4 — пучок волокон от обонятельной луковицы, обонятельного тракта и обонятельного бугорка;
 5 — септо-гипоталамический путь;
 6 — волокна от хвостатого ядра к гипоталамусу;
 7 — медиальный пучок переднего мозга;
 8 — таламо-гипоталамические пути;
 9 — свод, основная часть волокон которого идет к ядрам мамиллярного комплекса, часть — в перегородку и в лагерьную преоптическую область и часть — к другим ядрам гипоталамуса;
 10 — волокна от субталамуса и вентральной части бокового коленчатого тела (?) — гипотетические связи гипоталамуса со зрительными центрами;
 11 — мезэнцефало-гипоталамический (покрышечно-мамиллярный) пучок, волокна которого подходят к мамиллярным, дорзо- и вентромедиальным и супрахиазматическим ядрам, проходят между ядрами переднего гипоталамуса и частично заканчиваются в преоптической области и перегородке;
 12 — волокна из ретикулярной формации варолиева моста и продолговатого мозга;
 13 — волокна от солитарного ядра;
 14 — супраоптико-нейрогипофизарный путь;
 15 — паравентрикуло-супраоптический, паравентрикуло-нейрогипофизарный и паравентрикуло-бугровый пути;
 16 — волокна от преоптической области и переднего гипоталамического ядра к аденогипофизотропной зоне гипоталамуса (аркуатному ядру);
 17 — гуморальные афферентные влияния на гипоталамус

Рис. 2. Основные эфферентные пути гипоталамической области (ориг.)

- $K_1 - K_2$ — соответственно 8, 9, 10, 12, 11, 13, 32, 24 и 23-е цитоархитектонические поля коры головного мозга;
 ГА — гипофизарная артерия;
 ММЯ — медиальное мамиллярное ядро;
 ЯЗК — ядро задней комиссуры;
 КЯ — красное ядро;
 МНУ — межножечный узел;
 ЦЯП — центральное ядро покрышки;
 1 — мамилло-таламический тракт (пучок Вик д'Азира);
 2 — волокна от заднего гипоталамуса к дорзомедиальному ядру таламуса через перивентрикулярную систему;
 3 — волокна от гипоталамуса к бледному шару;
 4 — волокна, проходящие в системе свода от гипоталамуса через перегородку к гиппокампу;
 5 — таламо-кортикальные пути от переднего таламического ядра;
 6 — таламо-кортикальные пути от дорзомедиального таламического ядра;
 7 — задний продольный пучок;
 8 — пучок Шютца;
 9 — дорзальный подбугрово-покрышечный путь;
 10 — мамилло-покрышечный пучок;
 11 — ретикуло-спинальный путь;
 12 — паравентрикуло-супраоптический, паравентрикуло-нейрогипофизарный и паравентрикуло-бугровый пути;
 13 — супраоптико-нейрогипофизарный путь;
 14 — волокна от преоптической области и переднего гипоталамического ядра к аденогипофизотропной зоне гипоталамуса (аркуатному ядру);
 15 — туберо-инфундибулярный пучок;
 16 — поступление нейрогормонов в цереброспинальную жидкость инфундибулярной бухты в области аксо-вентрикулярных контактов, в цереброспинальную жидкость III желудочка в области дендро-вентрикулярных контактов, а также в капилляры вентрального гипоталамуса (за пределами локализации нейросекреторных ядер), которые связаны с системой общей циркуляции крови. Нейрогормоны, поступающие в цереброспинальную жидкость, способны оказывать влияние на функциональное состояние центральной нервной системы в целом.

Остальные обозначения те же, что на рис. 1

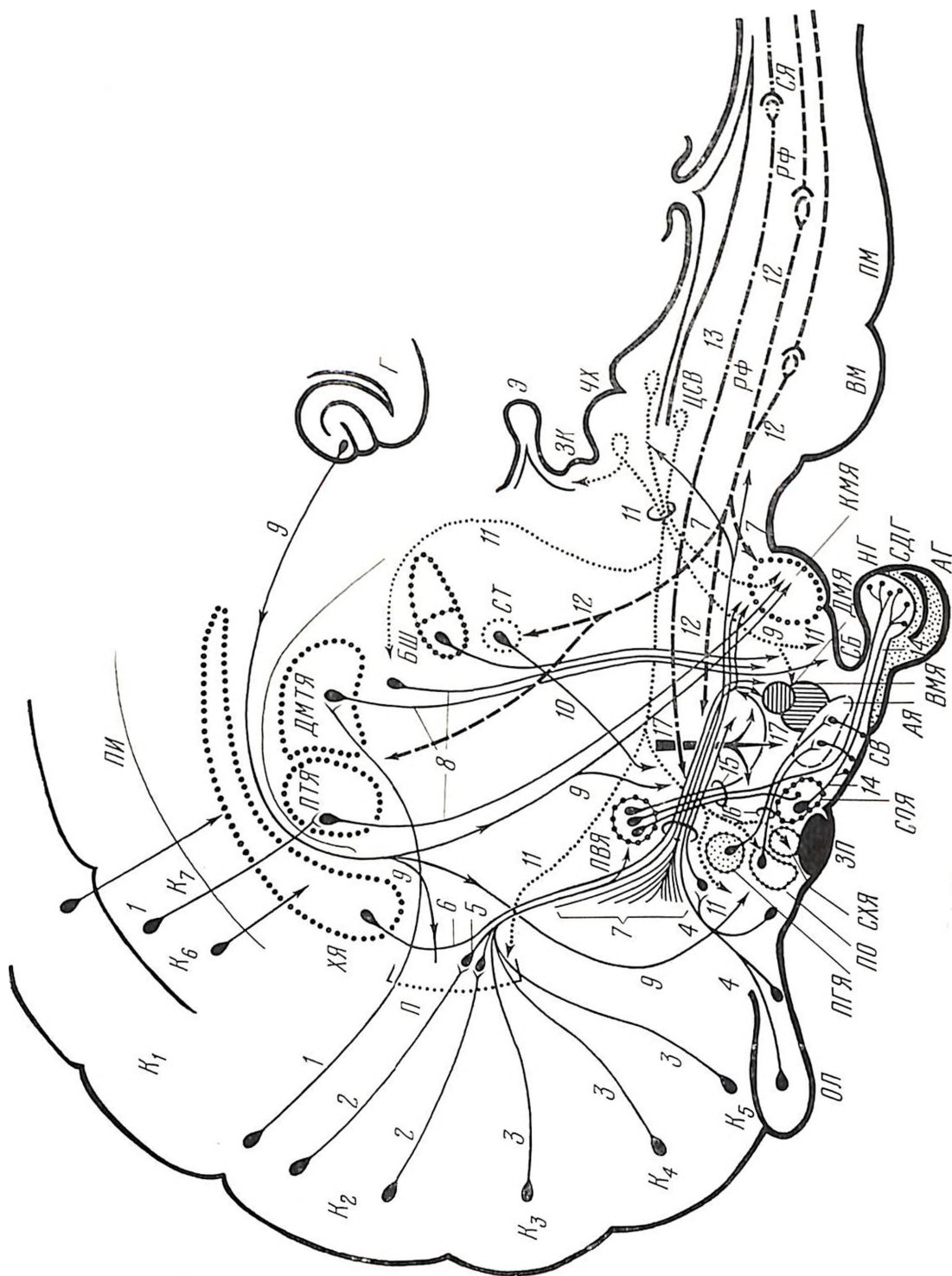


Рис. 1.

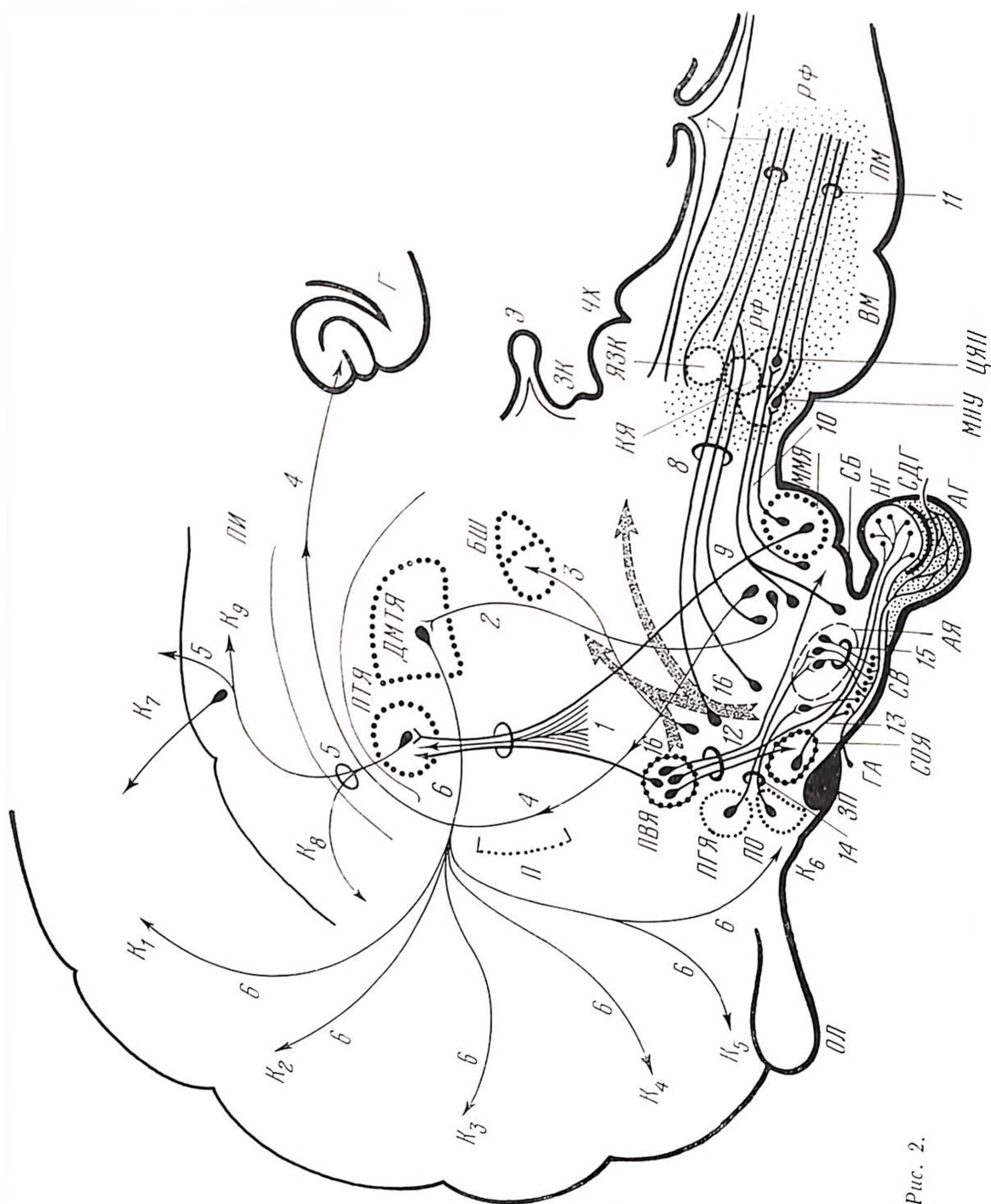
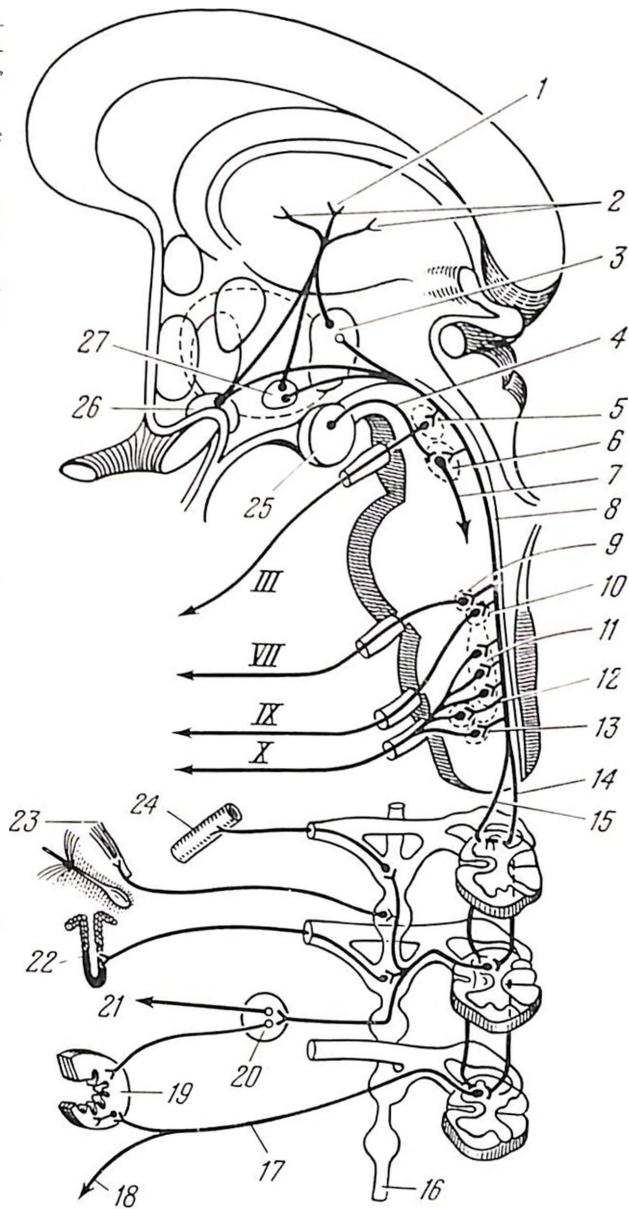


Рис. 2.

Рис. 3. Связь гипоталамуса со стволом мозга через перивентрикулярную систему. Перивентрикулярные волокна (House, Pansky, 1960)

- 1 — дорзомедиальное таламическое ядро;
 - 2 — ядра средней линии таламуса;
 - 3 — заднее гипоталамическое поле;
 - 4 — мамилло-теgmentальный тракт;
 - 5 — ядро Эдингера — Вестфала;
 - 6 — ретикулярные ядра покрышки;
 - 7, 8 — пути к ретикулярной формации;
 - 9-13 — ядра черепно-мозговых нервов;
 - 14, 15 — ретикуло-спинной пучок;
 - 16 — симпатический ствол;
 - 17 — тазовые нервы;
 - 18 — к тазовым органам;
 - 19 — пищеварительный тракт;
 - 20 — превертебральный ганглий;
 - 21 — висцеральная ветвь;
 - 22 — потогонные железы;
 - 23 — мышцы — подниматели волос;
 - 24 — сосуды брюшной полости;
 - 25 — мамиллярные тела;
 - 26 — супраоптическая область;
 - 27 — туберальное ядро;
- III, VII, IX, X — черепно-мозговые нервы



симпатические волокна из гипоталамуса, возникает, согласно данным того же автора, в преоптической области. Он проходит через латеральную гипоталамическую область, вступает в мозговой ствол и оттуда идет вместе с описанными симпатическими волокнами в спинной мозг. Схематическое изображение дальнейшего хода симпатических и парасимпатических волокон к эндокринным образованиям представлено на рис. 4.

Нейросекреторные клетки гипоталамических ядер являются местом трансформации нервных стимулов в гуморальные факторы, обладающие высокой и специфической физиологической активностью. Такое преобразование в нейросекреторную активность импульсов, поступающих в гипоталамус из других отделов головного мозга, обеспечивается двойственным характером этих нейронов, выражающимся в проявлении ими нервнопроводниковых и эндокринных свойств. Владея, по об-

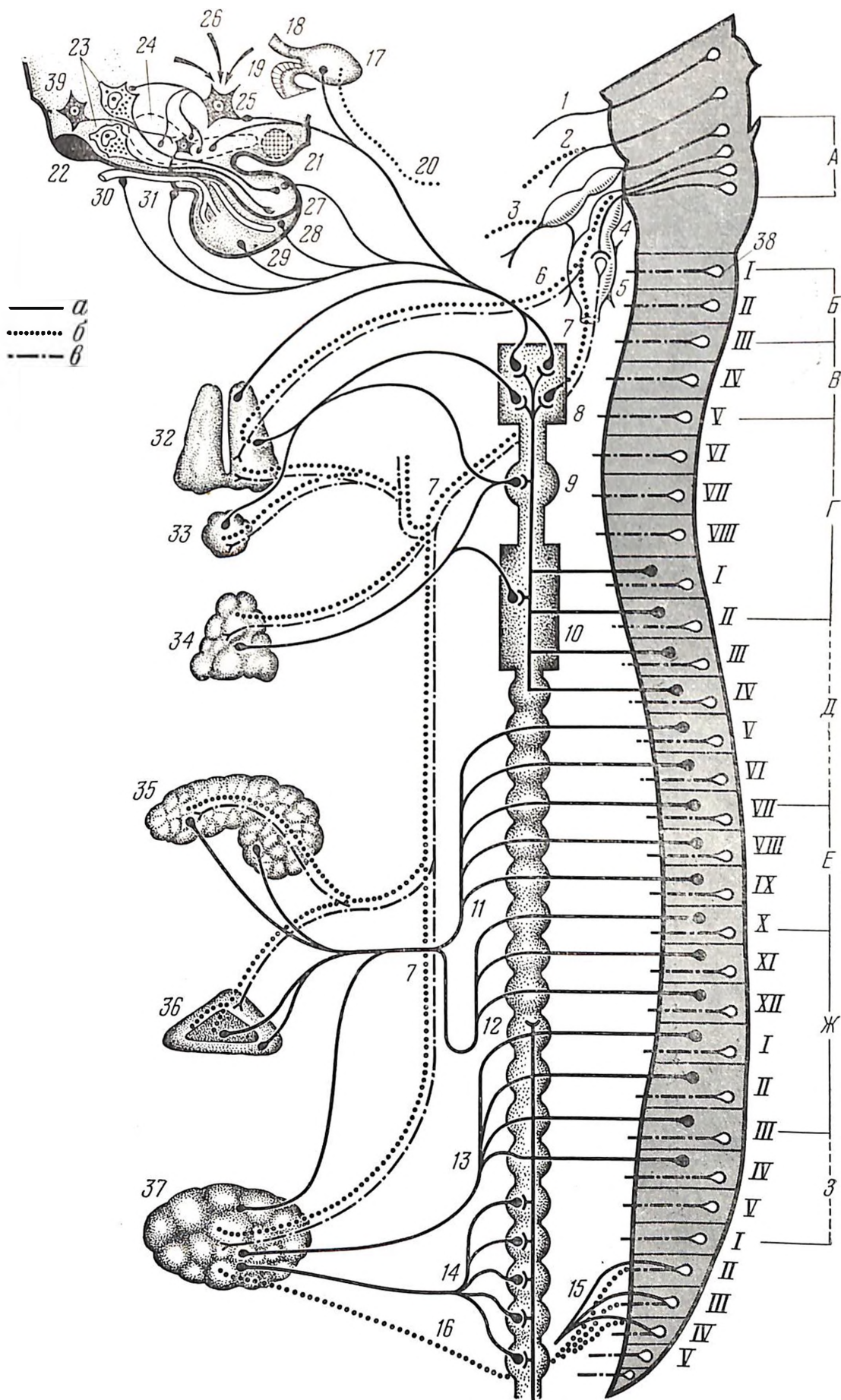
разному выражению Шаррера (Scharf, 1952), «двумя языками» — нервным и гуморальным, гипоталамические клетки играют роль своего рода «переводчиков» языка приказаний нервной системы на язык гуморальной активности. Это служит яркой иллюстрацией диалектического единства нервного и гуморального, проявляющегося на уровне гипоталамуса.

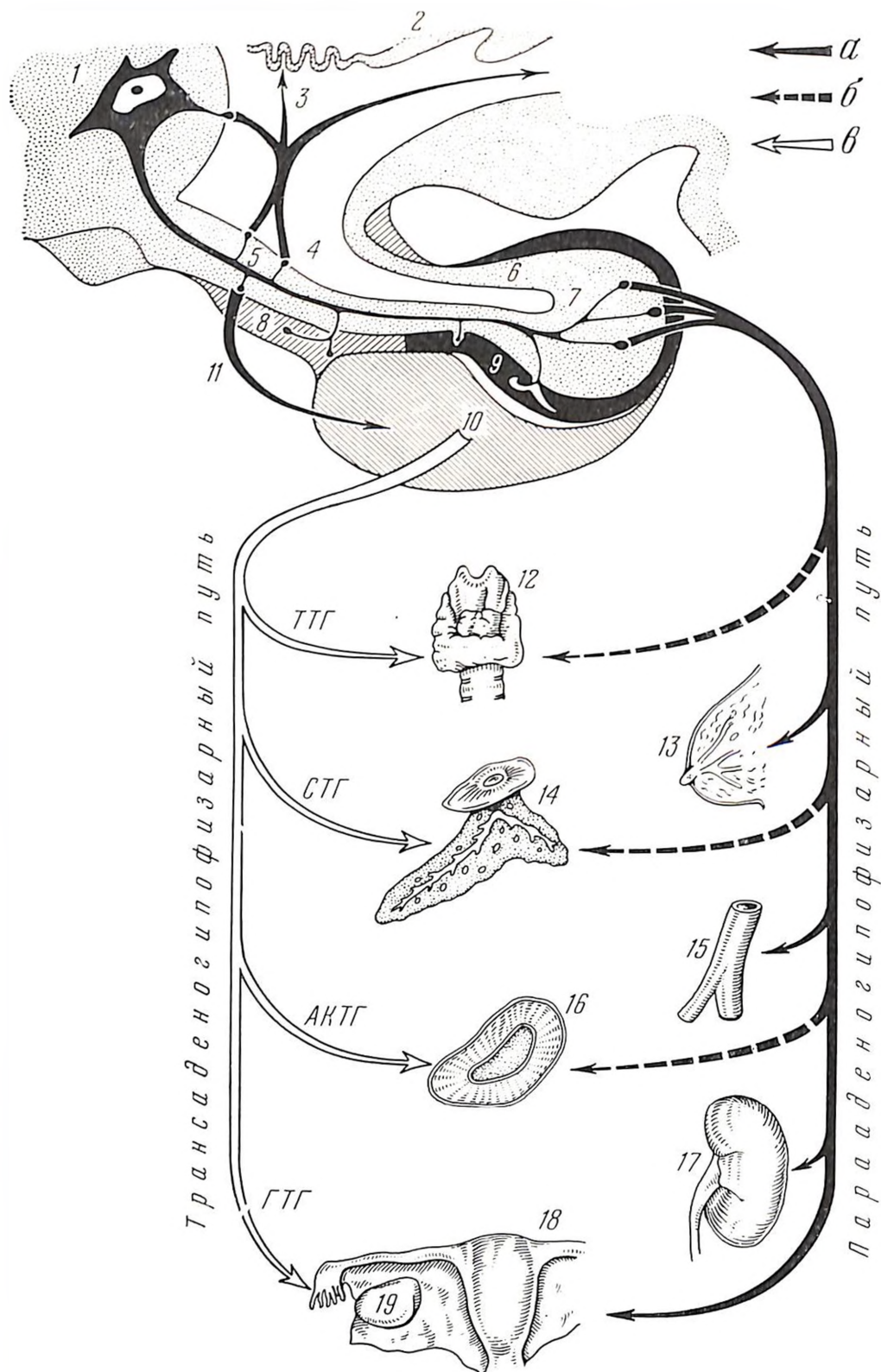
Таким образом, структурные особенности гипоталамуса обеспечивают разведение приходящих к нему начальных нервных импульсов на различные по характеру, конечному назначению и способам переноса к железам внутренней секреции физиологические активности, которым суждено затем встретиться на уровне эндокринной ткани.

Переключение нервного импульса в гуморальные звенья механизмов передачи возбуждения к некоторым периферическим эндокринным органам завершается, как известно, образованием тропных гормонов в нижнем мозговом придатке, находящемся в топографическом и функциональном единстве с гипоталамусом и получающим от него стимулы в виде нейросекреторных продуктов (рилизинг-факторов). Эти продукты переносятся к аденогипофизу с током крови портального, а в чрезвычайных ситуациях, возможно (Поленов, 1968; Алешин, 1971), и общего круга кровообращения (рис. 5).

Рис. 4. Общая схема иннервации желез внутренней секреции (ориг.)

- | | |
|---|---|
| 1 — n. oculomotorius; | нервных центров различных отделов |
| 2 — n. facialis; | головного мозга; |
| 3 — n. glossopharyngeus; | 27 — нейрогипофиз; |
| 4 — gn. jugulare; | 28 — средняя доля гипофиза; |
| 5 — gn. nodosum; | 29 — аденогипофиз; |
| 6 — n. laryngeus sup.; | 30 — верхняя гипсфизарная артерия; |
| 7 — n. vagus; | 31 — eminentia mediana; |
| 8 — gn. cervicale sup.; | 32 — щитовидная железа; |
| 9 — gn. cervicale medium; | 33 — паращитовидная железа; |
| 10 — gn. stellatum; | 34 — вилочковая железа; |
| 11 — n. splanchnicus major; | 35 — поджелудочная железа; |
| 12 — n. splanchnicus minor; | 36 — надпочечник; |
| 13 — стволки от g. g. trunci sympathici через gn. mesentericum inf.; | 37 — яичник; |
| 14 — стволки от g. g. trunci sympathici через pl. pl. hypogastricus sup. et inf.; | 38 — чувствительные нейроны в сегментах спинного мозга; |
| 15 — pl. sacralis; | 39 — клетка преоптической области или переднего гипоталамического ядра, контактирующая с клетками аденогипофизотропной зоны гипоталамуса. |
| 16 — n. n. splanchnici sacrales; | Области локализации чувствительных нейронов, посылающих свои волокна к железам внутренней секреции: |
| 17 — эпифиз; | А — общие чувствительные ядра n. glossopharyngeus и n. vagus; |
| 18 — комиссура поводков эпифиза; | Б — к передней доле гипофиза; |
| 19 — субкомиссуральный орган; | В — чувствительные нейроны n. phrenicus, часть которых иннервирует поджелудочную железу и надпочечники (?); |
| 20 — преганглионарные парасимпатические волокна к эпифизу (?) (Wurtman et al., 1968); | Г — к щитовидной и паращитовидным железам; |
| 21 — corpus mammillare; | Е — к поджелудочной железе; |
| 22 — chiasma opticum; | Ж — к надпочечникам и яичникам (семенникам); |
| 23 — нейросекреторные клетки супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса; | Д, З — сегменты, чувствительные нейроны которых частично участвуют в иннервации желез внутренней секреции; |
| 24 — аденогипофизотропная зона гипоталамуса; | а — постганглионарные и преганглионарные симпатические волокна; |
| 25 — предполагаемое переключение периферических симпатических стимулов на нейросекреторные клетки переднего гипоталамуса и клетки его аденогипофизотропной зоны через нейроны мелкоячеистых ядер подбугорья или внегипоталамических ядер (?); | б — парасимпатические волокна; |
| 26 — влияния на гипоталамус (в частности, на его мелкоячеистые ядра) со стороны | в — чувствительные волокна |





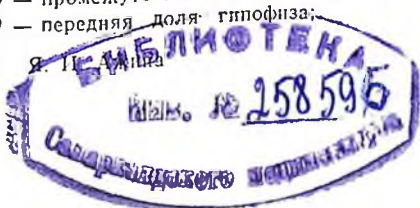
Следовательно, нервное возбуждение, возникающее в какой-либо рефлексогенной зоне организма, переносится к периферическим железам внутренней секреции при помощи тропных аденогипофизарных гормонов, а также при помощи потенциала действия и медиаторов симпатических и парасимпатических нервных волокон (см. рис. 3—5). С общефизиологической точки зрения аденогипофизарные криотропные гормоны, симпатические и парасимпатические нервы рассматриваются как конечные эфферентные звенья рефлекторных механизмов, обеспечивающих генерализацию и пролонгацию нервного импульса посредством гормонов периферических желез внутренней секреции. Эти способы передачи нервного возбуждения, дополняя друг друга, осуществляют двойной контроль за деятельностью желез внутренней секреции, что является отражением широко представленного в организме общепологического принципа множественного обеспечения регуляции структуры и функции органов и тканей.

Однако в формирующейся в настоящее время системе знаний о способах регуляции эндокринных функций четкое представление складывается только в отношении значения секреторных продуктов гипоталамуса для функции аденогипофиза и криотропных факторов последнего для гормоноподобной деятельности щитовидной железы, яичников, семенников, пучковой и сетчатой зон коры надпочечников. Считается, что упомянутые гуморальные факторы играют решающую роль в осуществлении контроля за деятельностью перечисленных эндокринных органов. Мнение же о функции эфферентных нервов этих органов, а также нервов нейрогипофиза, вилочковой, поджелудочной, парашитовидных желез и эпифиза остается до сих пор, как уже отмечалось, в значительной степени неопределенным. Еще в большей степени ограничены и неопределены наши знания об отношении симпатических и особенно парасимпатических нервов к аденогипофизотропной зоне и нейросекреторным гомори-положительным ядрам гипоталамуса

Рис. 5. Действительные (а) и предполагаемые (б) пути распространения и направления воздействия нейрогомонов, а также тропных гормонов (в) (Поленов, 1968)

- | | |
|---|--------------------------------|
| 1 — нейросекреторная клетка гипоталамуса; | 11 — воротные сосуды гипофиза; |
| 2 — сосудистое сплетение; | 12 — щитовидная железа; |
| 3 — III желудочек; | 13 — молочная железа; |
| 4 — бухта воронки; | 14 — поджелудочная железа; |
| 5 — срединное возвышение; | 15 — кровеносный сосуд; |
| 6 — инфундибулярная часть нейрогипофиза; | 16 — надпочечник; |
| 7 — главная задняя часть нейрогипофиза; | 17 — почка; |
| 8 — туберальная часть передней доли гипофиза; | 18 — матка; |
| 9 — промежуточная доля гипофиза; | 19 — яичник; |
| 10 — передняя доля гипофиза; | |

2



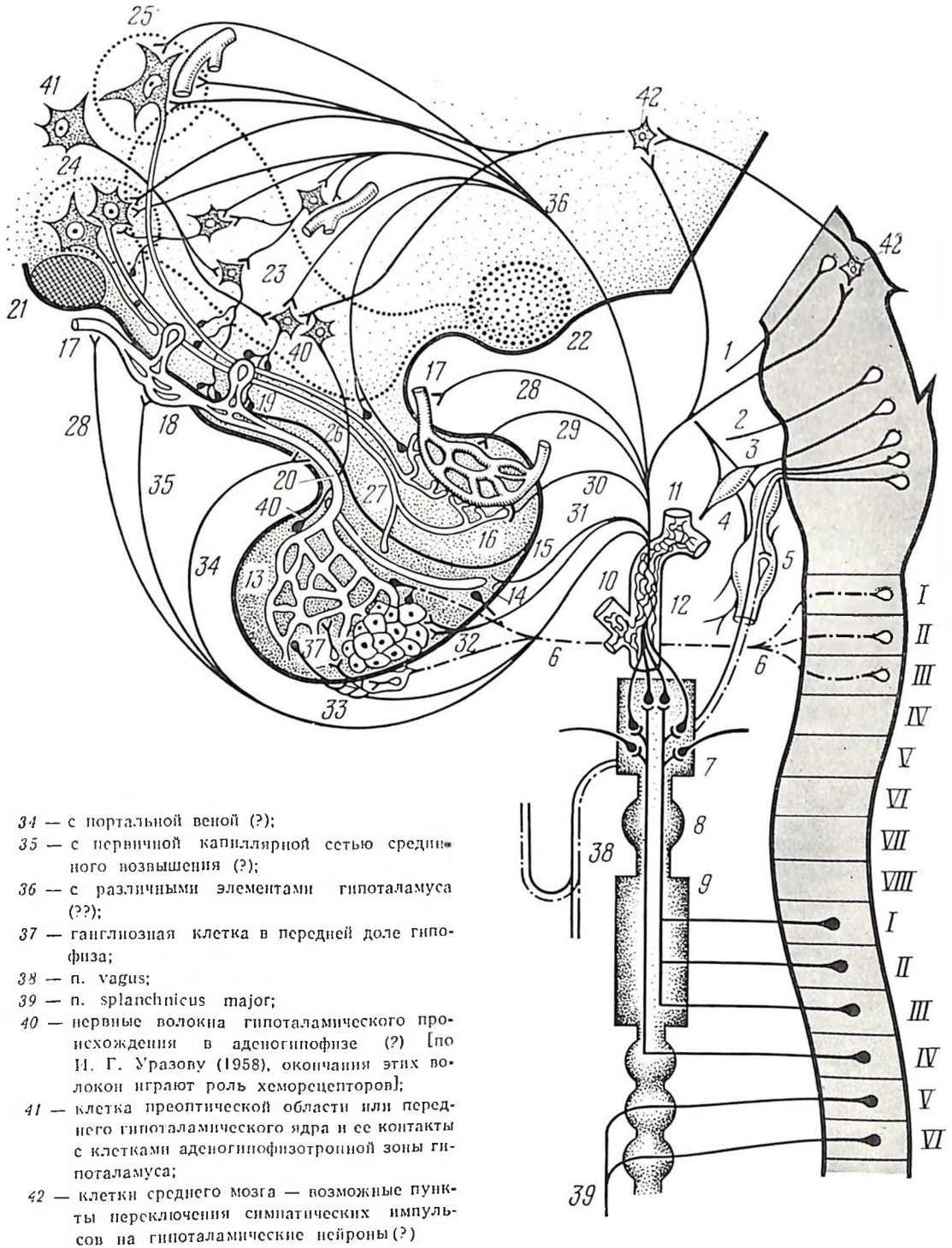
НЕЙРОГИПОФИЗ И ГИПОТАЛАМО-НЕЙРОГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА

Иннервация нейрогипофиза. По своим нервным связям с гипоталамусом нейрогипофиз, появляющийся у животных, ведущих наземный образ жизни, занимает особое место среди эндокринных органов (рис. 6—8). Основными структурными элементами задней доли гипофиза (срединное возвышение, инфундибулярная и задняя главная части) являются разветвления и окончания отростков нейросекреторных клеток мощного супраоптико-наравентрикулярно-гипофизарного тракта, насчитывающего у человека до 100 000 волокон. Поэтому задняя доля гипофиза рассматривается как дистальная часть гипоталамо-нейрогипофизарной системы (Пинес, 1927; Жданов и др., 1961; Поленов, 1962, 1968; Войткевич, 1967; Алешин, 1971; Pines, 1926; Roussy, Mosinger, 1935, 1946; Rassmussen, 1938; Sawyer et al., 1960; и др.). Вместе с тем она получает иннервацию от верхних шейных симпатических узлов и звездчатых узлов через каротидные сплетения (Константинова и др., 1970; Поленов, 1970а, б; Pines, 1926; Rassmussen, 1938; Haggis, 1951а, б). Симпатические нервы проникают в заднюю долю гипофиза с нижней гипофизарной артерией и заканчиваются вблизи клеток эпиндимы, нейрогипофизарных сосудистых муфт и в синусоидных капиллярах (Уразов, 1953, 1955). Волокна этих нервов носят норадренэргический характер и исчезают после симпатэктоми (Vjörklund, 1968).

Флюоресцентно-микроскопические исследования показали, что задняя доля гипофиза млекопитающих характеризуется немногочисленностью моноаминэргических волокон, свечение которых заметно изменяется при активации функции гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы (Акмаев, Донат, 1966; Говырин и др., 1966; Vjörklund, 1968).

Рис. 6. Источники иннервации нейрогипофиза и аденогипофиза (ориг.)

- | | |
|--|---|
| 1 — n. oculomotorius; | 19 — вазоневральны синапсы; |
| 2 — n. facialis; | 20 — порталная вена; |
| 3 — n. glossopharyngeus; | 21 — chiasma opticum; |
| 4 — gnI. jugulare; | 22 — corpus mammillare; |
| 5 — gnI. nodosum; | 23 — аденогипофизотропная зона гипоталамуса; |
| 6 — чувствительные волокна к аденогипофизу; | 24 — nucl. supraopticus; |
| 7 — gnI. cervicale sup.; | 25 — nucl. paraventricularis; |
| 8 — gnI. cervicale medium; | 26 — tractus hypothalamo-hypophysens; |
| 9 — gnI. stellatum; | 27 — веточка от гипоталамо-гипофизарного тракта, заходящая в среднюю долю. |
| 10 — a. carotis externa; | Установленные и предполагаемые (?) контакты симпатических волокон с отдельными структурами гипофиза и гипоталамуса; |
| 11 — a. carotis interna; | 28 — с гипофизарными артериями; |
| 12 — pl. caroticus internus; | 29 — с капиллярной сетью нейрогипофиза (?); |
| 13 — lobus anterior hypophysis с вторичной капиллярной сетью; | 30 — с окончаниями аксонов нейросекреторных клеток (?); |
| 14 — гипофизарная щель; | 31 — с паренхимой средней доли гипофиза; |
| 15 — pars intermedia hypophysis; | 32 — с клетками передней доли гипофиза; |
| 16 — lobus posterior hypophysis с капиллярной сетью; | 33 — с окологипофизарным нервным сплетением и микроганглиями в нем; |
| 17 — гипофизарные артерии; | |
| 18 — eminentia mediana с первичной капиллярной сетью и капиллярными петлями; | |



Электронно-микроскопически в задней доле гипофиза крысы также выявлены немногочисленные моноаминэргические волокна, которые располагаются в основном в области перехода в стебель гипофиза. Расширения этих волокон содержат гранулы с электронно-плотным центром 700—1000 Å. Большинство расширенных моноаминэргических волокон находится на некотором отдалении от капилляров и окружено нейросекреторными волокнами и питуицитами. В области контактов между ними обычно не обнаруживается никаких специализированных структур. Отдельные волокна контактируют с капиллярами и даже проникают в перикапиллярное пространство. Изредка встречаются крупные расширения таких волокон, содержащие помимо гранул разнообразные полиморфные включения, дегенерирующие митохондрии и многочисленные мелкие трубочки (Угрюмов, Беленький, 1975). Имеется мнение, что волокна от верхних симпатических узлов поступают в заднюю долю не только через каротидные сплетения, но и через гипоталамус (Белоус, 1952а, б; Уразов, 1953, 1955; Тонких, 1956; Алешин, 1960, 1971; и др.).

После нарушения целостности гипоталамо-гипофизарного тракта (перезажатие или перерезка ножки гипофиза) наступает ретроградная дегенерация клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер и атрофия нейрогипофиза. В нем исчезают вазопрессин, антидиуретический гормон (АДГ)¹ и окситоцин, развивается полиурия (Fisher et al., 1938; Magoun et al., 1939; White et al., 1942; Hild, 1951a, b; 1956; Rothballer, Skoryna, 1960; и др.). Перерезанная гипофизарная ножка регенерирует в новую заднюю долю гипофиза, одновременно восстанавливается секреция АДГ и возвращается к норме интенсивность диуреза (Майорова, 1964; Фендлер и др., 1971; Hild, 1951a, b; Moll, 1957; Mûgami et al., 1969). Напротив, раздражение нейросекреторных ядер переднего гипоталамуса, гипоталамо-гипофизарного тракта, срединного возвышения, ножки гипофиза сопровождалось уменьшением диуреза, сокращением матки и медленным повышением кровяного давления (Fisher et al., 1938; Haterius, 1940; Harris, 1948a, b; и др.). Перерезка же шейных симпатических нервов, осуществляющих окольную связь гипоталамуса с нейрогипофизом, не препятствует проявлению эффектов раздражения гипоталамуса, т. е. появлению в цереброспинальной жидкости животных веществ, вызывающих повышение кровяного давления и сокращение девственной матки морской свинки (Kagplus, Pechenik, 1930, 1933; и др.).

Функция нейрогипофиза в условиях эксплантации. Обращают на себя внимание результаты опытов, в которых изучалась функция фрагментов ткани задней доли гипофиза в условиях их инкубирования *in vitro*, т. е. в условиях исключения влияния симпатических импульсов из верхнего шейного симпатического узла, а также импульсов, приходящих в нейрогипофиз по аксонам клеток гипоталамических ядер. Оказалось, что эксплантация различных участков нейрогипофиза не препятствует проявлению в течение определенного времени характерных для них функциональных свойств. Так, в культуре ткани задней доли гипофиза мыши в течение 50 дней обнаруживался питурусин при одновременном формировании нервной сети из больших клеток, напоминающих питуициты (Geiling, Lewis, 1935).

В других опытах с культурой задней доли гипофиза собак и крыс было установлено, что гормоны нейрогипофиза в таких условиях определяются только в течение нескольких дней. После 6—7 дней культиви-

¹ Некоторые авторы считали, что вазопрессин и АДГ — разные гормоны.

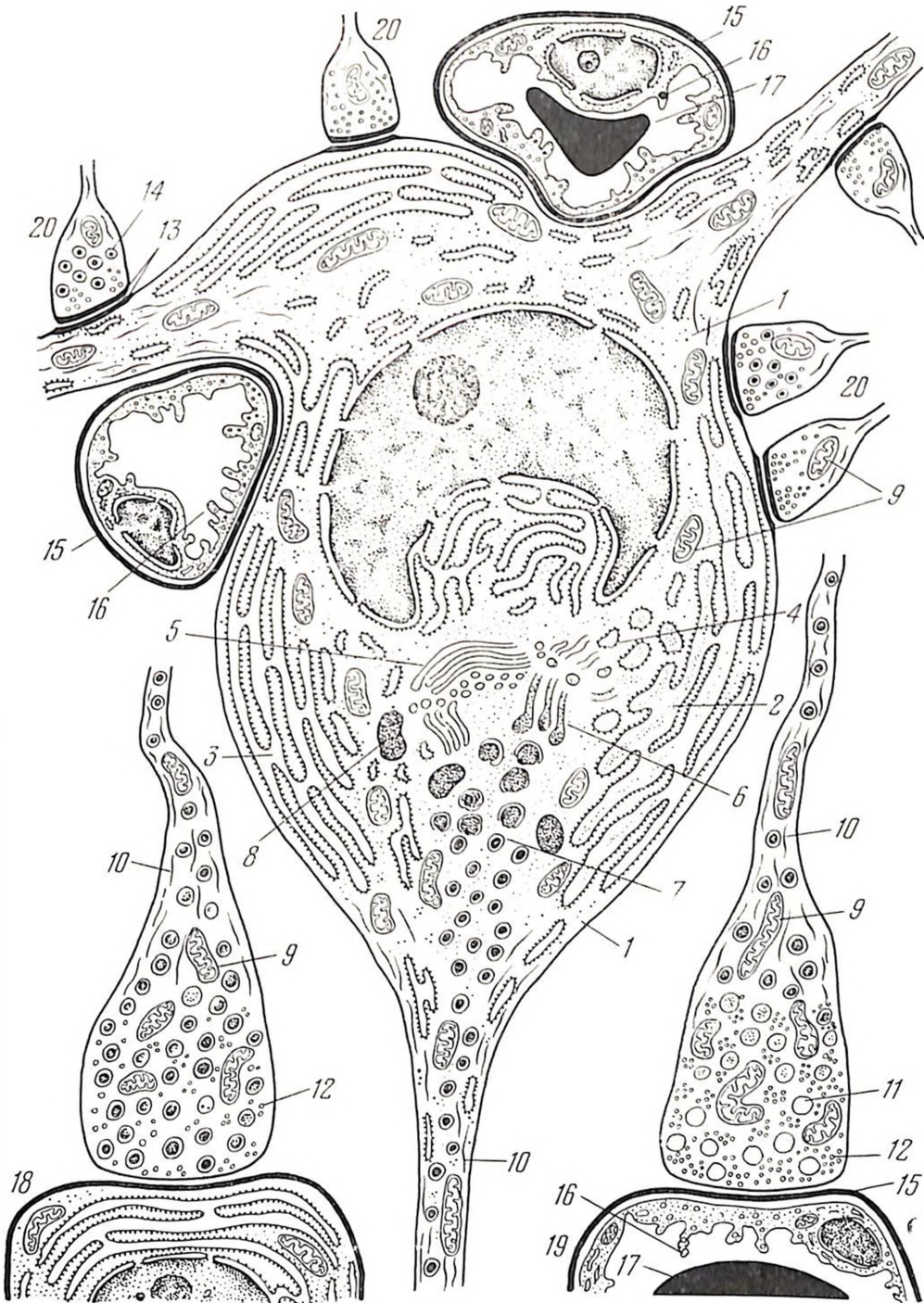


Рис. 7. Строение и изменение в процессе секреции структурных компонентов перикариона нейросекреторной клетки гипоталамуса, ее отростков и терминалей, контактирующих с эпителиальной железистой клеткой (18) и капилляром (19) (Поленов, 1968)

1 — свободные рибосомы;
 2 — гранулярная эндоплазматическая сеть, содержащая первичный секреторный продукт;
 3 — лишенная его;
 4 — «переходный элемент» эндоплазматической сети;
 мембранные и вакуолярные компоненты аппарата Гольджи;
 5 — неактивные;
 6 — конденсирующие секреторный продукт;
 7 — «зрелые» гранулы нейросекрета;

8 — лизосомоподобные крупные гранулы;
 9 — митохондрии;
 10 — нейротофибриллы;
 11 — «остаточные» нейросекреторные гранулы;
 12 — так называемые «синаптические пузырьки»;
 13 — пре- и постсинаптические мембраны;
 14 — мелкие гранулы, содержащие катехоламины;
 15 — базальная мембрана капилляров;
 16 — микроворсинки;
 17 — эритроцит;
 20 — синаптические бляшки

рования содержание нейрогипофизарных гормонов быстро уменьшается. В задней доле гипофиза, взятой для культивирования от обезвоженного животного, гормоны вообще не определялись (Hild, 1956). Культивируемые срезы из области срединного возвышения морских свинок инкорпорировали ^{35}S -метионин и ^3H -тирозин, в то же время дистальная часть нейрогипофиза была в этом отношении неактивной. Появление меченого гормона при этом происходило по истечении латентного периода (Takabatake, Sachs, 1964). По мнению авторов, это служит объективной и уникальной характеристикой синтеза вазопрессина. Подтверждением этому являются опыты, в которых срезы срединного возвышения морских свинок, лишенных воды в течение 4 дней перед забоем, накапливали в 2—5 раз больше меченого вазопрессина, чем срезы срединного возвышения, взятые от животных, имевших свободный доступ к воде.

В опытах *in vitro* была установлена важная роль кальция в освобождении вазопрессина фрагментами задней доли гипофиза. Эти эксперименты подтвердили мнение, что освобождение вазопрессина из задней доли гипофиза регулируется импульсами, распространяющимися по гипоталамо-нейрогипофизарному тракту. На основании результатов этих опытов высказывается предположение, что освобождение вазопрессина из нейросекреторных терминалей обусловлено усилением поступления к ним ионов кальция, являющегося следствием деполяризации мембран. Вместе с тем кальций *in vitro* препятствует образованию нейрофизина и вазопрессина. Предполагается, что кальций, соединяясь с вазопрессинном в белковых молекулах, создает условия для освобождения вазопрессина и, возможно, повышает степень активации последнего (Douglas, Poisner, 1964; Smith, Thorn, 1965).

Однако результаты опытов *in vitro* не снижают ценности данных, полученных *in vivo* и свидетельствующих о том, что шейный отдел симпатической нервной системы сам по себе является существенным звеном в механизмах регуляции функциональной активности нейрогипофиза.

Влияние раздражения верхних шейных симпатических узлов на гипоталамо-нейрогипофизарную систему. Еще Шамоф в 1916 г. (Schamoff, 1916) в острых опытах на кошках, собаках и кроликах наблюдал гликозурию и повышение кровяного давления при раздражении верхних шейных симпатических узлов на фоне двусторонней ваготомии. Этим эффектам раздражения симпатических узлов не препятствовала предварительная (за несколько дней) перерезка спинного мозга на уровне IV грудного сегмента. Автор предполагал, что наблюдавшиеся изменения в организме являются результатом усиления секреции гормонов задней доли гипофиза, возникающего вследствие влияния на гипофиз симпатических импульсов. Это предположение как бы нашло свое подтверждение в результатах опытов М. Г. Дурмишьяна (1937, 1955). Раздражая головной конец шейных симпатических нервов у собак с перерезанным спинным мозгом на уровне C_7 — D_1 и с двусторонней ваготомией, исследователь наблюдал медленное повышение артериального давления, однако после гипофизэктомии давление не изменялось. Раздражение верхних шейных симпатических узлов приводило также к увеличению содержания в гипофизе гормона, вызывающего сокращение матки (Pak, 1926). В дальнейших исследованиях было показано, что при раздражении верхних шейных симпатических узлов или нервов у животных различных видов закономерно развиваются наряду с упомянутыми и другие эффекты, которые относили на счет активации секреторной деятельности нейрогипофиза.

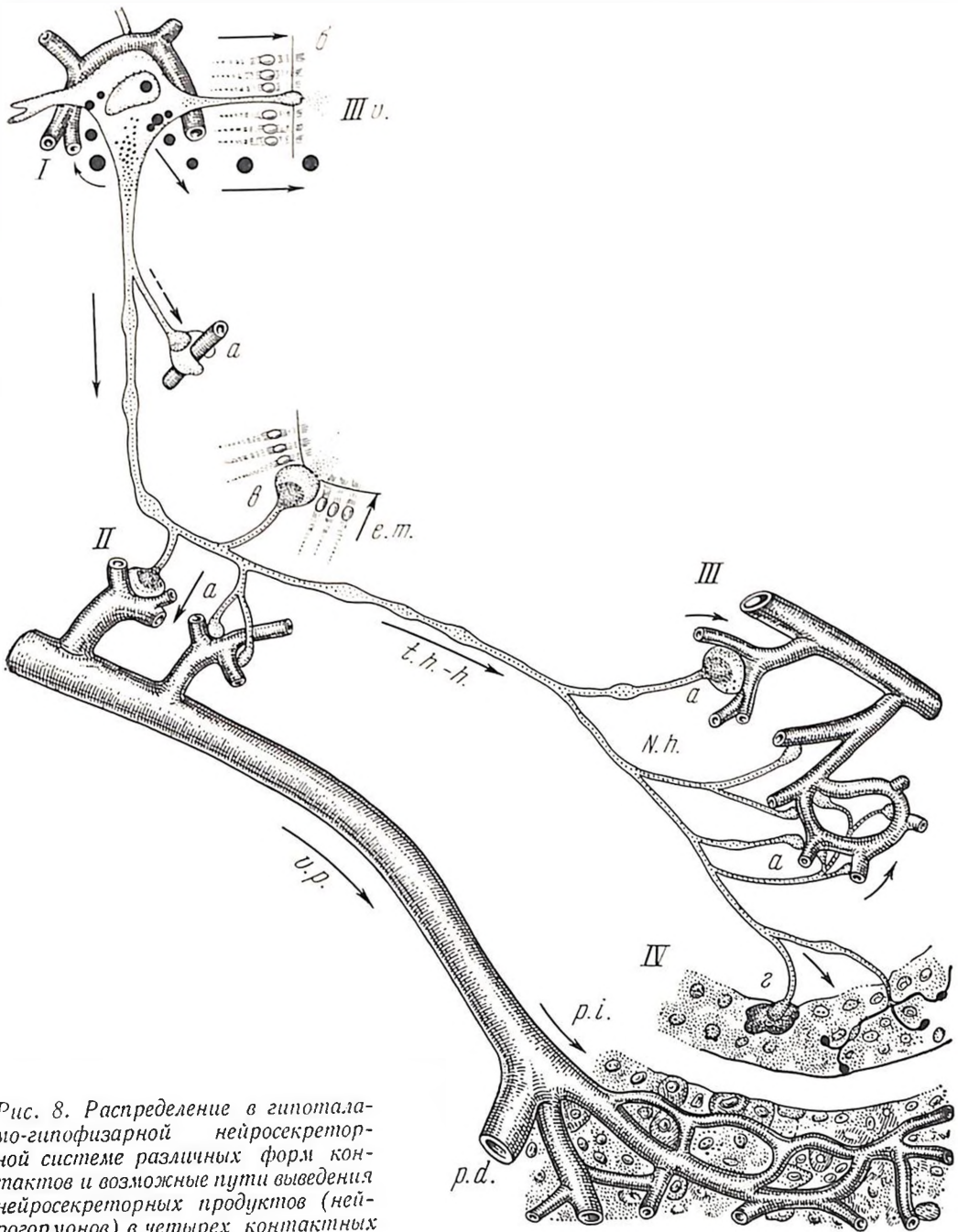


Рис. 8. Распределение в гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системе различных форм контактов и возможные пути выведения нейросекреторных продуктов (нейрогормонов) в четырех контактных областях (Поленов, 1962)

III v. — III желудочек;
 e. m. — срединное возвышение;
 t. h.-h. — гипоталамо-гипофизарный тракт;
 N. h. — нейрогипофиз;
 p. i. — средняя доля гипофиза;
 p. d. — передняя доля гипофиза;
 u. p. — портальная вена.

Контакты:

a — аксо-вазальный;
 б — дендро-вентрикулярный;

в — аксо-вентрикулярный;
 г — аксо-аденарный.

Область контакта:

I — центральная;
 II — проксимальная;
 III — дистальная;
 IV — аденогипофизарная.

Стрелки указывают направление перемещения нейрогормонов

Электрическое раздражение головных концов шейных симпатических нервов или раздражение никотином верхних шейных симпатических узлов у кошек приводило к появлению в цереброспинальной жидкости веществ, вызывающих сужение сосудов и сокращение матки морской свинки. Этому эффекту препятствовали и предварительная гипофизэктомия, и перерезка ножки гипофиза (Мариц, 1951, 1953; Гаврилова, 1952). Сосудосуживающие свойства приобретала цереброспинальная жидкость и после раздавливания верхних шейных симпатических узлов пинцетом, однако они не появлялись у тех собак, у которых предварительно перерезали ножку гипофиза (Ильина, Тонких, 1947). Раздавливание верхних шейных симпатических узлов приводило также к потере организмом собак способности отвечать повышенным диурезом на водные нагрузки (Моисеев и др., 1947). Это явление, по-видимому, обязано своим происхождением усилению секреции нейрогипофизом антидиуретического гормона, поскольку последний начинает обнаруживаться в цереброспинальной жидкости кошек после раздражения шейных симпатических нервов (Зотикова, Шенгер, 1959).

В соответствии с мнением Шамова (Schamoff, 1916) и результатами опытов с удалением гипофиза (Дурмишьян, 1937, 1955; Ильина, Тонких, 1947, 1958; Гаврилова, 1952; Мариц, 1951, 1953) можно было бы считать, что эффекты раздражения шейных симпатических нервов и верхних шейных симпатических узлов являются следствием прямого влияния нервных стимулов на нейрогипофиз. Однако результаты исследований с перерезкой ножки гипофиза, в которых нижний мозговой придаток остается на своем месте, но прерываются его связи с гипоталамусом, свидетельствуют о том, что этот взгляд отражает только одну сторону процесса, в который вовлекается сложная система. Большинство исследователей считают, что нейрогипофиз получает периферическую иннервацию не через гипоталамус, а непосредственно с нервными волокнами нижней гипофизарной артерии. Перерезка ножки гипофиза не прерывает этих нервных связей. Тем не менее эта операция препятствует развитию эффектов раздражения шейного симпатического нерва. По-видимому, активации только одного нейрогипофиза с его ограниченным запасом гормонов недостаточно, чтобы эти эффекты смогли проявиться.

В настоящее время считается общепризнанным, что нейрогипофиз не является самостоятельным эндокринным органом. Он рассматривается как резервуар, в котором происходит временная аккумуляция нейросекреторных продуктов, вырабатываемых в гипоталамических ядрах, и последующая передача их в ток крови (рис. 4—8), хотя высказывается мнение, что в нем происходит окончательное формирование гормонов путем их отделения от переносчиков или превращения из прогормонов (Алешин, 1964а, б; Schiebler, 1951, 1954; Barnett, 1954; Hild, 1956; Welsh, 1957 и др.). В связи с этим считается несомненным, что изменения, происходящие в организме при раздражении шейных симпатических нервов и верхних шейных симпатических узлов, так же как и при перерезке этих нервов и ганглиэктомии, являются результатом первичных функциональных сдвигов не только в нейрогипофизе, но и в гипоталамусе. Поэтому вопрос о влиянии вегетативной нервной системы на активность нейрогипофиза рассматривается на современном этапе изучения проблемы одновременно с вопросом о ее влиянии на нейросекреторные процессы в гипоталамусе.

Гистологическое исследование переднего гипоталамуса и задней доли гипофиза у кошек через 15 мин после двадцатиминутного одностороннего раздражения верхних шейных симпатических узлов индукцион-

ным током выявило отчетливую потерю нейросекрета клетками супраоптического ядра (рис. 9, 10). На стороне, противоположной раздражению, реакция супраоптического ядра была выражена меньше, чем на ипсилатеральной. В задней доле гипофиза при этом наблюдали частичную потерю нейросекреторного материала. Одновременное измерение артериального давления у этих животных обнаружило значительное его повышение. Через час после раздавливания верхних шейных симпатических узлов пинцетом у кроликов уровень артериального давления повышался на 29—40%. Во многих нейронах супраоптического ядра в это время резко уменьшилось содержание гранул гоморин-положительного вещества. Наблюдалось также увеличение числа дегенерирующих клеток. В паравентрикулярном ядре и нейрогипофизе существенных изменений не обнаруживали. На основании приведенных данных делается вывод о повышении функциональной активности нейросекреторных клеток супраоптического ядра и усилении выхода в жидкие среды организма вазопрессина. Спустя 6 ч после раздавливания симпатических ганглиев артериальное давление оставалось по-прежнему повышенным, но к этому изменению присоединялось затрудненное дыхание. В супраоптическом ядре преобладали набухшие нейроны с умеренным содержанием секреторных гранул, что наряду с повышенным артериальным давлением, некоторым уменьшением количества нейросекреторного материала в задней доле гипофиза и скоплением его вокруг капилляров может свидетельствовать об одинаково высоком уровне синтеза гоморин-положительного вещества в нейросекреторных клетках супраоптического ядра и его выведения из нейрогипофиза. По истечении 36 ч после раздавливания верхних шейных симпатических узлов наблюдали снижение артериального давления по сравнению с исходным уровнем, затрудненное дыхание животных, отек и очаги воспаления в легких, что, по свидетельству А. В. Тонких и сотр. (1965), является результатом расширения сосудов малого круга кровообращения, циркуляторных расстройств в нем под влиянием питуитрина. Нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер при этом сильно вакуолизированы, количество секрета в них резко уменьшено. В задней доле гипофиза — картина потери нейросекреторного материала. Все вместе взятое расценивается как проявление истощения нейросекреторных клеток, угнетения как синтеза, так и выведения нейросекрета (Жукова, 1962, а — в).

Пяти-шестикратное раздражение шейного симпатического нерва (каждое раздражение продолжалось 30 с) у котов приводило к активации супраоптического ядра гипоталамуса, что выражалось в увеличении размеров ядрышек и количества нейронов, активно синтезирующих и выделяющих пептидные гормоны. В паравентрикулярном ядре этих сдвигов не наблюдалось. В задней доле гипофиза выявлено уменьшение количества нейросекреторного материала и резкое расширение сосудов. Инфундибулярная часть содержала при этом значительное количество нейросекрета (Борисова, 1975).

Наложение на верхние шейные симпатические узлы спиральки из серебряной проволоки (что создавало более слабое раздражение этих узлов, чем их раздавливание) приводило к значительному подъему артериального давления, наблюдавшемуся в течение двадцатисуточного исследования. В супраоптическом ядре через 5, 10 и 20 суток отмечено набухание клеток, обильное или умеренное заполнение их нейросекретом, наличие в них оптически пустых вакуолей. В задней доле гипофиза в начале раздражения отклонений от нормы не наблюдали, но на

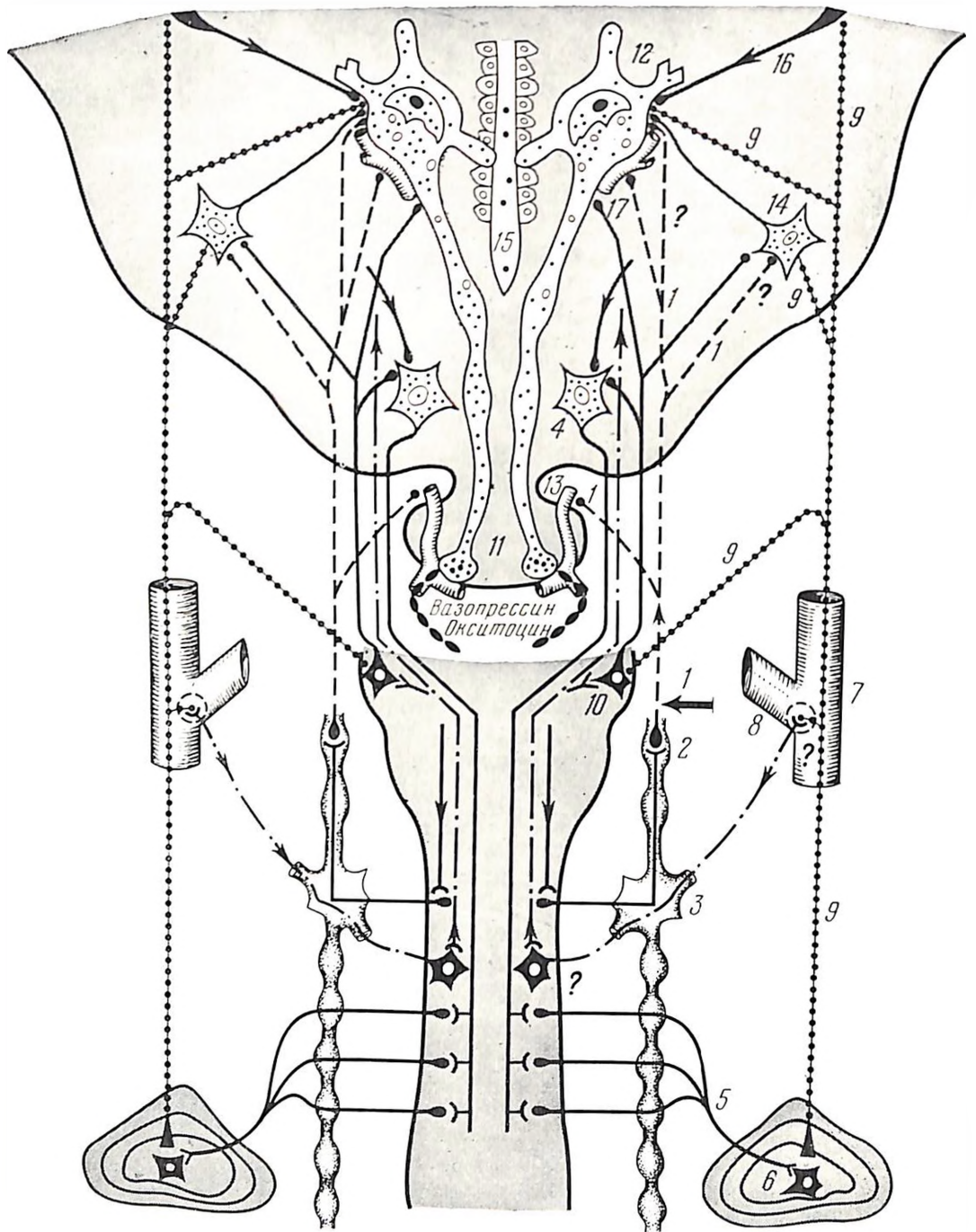


Рис. 9. Реакция нейросекреторной клетки супраоптического ядра гипоталамуса кошки на «одностороннее» раздражение верхнего шейного симпатического узла (индукционный ток в течение 20 мин, учет реакции через 15 мин) [по материалам С. В. Жуковой (1962 а—в)]. Установленные и возможные (?) пути влияния этого раздражения

20-е сутки в ней обнаружены многочисленные глыбки гомори-положительного вещества и тельца Геринга. В паравентрикулярном ядре изменений не наблюдали или же они были слабо выражены в эти сроки исследования (рис. 10, а). Перечисленные изменения рассматриваются как признаки активации клеток супраоптического ядра с усилением образования и выделения нейросекреторного материала (Жукова, 1962, а — в). Такие же или почти такие результаты получены при хроническом раздражении верхних шейных симпатических узлов и в других исследованиях. Нередко при этом изменения в паравентрикулярном ядре оказывались противоположными тем, которые наблюдали в супраоптическом ядре (Голубев, Шумилина, 1956; Алешин и др., 1966; Алешин, Ус, 1970).

Симпатомиметическое вещество центрального и периферического действия — фенамин, который обладает способностью стимулировать выделение норадреналина первыми окончаниями (Fleckenstein, Vign, 1953; Muschoff, 1966) и более выражено возбуждать симпатическую нервную систему, чем адреналин и эфедрин, после пятидневного введения крысам-самцам вызывает увеличение содержания нейросекрета в клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер и особенно в их аксонах, составляющих гипоталамо-гипофизарный тракт. Увеличивалось число клеток с повышенным содержанием секрета (рис. 10, а). Размеры ядер нейронов паравентрикулярного ядра были больше, чем в контроле, а в клетках супраоптического ядра они не были изменены. В задней доле гипофиза содержание нейросекрета несколько снижалось, а сосуды железы были расширены (Войткевич и др., 1965; Бабджанова, 1967).

Эти изменения в гипоталамо-нейрогипофизарной системе расцениваются как признаки некоторого усиления биосинтеза нейросекреторного вещества и выведения его в кровь, что подтверждается результатами опытов, в которых фенамин вводили на фоне гидратации животных (Бабджанова, 1967). Пятидневная гидратация вызывала уменьшение размеров ядер нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер, преобладание клеток со сниженным содержанием нейросекрета, возрастание нейросекрета в проводящих путях и нейрогипофизе.

Введение фенамина значительно увеличивало количество нейросекрета в нервных клетках и их аксонах, размеры ядер нейронов, особенно паравентрикулярного ядра. В нейрогипофизе особых изменений, кроме расширения капилляров, не было. Все это свидетельствовало об усилении под влиянием фенамина процессов образования и выведения нейросекрета, заторможенных гидратацией.

1 — раздражение верхнего шейного симпатического узла и возможные точки приложения симпатических стимулов, возникающих при этом раздражении;

2 — верхний шейный симпатический узел;

3 — звездчатый узел;

4 — нейрон «центра секреции адреналина»;

5 — червяк нерва;

6 — мозговое вещество надпочечников;

7 — внутренняя и наружная сонные артерии;

8 — каротидный клубочек;

9 — гуморальный путь для адреналина и предполагаемые пути его воздействия;

10 — адренэргический нейрон ретикулярной

формации продолговатого или среднего мозга и возможные контакты его аксона с гипоталамическими структурами;

11 — нейрогипофиз;

12 — нейросекреторная клетка супраоптического ядра с аксоном и окончанием в нейрогипофизе;

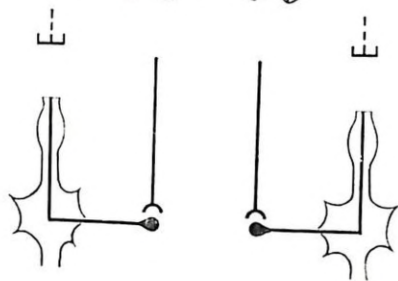
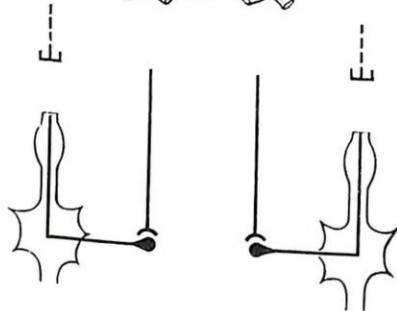
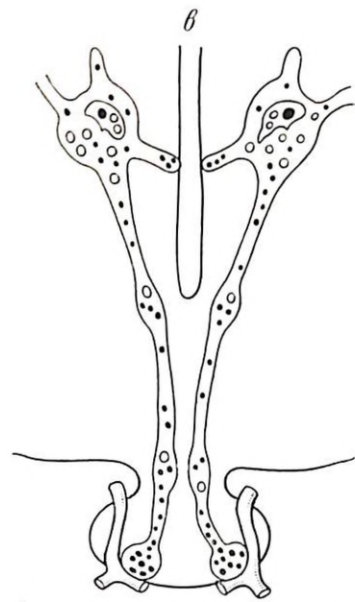
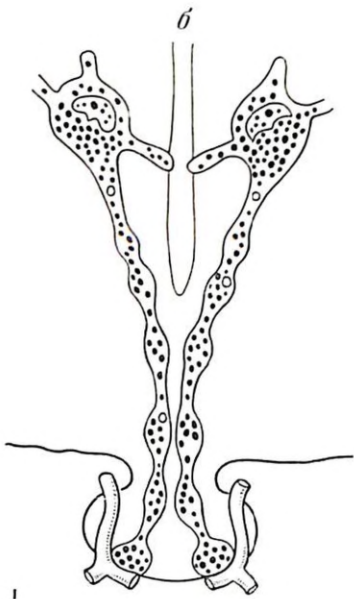
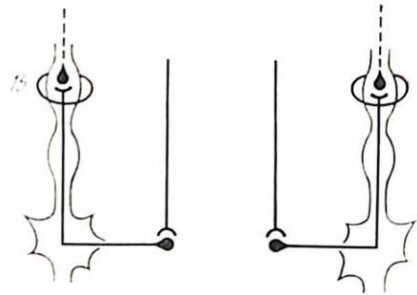
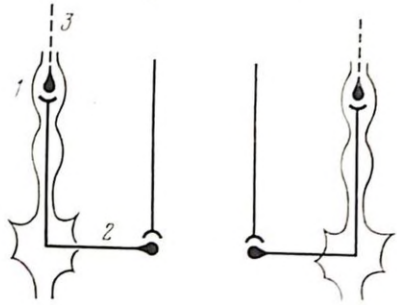
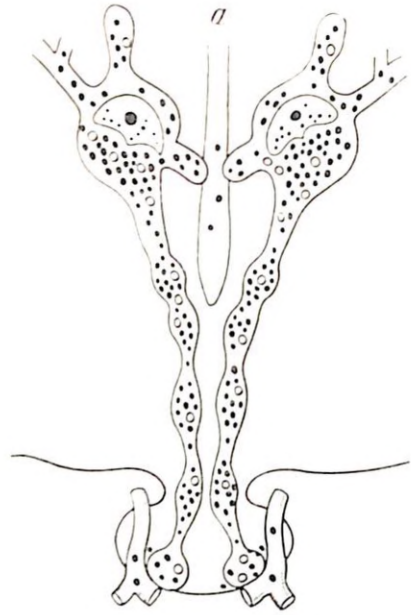
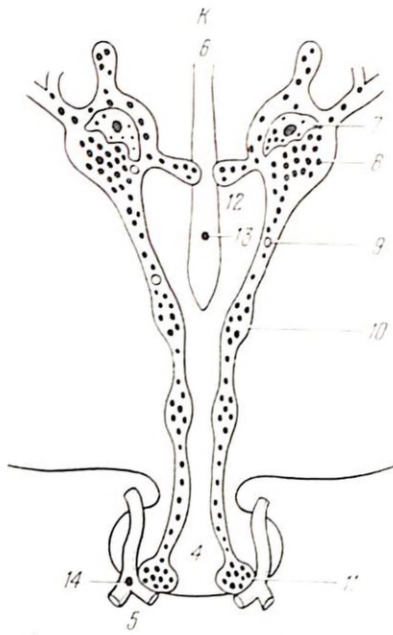
13 — гипофизарная артерия;

14 — нейрон мелкоклеточного ядра гипоталамуса;

15 — III желудочек мозга;

16 — другие афферентные нервные пути гипоталамуса;

17 — кровеносный сосуд



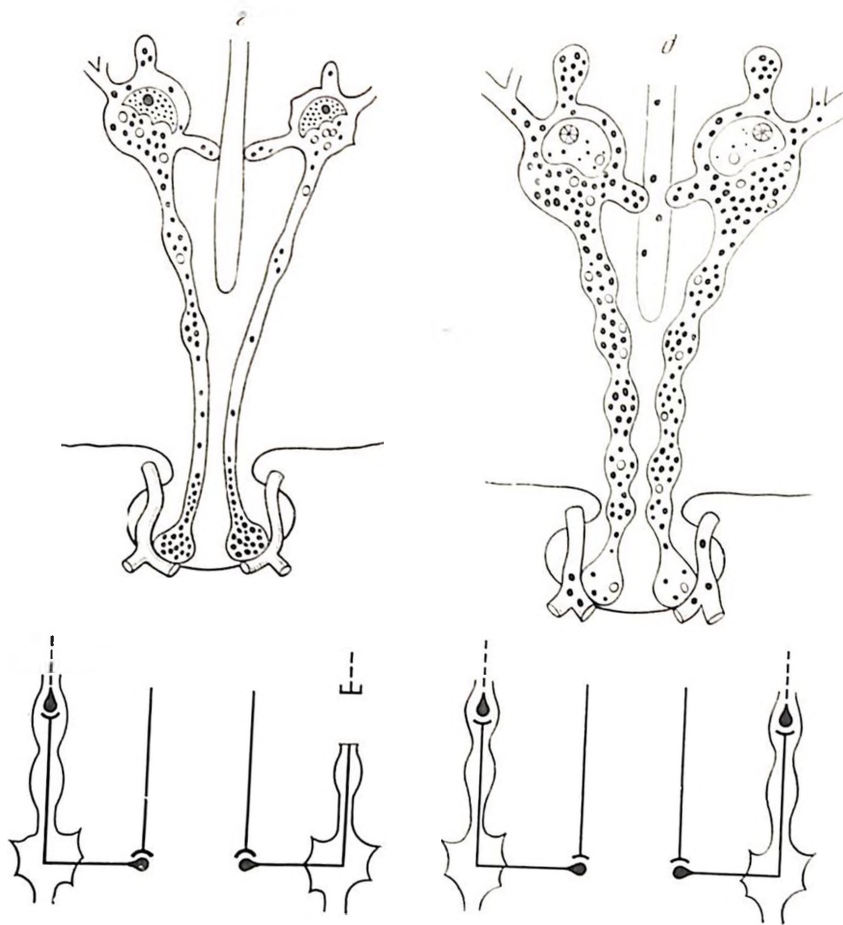


Рис. 10. Реакция нейросекреторной клетки супраоптического ядра

- а — на двустороннее раздражение у кроликов верхнего шейного симпатического узла в течение 5 сут (Жукова, 1962 а—в) и аналогичная реакция нейросекреторной клетки паравентрикулярного ядра на ежедневное (в течение 5 дней) введение белым крысам фенамина (Бабаджанова, 1967). На 5-е сут после раздражения ганглия отклонений в нейрогипофизе не наблюдали (Жукова, 1962 а—в);
 - б — на удаление обоих верхних шейных симпатических узлов у кроликов (Жукова, 1962 а—в; Алешин, Ус, 1970; и др.) (5-е сут после операции);
 - в — на удаление обоих верхних шейных симпатических узлов у белых крыс (Константинова, 1961; Мэйсеев, Константинова, 1964) (7—10-е сут после операции);
 - г — на удаление одного из верхних шейных симпатических узлов у голубей (Константинова, 1961; Мэйсеев, Константинова, 1964) (7-е сут после операции);
 - д — на внутривенное введение адреналина собакам (Богданович и др., 1968) или внутрикаротидное — белым крысам (Галоян, 1965);
- К — контроль;
 - 1 — верхний шейный симпатический узел;
 - 2 — преганглионарное волокно;
 - 3 — постганглионарное волокно;
 - 4 — нейрогипофиз;
 - 5 — гипофизарная артерия;
 - 6 — III желудочек мозга;
 - 7 — ядро;
 - 8 — гранулы нейросекрета;
 - 9 — вакуоль;
 - 10 — вздутые аксона;
 - 11 — окончание аксона в нейрогипофизе и аксовазальный синапс;
 - 12 — дендрит, выходящий через эпендиму III желудочка;
 - 13 — нейросекрет в содержимом III желудочка;
 - 14 — нейросекрет в кровеносном сосуде;
 - 15 — спиральки из серебряной проволочки на узлах

Влияние удаления верхних шейных симпатических узлов на гипоталамо-нейрогипофизарную систему. В первых исследованиях, проведенных на собаках, после удаления верхних шейных симпатических узлов было обнаружено накопление большого количества коллоида в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса и в аксонах, составляющих супраоптико- и паравентрикуло-нейрогипофизарные пути, а также уменьшение объема ядер нейросекреторных клеток и небольшое понижение артериального давления у животных (Roussey, Mosinger, 1935, 1936; Popjak, 1940). В опытах на крысах односторонняя верхняя и нижняя ганглиосимпатэктомия не вызывала заметных изменений в нейрогипофизе (Fontaine, 1939).

В дальнейшем в одних работах эти данные подтвердились, но в других были получены противоположные результаты. Однако противоречивость имевшихся данных оказалась кажущейся, так как реакция гипоталамо-нейрогипофизарной системы на удаление верхних шейных симпатических узлов в значительной степени зависит от класса, вида, пола, возраста животных, исходного функционального состояния супраоптического и паравентрикулярного ядер, времени исследования после ганглиосимпатэктомии и других факторов. Поэтому правильное представление о последствиях верхней шейной ганглиосимпатэктомии для функции и структуры гипоталамо-нейрогипофизарной системы может сложиться только при систематическом изложении имеющихся данных с учетом этих факторов.

Двустороннее удаление верхних шейных симпатических ганглиев у кроликов приводило через 5 сут после операции к небольшому понижению артериального давления. Это изменение наблюдали и через 10 сут, но к 20-м сут уровень артериального давления возвращался к норме. В нейронах супраоптического ядра через 5 сут отмечалась частичная задержка гранул нейросекрета, объем же этих нейронов уменьшался (см. рис. 10, б). В паравентрикулярном ядре большинство клеток содержало много гомори-положительного материала и были несколько увеличены, а в некоторых случаях уменьшены в размерах. В задней доле гипофиза существенных отличий от нормы не обнаружено. На 10-е сутки после экстирпации узлов содержание нейросекрета в нейронах обоих ядер и в нейрогипофизе не отличалось от контрольного уровня, однако площадь сечения супраоптических клеток была уменьшена. На 20-е сут гистохимические показатели состояния гипоталамо-нейрогипофизарной системы не отличались от нормы. На основании приведенных данных делается вывод о слабо выраженном застое нейросекрета в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах, а также в нейрогипофизе при выключении симпатических импульсов, т. е. о снижении секреторной активности гипоталамо-нейрогипофизарной системы (Жукова, 1962а — в; 1964а, б; Алешин и др., 1966; Гиндаш, 1966; Алешин, Демиденко-Грабарь, 1970; Алешин, Ус, 1970).

Из этих данных видно также, что изменения, возникающие после цервикальной симпатэктомии в ядрах переднего гипоталамуса, носят, по крайней мере у кроликов, временный характер, что свидетельствует о включении каких-то механизмов, компенсирующих отсутствие нервно-проводниковых симпатических влияний. Эту функцию берут, возможно, на себя циркулирующие в крови катехоламины.

У белых крыс-самцов после двустороннего удаления верхних шейных симпатических узлов значительно повышалось содержание нейросекреторного вещества в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер. Околоядерная зона нервных клеток расширялась и заполнялась нейросекретом, а цитоплазма их была вакуолизована. Особен-

но отчетливо было выражено накопление нейросекрета в проводящих путях. Последние утолщались, приобретая вид колбообразных расширений и вздутий. В задней доле гипофиза гистохимически выраженных изменений не выявлено, однако при биологическом испытании экстрактов нейрогипофиза крыс наблюдали отчетливое повышение вазопрессорной активности (Бабаджанова, 1967).

В этой работе проведены также карнометрические исследования, показавшие, что после двусторонней цервикальной ганглиосимпатэктомии ядра клеток супраоптического ядра существенно не изменялись в размерах, но отмечалось статистически достоверное уменьшение их в клетках паравентрикулярного ядра. Автор в связи с этими данными приходит к выводу о торможении процессов продвижения нейросекреторного материала по аксонам клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер и выведения нейросекрета из задней доли гипофиза. Одновременно при выпадении симпатических влияний угнетаются процессы биосинтеза нейросекрета, что следует из анализа результатов двусторонней верхней шейной ганглиосимпатэктомии, проведенной на фоне содержания крыс в течение 5 сут на солевом режиме.

В других работах (Константинова, 1961; Моисеев, Константинова, 1964) удаление верхних шейных симпатических узлов с двух сторон у крыс приводило через 4 ч к значительному увеличению количества нейросекреторного материала в телах всех нейронов супраоптического ядра и в их аксонах. В задней доле гипофиза этих животных содержание нейросекрета также значительно выше, чем в контроле. Наряду с этим супраоптическое ядро и нейрогипофиз испытывают гиперемию. По мнению авторов, наступающие через 4 ч после ганглиосимпатэктомии изменения свидетельствуют об активации биосинтеза нейросекрета в цитоплазме нейронов и процессов выведения его в кровяное русло вследствие первоначального раздражения узлов при их удалении. Через 7 сут после операции в супраоптическом ядре преобладали клетки с вакуолизированными цитоплазмой и ядром. В цитоплазме нейронов и их аксонах гомори-положительное вещество практически отсутствует, а в нейрогипофизе его содержание ниже, чем в контроле (см. рис. 10, в). Через 10 сут вакуолизация цитоплазмы и ядер сохраняется во многих нейронах, однако встречаются клетки, цитоплазма и аксоны которых заполнены большим количеством нейросекрета, а размеры этих клеток и их ядер уменьшены. В нейрогипофизе при этом содержание нейросекрета незначительно. Через 21 сут после операции в цитоплазме нейронов и аксонах гомори-положительное вещество содержится в небольшом количестве, а в нейрогипофизе его еще меньше. Очевидно, что первоначальная активация секреторной деятельности нейронов супраоптического ядра через 4 ч после ганглиосимпатэктомии сменяется временным угнетением выработки и отдачи нейросекрета с последующей нормализацией этих процессов.

Реакция гипоталамо-гипофизарной системы голубей на удаление верхнего шейного симпатического узла имеет свои особенности (см. рис. 10, г). Во все сроки после операции (через 4 ч, на 7, 10 и 21-е сут) нейрогипофиз этих животных заполнен нейросекретом, что обусловлено, по всей видимости, задержкой его выведения, поскольку в нейронах супраоптического ядра и их отростках обнаруживаются лишь следы гомори-положительного вещества, а сами нейроны претерпевают дегенеративные изменения (они вакуолизированы, имеют сжатое ядро и уменьшены в размерах). Односторонняя ганглиосимпатэктомия отражается также и на состоянии супраоптического ядра контрлатеральной стороны, но в меньшей степени (Константинова, 1961; Моисеев, Константинова, 1964).

У черепах через 4 ч после одностороннего удаления верхнего шейного симпатического узла увеличивается содержание нейросекрета в нейронах паравентрикулярного ядра. Эти изменения, хотя и менее выраженные, имеют место и на неоперированной стороне. Наряду с усилением биосинтеза нейросекрета в цитоплазме нейронов наблюдается повышенный выход его в сосудистое русло и в ликвор третьего желудочка. В задней доле гипофиза черепах содержание нейросекрета весьма значительно, но не отличается от контроля. Перечисленные изменения сглаживаются у ганглиосимпатэктомированных черепах к 10-му дню, а спустя 3 нед практически отсутствуют (Моисеев, Константинова, 1964).

После двустороннего удаления верхних шейных симпатических узлов у лягушек в нейронах преоптического ядра этих животных обнаружена чрезвычайная вариабельность (больше выраженная, чем в норме) содержания нейросекрета. Одни нейроны заполнены им, другие содержат единичные нейросекреторные включения. Содержание нейросекрета в клетках эпандимы и в ликворе также непостоянно: у одних десимпатизированных лягушек он отсутствовал, а у других обнаруживался в значительном количестве. Нейрогипофиз в контроле и опыте весьма богат нейросекретом, однако в опыте нейросекреторный материал чаще концентрируется в большом количестве вокруг сосудов и питуицитов. Отмечается также значительная вариабельность тинкторнальных свойств нейросекрета после десимпатизации. Наиболее чувствительными к ней оказываются нейроны, находящиеся в активном функциональном состоянии (Константинова, Моисеев, 1963; Моисеев, Константинова, 1964). Авторы полагают, что более высокая, чем в норме, вариабельность тинкторнальных свойств нейросекрета и содержания его в различных нейронах преоптического ядра является следствием выключения регулирующего адаптационно-трофического влияния симпатических импульсов, без которых происходит нарушение интимных химических процессов образования нейросекрета.

На основании дополняющих друг друга результатов исследований с раздражением шейных симпатических нервов и верхних шейных симпатических узлов, а также с верхней шейной ганглиосимпатэктомией можно считать, что постоянная симпатическая импульсация, поступающая к гипоталамусу, имеет отношение к биосинтезу нейросекреторных продуктов в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер, транспортировке нейросекрета по гипоталамо-нейрогипофизарному тракту и выведению нейросекреторного материала в кровяное русло и ликвор желудочков мозга. Нервные стимулы, поступающие через верхние шейные симпатические ганглии, возбуждают биосинтетическую активность нейронов супраоптического ядра (по крайней мере у млекопитающих), способствуют продвижению нейросекрета по аксонам этих нейронов и усиливают процессы его освобождения из нейрогипофиза, следствием чего являются повышение артериального давления в общем кругу кровообращения, его падение в сосудах малого круга, уменьшение диуреза и другие эффекты, связанные с повышенным отделением в жидкие среды организма вазопрессина и окситоцина. Недостаток симпатических стимулов приводит к противоположным результатам.

Механизмы симпатических влияний на гипоталамо-нейрогипофизарную систему. Несмотря на то что отношение шейных симпатических нервов к регуляции структуры и функции гипоталамо-нейрогипофизарной системы не вызывает сомнений, механизмы симпатических влияний на эту систему остаются во многом неясными. Как уже упоминалось, по мнению некоторых исследователей (Белоус, 1952а. б; Уразов, 1953,

1958; Тонких, 1956, 1968; Алешин, 1960; и др.), волокна от верхнего шейного симпатического узла к нейрогипофизу могут поступать через гипоталамус. Если это действительно так, то вполне возможно, что часть этих волокон может заканчиваться непосредственно на нейросекреторных клетках ядер переднего гипоталамуса. Такого взгляда придерживается Б. В. Алешин (1971).

В последние годы появились электронно-микроскопические исследования, в которых отчетливо показано наличие типичных синаптических бляшек на телах и отростках нейросекреторных клеток (рис. 7). При этом в синапсах на телах гипоталамических нейронов обнаружены характерные пузырьки и гранулы, позволяющие предположить существование адрен- и холинэргического контроля за нейросекрецией со стороны волокон различного происхождения (de Robertis, 1960, 1964; Follenius, Porte, 1962; Fridberg, 1963; Normann, 1965; Peterson, 1965; Bargmann, 1966; Polenov, Senchic, 1966). Этими волокнами могут быть и отростки нейронов верхних шейных симпатических узлов.

Однако данные, полученные при помощи электронно- и люминесцентно-микроскопических методов, позволяют пока говорить о том, что адренэргическая иннервация супраоптического и паравентрикулярного ядер, срединного возвышения и промежуточной доли гипофиза осуществляется нейронами центральной нервной системы (стволовой части головного мозга и мелкоклеточных ядер гипоталамуса), а адренэргические элементы задней доли гипофиза принадлежат периферической симпатической системе и связаны не с капиллярами, а с более крупными сосудами (рис. 4, 6), с их гладкомышечными волокнами (Константинова и др., 1970; Поленов, 1970а, б; Björklund, 1968).

Из этого можно предположить, что если адренэргические терминалы периферического происхождения не будут обнаружены в других частях гипоталамо-нейрогипофизарной системы, то импульсам, поступающим по симпатическим нервам в головной мозг и вызывающим изменения в нейросекреторных ядрах переднего гипоталамуса, срединном возвышении и промежуточной доле гипофиза, должна быть отведена роль начального стимула, запускающего многозвеньевую адренэргическую систему головного мозга, которая одновременно включает гипоталамо-нейрогипофизарную, гипоталамо-аденогипофизарную, симпатическую нервную системы и мозговой слой надпочечников (рис. 9).

В связи с этим представляют интерес данные о том, что тела адренэргических нейронов, терминалы которых обнаруживаются в нейросекреторных гипоталамических центрах, находятся в варолиевом мосту и продолговатом мозгу (см. рис. 1, 11). Аксоны этих нейронов приходят к гипоталамусу от rhombencephalon в составе срединного пучка telencephalon и заканчиваются в основном в супраоптическом и паравентрикулярном, преоптическом, перивентрикулярном ядрах, латеральном гипоталамусе и ретрохиазмальной области [Fuxe, Hökfelt, 1969; Baggu, 1968, (1969)]. Предполагается, что моноамины, выделяющиеся в терминалах аксонов клеток мезенцефалического отдела мозга, или включают регуляторные механизмы, которые активируют или ингибируют деятельность клеток, синтезирующих нейросекреторные продукты, или действуют непосредственно на эти клетки (Baggu, 1970).

А. Л. Поленов (1970) предполагает, что гипоталамо-нейрогипофизарная система со всеми ее элементами контролируется гипофизотропной зоной вентрального гипоталамуса, в частности адренэргическими нейронами инфундибулярного ядра, осуществляющими этот контроль с помощью катехоламинов. При этом допускается, что адренэргические нейроны мелкоклеточных ядер гипоталамуса могут влиять на внутри-

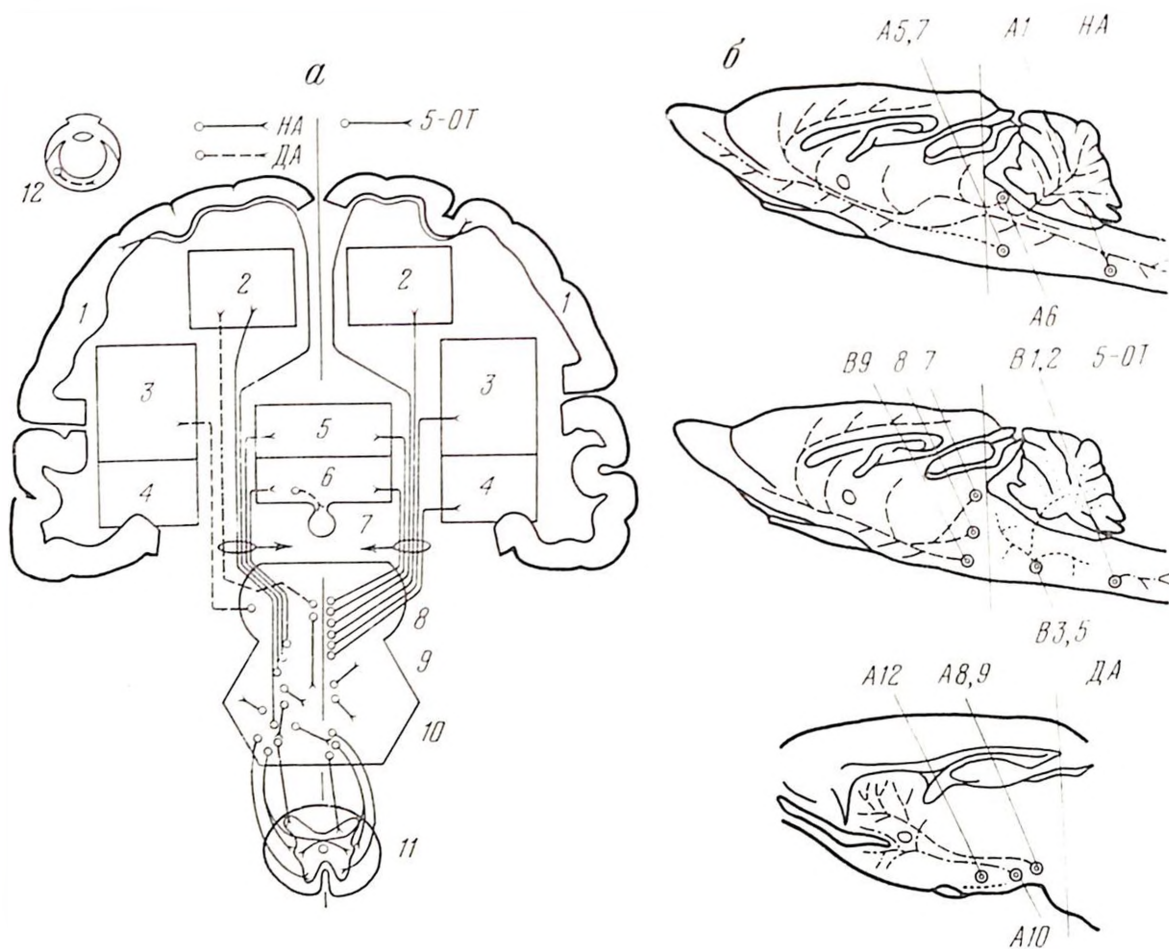


Рис. 11. Моноаминергические системы нейронов в центральной нервной системе млекопитающих

а — схема связей между отделами центральной нервной системы, осуществляемых моноаминергическими нейронами:

- 1 — новая кора;
- 2 — лимбические отделы переднего мозга;
- 3 — неостриатум;
- 4 — палеостриатум;
- 5 — таламус;
- 6 — гипоталамус;
- 7 — медиальный пучок переднего мозга;
- 8 — средний мозг;
- 9 — варолиев мост;

- 10 — продолговатый мозг;
- 11 — спинной мозг;
- 12 — сетчатка (Anden et al., 1966);

б — топография моноаминергических нейронов в мозге крысы (саггитальный разрез). Индексами указано принятое шведскими исследователями обозначение групп моноаминергических клеток (Fuxe, Hökfelt, 1971)

- 5-OT — серотонин;
- HA — норадреналин;
- DA — дофамин

клеточный синтез нейросекрета в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер и на выведение готовых нейросекреторных продуктов в кровь (Поленов, 1968, 1970).

В ряде работ приводятся данные, что мелкоклеточные ядра гипоталамуса осуществляют нейронные связи внутри этой области мозга и за ее пределами. Сообщается, в частности, что аксоны вентролатерального ядра прослеживаются в паравентрикулярном ядре (Сантаготтаи и др., 1965; Kaelberg, Leeson, 1967). Данные о том, что периферические симпатические волокна заканчиваются на нейронах мелкоклеточных ядер, отсутствуют. Это позволяет предположить, что адренэргические нейроны этих ядер являются последним звеном в многозвеньевой системе пере-

дачи периферических симпатических стимулов на ядра переднего гипоталамуса (рис. 4, 6).

Показано, что после повреждения передних отделов ретикулярной формации среднего мозга дегенерируют волокна, достигающие ядер латеральной гипоталамической области, дорзо- и вентромедиального ядер. В перивентрикулярной области гипоталамуса наблюдали явные признаки дегенерации после повреждения в передней части центрального серого вещества среднего мозга (Септаготан и др., 1965). В опытах на крысах установлено, что каждое из медиальных ядер гипоталамуса связано с ретикулярной формацией среднего мозга (Petrovický, 1966a, b, 1967). Считается, что среди путей, связывающих ретикулярную формацию с гипоталамусом, имеются волокна, исходящие из продолговатого мозга на границе со средним мозгом. Эти волокна идут в латеральную часть гипоталамической области (рис. 1, 11). Вместе с тем наличие волокон, идущих в латеральный гипоталамус из медиального гипоталамуса, не позволяет с уверенностью говорить о существовании прямых связей между латеральной его областью и ретикулярной формацией.

Электрофизиологические исследования также свидетельствуют о наличии функциональной связи вентромедиальных ядер с ретикулярной формацией, дорзомедиальным отделом среднего мозга и центральным серым веществом (Tsubokawa, Sulin, 1963). Утверждается, что адренэргические структуры ретикулярной формации оказывают активизирующее влияние на средний гипоталамус, тогда как холинэргические волокна обладают ингибирующим действием (Шрейберг, 1966). По-видимому, прямое влияние адренэргических и холинэргических волокон ретикулярной формации на ядра переднего гипоталамуса носит такой же характер. Во всяком случае считается, что адренэргические нейроны ретикулярной формации среднего мозга, действуют ли они прямо на клетки переднего гипоталамуса или посредством вставочных нейронов мелко-клеточных образований, всегда оказывают облегчающее влияние на электрическую активность супраоптического и паравентрикулярного ядер (Поповиченко, 1973; Brooks et al., 1962, 1967; и др.). Вполне возможно, что различные пути адренэргического влияния на гипоталамус могут состоять из двух, трех и большего количества нейронов. Однако пока остается не выясненным вопрос о том, каким образом периферические симпатические стимулы переключаются на эти пути (рис. 1, 4, 6, 9).

Мнение, согласно которому периферические симпатические волокна запускают многозвеньевую адренэргическую систему головного мозга, переносящую нервные стимулы от верхних шейных симпатических узлов к нейронам ядер переднего гипоталамуса, как будто бы подтверждается результатами физиологических опытов, в которых применялись вещества адреномиметического и адренолитического действия. Такие вещества, как фенамин и адреналин, а также болевое раздражение и прямая электрическая стимуляция ретикулярной формации повышают функциональную активность всех звеньев гипоталамической нейросекреторной системы. Блокирующий ретикулярную формацию амниазин действует противоположным образом (Поленов, Болоннов, 1963; Константинова, 1965; Войткевич, Дедов, 1966; Rinpe et al., 1964; и др.).

Так, в эксперименте на крысах установлено, что амниазин — средство, блокирующее преимущественно адренэргические синапсы ретикулярной формации, как и удаление верхних шейных симпатических узлов, приводит к увеличению содержания нейросекреторного вещества в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер. Цитопlasма многих клеток этих образований вакуолизирована. Проводящие пути ги-

поталамо-гипофизарного тракта утолщались, приобретая вид колбообразных расширений и вздутий. В нейрогипофизе в одних случаях гистохимические исследования показывают избыточное накопление нейросекреторного материала, в других случаях его содержание оказывалось на уровне контроля. Однако экстракты из нейрогипофизов в этих случаях обладали повышенной вазопрессорной активностью (Войткевич и др., 1965; Войткевич, Дедов, 1966; Бабаджанова, 1967). С. Ю. Бабаджанова (1967) считает, что подавление адренэргических структур аминазином двояко влияет на гипоталамо-гипофизарную нейросекреторную систему. С одной стороны, это воздействие оказывает тормозящее влияние на биосинтез нейросекрета, а с другой — тормозит процессы его выведения. Такой же эффект вызывал аминазин у животных, подвергавшихся чрезвычайным воздействиям (Поленов, 1963; Андрианова, 1969), при которых происходит усиление активности шейных симпатических нервов.

В опытах на кроликах ежедневное введение аминазина в течение 10 дней приводило к отчетливому снижению артериального давления. Нейросекреторные клетки супраоптического ядра при этом немного набухали, а содержание гранул нейросекрета в перикарione заметно уменьшалось. В паравентрикулярном ядре, наоборот, размеры клеток при действии аминазина уменьшались. Но особенно наглядно проявлялось значение центральных адренэргических структур в передаче периферических симпатических влияний на супраоптическое и паравентрикулярное ядра в опытах, в которых введение животным аминазина полностью перекрывало эффекты раздражения симпатических ганглиев: размеры клеток этих ядер не изменялись, а артериальное давление не только не повышалось, но оставалось низким, как при изолированном действии аминазина (Алешин, Ус, 1970).

Вместе с тем введение аминазина в опытах этих авторов не предотвращало действия цервикальной симпатэктоми, которая и в этих условиях приводила к достоверному уменьшению размеров нейросекреторных клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер. Такое сохранение реакции клеток обоих гипоталамических ядер на десимпатизацию даже в условиях блокады аминазином, по мнению авторов, подтверждает, что передний гипоталамус может испытывать непосредственную зависимость от периферических симпатических стимулов. На такую зависимость указывают приведенные выше данные об асимметричной реакции супраоптического ядра на одностороннюю верхнюю шейную ганглиосимпатэктомию или раздражение одного из шейных симпатических нервов.

В связи с данными о влиянии аминазина на ядра переднего гипоталамуса *in vivo* небезынтересны результаты опытов, в которых изучалось действие этого вещества при изоляции нейтральной части гипофиза. Малые концентрации аминазина тормозят выход вазопрессина из изолированных нейтральных полудолей, а большие — стимулируют его выход (Vilhardt, 1970). Можно полагать, что эти эффекты являются результатом действия аминазина на симпатические первичные окончания, поступающие к нейрогипофизу от верхнего шейного симпатического узла. Оказалось, что низкие концентрации аминазина стабилизируют мембраны, а высокие — вызывают их лизис (Meier et al., 1955; Kovačs et al., 1957; Dyball, 1968). Подобное действие было прослежено на митохондриях (Spirtes, Guth, 1961), лизосомах (Guth et al., 1963), а также на катехоламинных гранулах (Weil-Malherbe, Posner, 1964). В связи с этим можно допустить, что эффект торможения биосинтеза нейросекрета в гипоталамо-нейрогипофизарной системе и выделения его из нейро-

гипофиза под влиянием ампазина является следствием его действия на передачу симпатических стимулов в синапсах ретикулярной формации и в синапсах адренэргических волокон периферического происхождения, если они действительно заканчиваются на нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер, их отростках и концевых образованиях аксонов в нейрогипофизе.

В одной из работ изучена функциональная морфология гипоталамо-нейрогипофизарной системы у тридцатидневных мышей, у которых в результате введения им антител против фактора роста симпатических нервов в течение первых 5 сут жизни развивалось выраженное и массивное поражение симпатического отдела вегетативной нервной системы (Никитин, 1974). Применение такого метода десимпатизации приводит к субтотальной гибели нейронов симпатических ганглиев: 89—98% нейронов в шейных паравerteбральных узлах и до 85% нейронов в узлах солнечного сплетения (Ярыгин и др., 1972; Чунаева, 1974; Levi-Montalcini, Angeletti, 1968). Животные после такой десимпатизации отставали в росте в среднем на 30%.

Флюоресцентно-гистохимическая реакция Фалька (Falck, 1962, 1964) не выявила различий между опытной и контрольной группами животных в свечении окончаний адренэргической природы после массивной гибели нейронов ганглиев симпатической цепочки, но обнаружила разницу в флюоресценции между супраоптическим и паравентрикулярным ядрами. В первом светящиеся нервные проводники имели вид тонкой густой сети, а во втором — свечение имело диффузный характер (Никитин, 1974). Эти данные как будто бы свидетельствуют о том, что симпатические волокна периферического происхождения не достигают ядер переднего гипоталамуса. Однако этому противоречит тот факт, что у животных опытной серии в гипоталамической области наблюдали умеренное полнокровие со значительным расширением сосудов, особенно в зоне супраоптического и паравентрикулярного ядер. Такой феномен является признаком поражения эфферентной симпатической иннервации сосудов. Исходя из этого, можно считать, что в рассматриваемом случае имеет место поражение симпатических нейронов, снабжающих волокнами сосуды переднего гипоталамуса, и следовательно нарушение выделения норадреналина за пределы синапсов и диффузии к нейронам этой гипоталамической области. Умеренность нарушения кровообращения вряд ли может служить веским аргументом против этого, так как за длительный срок после массивной симпатэктомии недостаток симпатических стимулов, направляющихся к кровеносным сосудам гипоталамуса, может компенсироваться другими механизмами. Одним из таких компенсаторных приспособлений может быть повышенный захват десимпатизированными тканями циркулирующих в крови симпатических медиаторов или повышенный внутриклеточный синтез последних.

После десимпатизации организма мышей при помощи введения антител против фактора роста симпатических нервов большинство нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер увеличивалось в размерах, их ядра располагались более эксцентрично и также увеличивались в размерах. Увеличиваются размеры ядрышек и околоядерное пространство, которое диффузно заполнено гоморн-положительными гранулами или же (редко) оптически пустыми вакуолями при незначительном количестве нейросекреторного материала. Последнее, видимо, отражает конечную фазу выделения нейросекрета. По ходу аксонов наблюдали интенсивное накопление нейросекреторных гранул и варикозные вздутия. В задней доле гипофиза при исследовании с помощью светового микроскопа изменений не обнаружено. При применении спектрофо-

тометрического метода обнаружена пониженная оптическая плотность нейросекрета, свидетельствующая о повышенной резорбции его из задней доли гипофиза при иммуносимпатэктомии. Общий объем супраоптического и паравентрикулярного ядер при этом увеличен, причем в большей степени это касается паравентрикулярного ядра. Увеличение объема ядер происходит за счет укрупнения нейронов и частично за счет избыточного кровенаполнения и большего развития капиллярной сети. Все вместе взятое автор (Никитин, 1974) расценивает как признак повышения нейросекреторной активности супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса при субтотальной иммуносимпатэктомии.

Этот вывод подтверждается данными автораднографических исследований гипоталамических образований тридцатидневных иммуносимпатэктомированных мышей, которым внутрибрюшинно вводили ^3H -лейцин (5 мкКи на животное весом 9—15 г). Нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер в опытной серии включали на 56—65% меченой аминокислоты больше, чем в контроле, что указывает на усиление биосинтетической активности в крупноклеточных ядрах. В инфундибулярном ядре гипоталамуса включение ^3H -лейцина мало отличалось от контрольного уровня, а в медиальном габенулярном было выше контрольных показателей (Никитин, 1974).

Таким образом, иммуносимпатэктомия сопровождается у мышей существенным повышением уровня секреторной активности нейронов ядер переднего гипоталамуса, усилением транспорта нейросекрета по аксонам гипоталамо-нейрогипофизарного тракта и выделения его в полость третьего желудочка, а также активацией поступления нейрогормонов из нейрогипофиза в кровь. Это противоречит описанным выше фактам.

Факт сохранения при субтотальной иммуносимпатэктомии в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса терминалей моноаминергических нейронов позволяет полагать, что эти терминали принадлежат не нейронам, расположенным в верхних шейных симпатических узлах, а клеткам, находящимся в ретикулярной формации варолиевого моста и продолговатого мозга. Описанная же выше активация гипоталамо-нейрогипофизарной системы обуславливается, по-видимому, не только ослаблением нервнопроводниковой симпатической импульсации по полисинаптическим путям, а и другими окольными механизмами. Основанием для такого предположения являются обнаруженные при субтотальной иммуносимпатэктомии у животных снижение артериального давления, нарушение водного и минерального обмена, изменение функции эндокринных органов (Волкова, 1973; Демин, 1974а, б; Донскова, 1974; Дудченко, 1974; Миловидова, 1974; Молостов, 1974; Харчевникова, Сергеева, 1974; и др.), что само по себе способно изменить уровень функциональной активности гипоталамо-нейрогипофизарной системы.

Удаление верхних шейных симпатических узлов имеет своим следствием, как уже отмечалось, преходящее угнетение активности гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы. Спустя 3 нед после ганглиоэктомии ее функциональная активность восстанавливается, что свидетельствует о включении другого механизма, который заменяет отсутствующие нервнопроводниковые симпатические стимулы. Основой этого компенсаторного механизма могут служить циркулирующие в жидких средах организма катехоламины, которые, как мы увидим из изложенных ниже многочисленных данных, могут сами по себе оказывать прямое влияние на гипоталамо-нейрогипофизарную систему.

В связи с этим заслуживают внимания результаты опытов, которые свидетельствуют о том, что и в условиях стимуляции шейного отдела

симпатической нервной системы катехоламины крови принимают участие в механизмах регулирующих влияний симпатических нервов на биосинтез нейросекреторных продуктов в ядрах переднего гипоталамуса и выведение их в жидкие среды организма по ходу гипоталамо-нейрогипофизарного тракта и из задней доли гипофиза (рис. 9).

В ряде исследований было показано, что раздражение головного конца шейного симпатического нерва вызывает усиление секреции адреналина мозговым слоем надпочечников (Сапрохин, 1941, 1945; Ильина, Тонких, 1958; Ильина, Головачева, 1965). Так, в опытах А. И. Ильиной и С. Н. Головачевой (1965) на кошках после раздражения головных концов шейных симпатических узлов наблюдалось статистически достоверное увеличение катехоламинов в крови, притекающей к голове, и в крови, оттекающей от нее. После денервации надпочечников увеличение катехоламинов отмечали только в оттекающей от головы крови, в которую они попадают из адренэргических синапсов центральной нервной системы, а их содержание в притекающей крови, которое пополняется за счет катехоламинов хромаффинной ткани надпочечников, остается на уровне контроля.

Измерение артериального давления у кошек при раздражении головного конца шейного симпатического нерва показало, что вслед за десяти-пятнадцатиминутным раздражением нерва электрическим током или нанесением раствора никотина на верхние шейные симпатические узлы в течение короткого времени наблюдается первая волна сосудистой гипертензии. Она объясняется рефлекторным сужением сосудов и участием рефлекторно выделившегося из надпочечников адреналина, хотя не исключается и рефлекторный выброс вазопрессина, скапливающегося в задней доле гипофиза, так как в это время в черепномозговой жидкости определяется вазопрессорная активность. Затем артериальное давление возвращается к исходному уровню, а черепномозговая жидкость становится неактивной. Спустя 2—2,5 ч начинается подъем артериального давления, которое держится на повышенном уровне длительное время, и вторично появляется сосудосуживающее вещество в черепномозговой жидкости. Факты, что вторая волна сосудистой гипертензии и вторичное появление в черепномозговой жидкости вазопрессорных веществ не возникают после раздражения шейных симпатических нервов у животных с денервированными надпочечниками, перерезанной ножкой гипофиза или удаленным гипофизом, но могут быть воспроизведены путем введения катехоламинов и только при интактном гипофизе, служат доказательством того, что вторичный подъем артериального давления является результатом повышенного выхода из гипоталамо-нейрогипофизарной системы вазопрессина под влиянием рефлекторно выделяющегося из мозгового слоя надпочечников адреналина (Ильина, Тонких, 1958; Тонких, 1968).

Результаты этих опытов не оставляют сомнения в том, что шейные симпатические нервы при своем влиянии на гипоталамо-нейрогипофизарную систему вовлекают в механизмы этого влияния мозговой слой надпочечников с его гормонами в качестве непрямого звена, хотя конкретные звенья, определяющие связь между шейным отделом симпатической нервной системы и мозговым слоем надпочечников, не совсем ясны (рис. 9).

Шейный отдел симпатической нервной системы иннервирует все внутри- и внечерепные образования головы, в том числе эпифиз, аденогипофиз и щитовидную железу. Гормоны этих эндокринных органов различными способами могут оказывать влияние на тесно связанные между собой ядра гипоталамуса и мозговой слой надпочечников,

а также на конечные эффекты действия симпатических импульсов и адреналина. Можно считать, что механизмы вовлечения гипоталамо-нейрогипофизарной системы в реакцию на то или иное изменение функциональной активности шейных симпатических нервов не ограничиваются влиянием на эту систему непосредственных нервнопроводниковых стимулов и гормона хромоаффинной ткани. Ряд авторов (Тонких и др., 1965; Тонких, 1968; и др.) представили достаточно данных, подтверждающих это мнение. При этом необходимо учитывать и все многообразие других эффектов первичного действия гормона мозгового слоя надпочечников, могущих вторично оказывать влияние на гипоталамо-нейрогипофизарную систему.

Характер и механизмы влияния стимуляции блуждающего нерва на гипоталамо-нейрогипофизарную систему. В ряде исследований предприняты попытки выяснить значение блуждающего нерва для механизмов регуляции гипоталамо-нейрогипофизарной системы. Первые исследования в этом направлении предприняты Чангом и сотр. (Chang et al., 1937 a, b; 1938; 1939 a, b). В опытах на собаках и кошках, у которых оставалась только сосудистая связь головы с туловищем, раздражение центрального конца перерезанного на шее ствола блуждающего нерва приводило к повышению артериального давления, но не вызывало такого эффекта, если у собак предварительно удаляли гипофиз или перерезали его ножку. Авторы объясняли этот прессорный эффект действием «сосудистого гормона задней доли гипофиза», выделявшегося при раздражении центрального конца блуждающего нерва. Эти данные были подтверждены Саттлером (Sattler, 1940), использовавшим аналогичную методику, Тьебло и сотр. (Thieblot et al., 1957) и другими исследователями, хотя в ряде работ наблюдалось падение артериального давления в ответ на раздражение центрального конца блуждающего нерва. Причина этого противоречия была выяснена в систематических исследованиях, проведенных в лаборатории А. В. Тонких. В первую очередь было обращено внимание на то, что повышение артериального давления могло явиться результатом одновременного раздражения шейного симпатического нерва, который у собак идет в одном стволе с вагусом.

Изменив структуру эксперимента, Л. И. Васильева (1961, 1964) получила принципиально иные результаты. В ее опытах на кошках, у которых предварительно за несколько дней производили удаление одного или двух верхних шейных симпатических узлов и таким образом исключали возможное их вовлечение в процесс, после электрического раздражения центрального конца блуждающего нерва в течение 1—2 мин было обнаружено двухфазное изменение артериального давления. В первую фазу наблюдали кратковременное его понижение, начинавшееся проявляться уже во время раздражения. После окончания раздражения давление быстро возвращалось к исходному уровню. Спустя 30—70 мин после раздражения оно начинало повышаться и держалось на повышенном уровне 4—6 ч. Аналогичные изменения артериального давления были получены и на кошках с интактными верхними шейными симпатическими узлами. Вместе с тем у животных с удаленным гипофизом или с перерезанной его ножкой раздражение центрального конца седалищного нерва вызывало только первоначальное понижение артериального давления, а вторая фаза отсутствовала, что позволило автору отнести фазу артериальной гипертензии за счет действия «сосудистого гормона» задней доли гипофиза. Первая, кратковременная волна понижения артериального давления, по мнению Л. И. Васильевой (1961, 1964), не зависит от гипофиза и, по-видимому, связана с депрессорным

действием ацетилхолина, выделяющегося при раздражении центрального конца блуждающего нерва, так как предварительное введение животным атропина внутривенно предотвращало первоначальное падение артериального давления.

Механизмы усиления секреции вазопрессина нейрогипофизом в этих опытах сводятся к тому, что выделяющийся при раздражении центрального конца блуждающего нерва ацетилхолин вызывает отдачу адреналина мозговым слоем надпочечников в результате его действия на «центры секреции адреналина» в гипоталамусе или верхней части продолговатого мозга. Попадающий таким образом в кровь адреналин поступает в гипоталамическую область и вызывает выделение вазопрессина, приводящего к длительному повышению артериального давления. Основанием для такого заключения являются результаты опытов, в которых раздражение центрального конца блуждающего нерва не вызывало второй фазы изменения артериального давления (длительного его повышения) у животных (кошек) с предварительно денервированными (за 4—8 дней до основного опыта) надпочечниками, хотя первая фаза (первоначальное понижение артериального давления) при этом сохранялась (Васильева, 1964). Введение животным ацетилхолина в головной конец сонной артерии вызывает изменения артериального давления у кошек, аналогичные тем, которые наблюдались при раздражении центрального конца блуждающего нерва. Введение ацетилхолина после удаления гипофиза, перерезки его ножки или денервации надпочечников не вызывало повышения артериального давления. Это свидетельствует о том, что начальным звеном процесса, заканчивающегося выделением вазопрессина нейрогипофизом при раздражении центрального конца блуждающего нерва, является освобождение холинэргическими структурами ацетилхолина.

В связи с приведенными данными А. В. Тонких (1968) считает, что, для того чтобы понять механизмы влияния блуждающего нерва на нейрогипофиз, нет необходимости в поисках нервных путей между центрами блуждающих нервов в продолговатом мозгу и передним гипоталамусом, поскольку вовлечение нейрогипофиза в реакцию на раздражение центрального конца блуждающего нерва может быть обеспечено нейрогуморальным механизмом, основными звеньями которого являются ацетилхолин, выделяющийся при раздражении блуждающего нерва, секреция адреналина надпочечниками через центральное действие ацетилхолина и действие адреналина на заднюю долю гипофиза. Попытки найти конкретные нервнопроводниковые связи центра блуждающего нерва с передним гипоталамусом пока не увенчались успехом (Bronk et al., 1936; Huang, 1938; Chang et al., 1940). Однако ясно, что они полисинаптические и имеют определенное значение для регуляции переднего гипоталамуса. Это следует из того, что, хотя раздражение центрального конца блуждающего нерва и сопровождается изменением электрической активности переднего гипоталамуса (Bronk et al., 1936; Баклаваджян и др., 1973), фокус максимальной активности вызванных потенциалов локализован в супрамамиллярной и заднелатеральной областях гипоталамуса, а ответы в туберальном и переднем гипоталамусе имели больший скрытый период, чем в заднем гипоталамусе и в ядрах продолговатого мозга (Баклаваджян и др., 1973). Авторы рассматривают вызванные потенциалы, возникающие в гипоталамусе в ответ на раздражение блуждающего нерва как неспецифические ответы ретикулярного типа.

Как уже отмечалось, на телах и отростках нейросекреторных клеток переднего гипоталамуса обнаружены синаптические бляшки с

пузырьками, позволяющими предположить существование холинэргического контроля нейросекреции со стороны волокон различного и возможно периферического происхождения, хотя прямые данные в пользу последнего предположения отсутствуют (Поленов, 1970). Наличие ацетилхолинэстеразы в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер и в аксонах говорит об их холинэргическом характере (Feldberg, Vogt, 1948; Abrahams et al., 1957; Koelle, 1961). Эти и другие факты позволяют полагать, что передний гипоталамус является мозговым центром парасимпатического отдела нервной системы (Алешин, 1971).

Раздражение центрального конца блуждающего нерва приводит к увеличению в крови и спинномозговой жидкости антидиуретического гормона и окситоцина (Марниц, 1951, 1953; Chang et al., 1938; Pickford, 1939, 1947; и др.). Чанг и соотр. (Chang et al., 1938) у собак, голова которых была соединена с туловищем только посредством сосудов, во время раздражения центрального конца блуждающего нерва (отделенного от симпатического) нашли в яремной вене вещество, способное вызывать сокращение изолированной матки морской свинки. В опытах на собаках-самках эти авторы наблюдали после раздражения нерва сокращение рога собственной денервированной матки животных *in situ*. Гипофизэктомия предотвращала эти эффекты раздражения блуждающего нерва. В опытах А. М. Марница (1951, 1953) двухфазное отделение окситоцина при раздражении центрального конца блуждающего нерва (сразу после раздражения и спустя несколько часов после него) также осуществлялось при интактной ножке гипофиза, т. е. через гипоталамическую область.

Значительная продолжительность второй фазы изменения артериального давления, развивающейся после раздражения центрального конца блуждающего нерва и характеризующейся гипертензией, а также ее отсутствие после гипофизэктомии и перерезки ножки гипофиза позволяют считать, что она является следствием отделения в кровь вазопрессина не содержащегося к данному моменту в нейрогипофизе, а усиленно синтезирующегося под влиянием раздражения в ядрах переднего гипоталамуса. Подтверждением этому могут служить результаты гистологических исследований гипоталамо-нейросекреторной системы.

Раздражение центрального конца блуждающего нерва у собак приводило к уменьшению или полному исчезновению гранул нейросекреторного вещества в питуицитах задней доли гипофиза и к уменьшению количества длинных отростков этих клеток (Wang, 1938). Заметное уменьшение содержания нейросекрета в задней доле гипофиза у крыс и расширение ее сосудов наблюдалось под влиянием острой двусторонней перерезки блуждающих нервов в области шеи (Бабаджанова, 1967). Раздражение центрального конца блуждающего нерва у крыс индукционным током с перерывами в 10 мин приводило к резкому увеличению количества нейросекреторных гранул в цитоплазме клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер. Однако реакция этих ядер различна. Нейросекреторные клетки паравентрикулярного ядра содержат избыточное количество нейросекреторных гранул, хотя в них редко наблюдаются те глубокие морфологические изменения, которыми характеризуются нейроны супраоптического ядра (грушевидные и другие изменения конфигурации клеток, выход нейросекрета из аксонов). Огромное количество нейросекрета обнаруживается во внеклеточном пространстве. В этих участках гранулы нейросекрета скапливаются вокруг больших сосудов. В таких случаях в нейрогипофизе количество нейросекреторных гранул по сравнению с контролем увеличивается, величина их в задней доле гипофиза резко уменьшается, и они пылевидно распределя-

ются по всей поверхности среза железы (Галоян, 1965). Более значительные изменения секреторной активности нейронов супраоптического ядра, чем паравентрикулярного, при раздражении блуждающего нерва отметили Дайбл и Койзуми (Dyball, Koizumi, 1969).

Е. А. Борисова (1975) наблюдала активацию супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса у котов при раздражении головного конца перерезанного на шею блуждающего нерва (пять-шесть раздражений длительностью 30 с каждое). Об активации ядер свидетельствовало увеличение размеров ядрышек и количества нейронов, активно синтезирующих и выводящих пептидные гормоны. На значительную активацию гипоталамо-нейрогипофизарной системы в этих опытах указывало полное исчезновение во всех отделах нейрогипофиза нейросекрета.

Таким образом, и шейный отдел симпатической нервной системы, и блуждающий нерв принимают участие в механизмах регуляции функциональной активности гипоталамо-нейрогипофизарной системы. Эти нервные образования являются источником иннервации многих органов и тканевых структур, которые сами по себе оказывают мощное воздействие на ядра гипоталамуса и находящиеся с ними в тесном морфофункциональном единстве отделы головного и спинного мозга. Учитывая эти обстоятельства, можно считать, что описанные выше схемы механизмов участия симпатической и парасимпатической нервной системы в регуляции гипоталамо-нейрогипофизарного комплекса лишь частично отражают сложную структуру взаимоотношений между гипоталамусом, являющимся центром вегетативной нервной системы, и этой системой. Нервнопроводниковые механизмы регуляции гипоталамо-нейрогипофизарной системы со стороны вегетативных нервов, по-видимому, имеют не менее существенное значение, чем нейрогуморальные, в противном случае трудно будет объяснить асимметричные изменения в переднем гипоталамусе при односторонних воздействиях на шейные симпатические и блуждающие нервы (Константинова, 1961; Жукова, 1962, а — в; Мосеев, Константинова, 1964; и др).

АДЕНОГИПОФИЗ И ГИПОТАЛАМО-АДЕНОГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА

Иннервация аденогипофиза. Передняя доля гипофиза получает иннервацию не прямо от гипоталамуса через ножку гипофиза, а иным путем (рис. 2—4, 6, 12). Этот путь, как уже отмечалось, начинается пучком волокон, происходящих из ядер переднелатеральной части гипоталамуса. Волокна этого пучка спускаются по латеральным областям подбугорья, а при переходе к среднему мозгу уходят дорзально, проходят в боковых частях покрышки на уровне моста, пересекают латеральную часть ретикулярной формации продолговатого мозга и спускаются в антелатеральных пучках спинного мозга к переходной зоне между задними и передними рогами грудного отдела спинного мозга. Здесь аксоны, принадлежащие нервным клеткам гипоталамуса, переключаются на симпатические нейроны, аксоны которых (преганглионарные волокна) выходят из спинного мозга с передними корешками и в составе белых соединительных ветвей достигают верхнего шейного симпатического узла, где вступают в контакт с ганглионарными нейронами. Аксоны последних — постганглионарные волокна — покидают узел в составе отдельных нервов (Gaskell, 1886; Langley, 1893, 1899; Magoun, 1940; и др.). Волокна этих нервов идут от внутреннего сонного сплетения вместе с кровеносными сосудами к гипофизарной ножке, а оттуда в переднюю, среднюю и заднюю доли гипофиза (Соколов, 1939; Уразов, 1953, 1955, 1958; Berkley, 1894; Pines, 1926, 1931; и др.).

Симпатические волокна, идущие от каротидного сплетения, были обнаружены у человека, собаки, кошки, кролика, мыши, голубя, гуся и утки (Croll, 1928; Rassmussen, 1938; Wingstrand, 1951; Metuzals, 1955, 1956; и др.). Описано сплетение, расположенное в соединительной ткани, окружающей гипофиз (*plexus hypophyseus*), среди волокон которого находят небольшие ганглии. Ганглиозные клетки встречаются также в паренхиме аденогипофиза. Кроме того, трабекулы органа оплетены сетью тончайших нервных волокон, составляющих так называемое терминальное секреторно-моторное сплетение, обеспечивающее иннервацию железистых клеток (Соколов, 1939; Шульга, 1953; Пинес, 1957; Pines, 1926, 1931; Metuzals, 1955, 1956; Niculescu et al., 1956; и др.).

Нервные волокна образуют варикозные утолщения, от которых отходят тонкие волокна, оплетающие железистые клетки и образующие перицеллюлярные концевые аппараты, снабженные пуговчатыми, дисковидными и петельчатыми образованиями, контактирующими с поверхностью клеток. Описываются также дисковидные или петельчатые образования на поверхности базофильных и ацидофильных клеток (Пинес, 1932а, б, 1957; Соколов, 1939; Уразов, 1953, 1955, 1958; Pines, 1931; Vazquez-Lopez, 1949; Metuzals, 1955, 1956; Niculescu et al., 1956; Mosinger, 1962 и др.). Иногда прослеживается вхождение нервных волокон внутрь железистых клеток аденогипофиза (Шульга, 1953).

И. Г. Уразов (1953, 1958) обнаружил в небольшом количестве в аденогипофизе нервные волокна гипоталамического происхождения, заканчивающиеся здесь сетевидными расширениями. Автор предполагает, что они играют роль хеморецепторов.

В ряде исследований установлено наличие рецепторных нервных окончаний в паренхиме аденогипофиза (Уразов, 1953, 1958; Шульга, 1953; Hagen, 1954; и др.). Основным источником чувствительной иннервации гипофиза являются первые три шейных спинальных ганглия, периферические чувствительные узлы, иннервирующие оболочки мозга, а также микроганглии, заключенные между капсулой гипофиза и арахноидальными оболочками (рис. 4, 6). Поскольку после экстирпации верхних шейных симпатических узлов наблюдается уоллеровское перерождение мягкотных волокон, располагающихся под капсулой гипофиза, считается, что афферентные волокна к железе поступают и через эти узлы (Акмаев, 1959а, б, 1960).

Наличие в аденогипофизе многочисленных волокон, ветвящихся в паренхиме органа, оплетающих его капилляры и вступающих в контакт при помощи полиморфных окончаний с паренхиматозными клетками железы, позволяет предполагать, что эти нервные элементы могут оказывать прямое влияние на секреторную деятельность передней доли гипофиза. Однако потребовалось немало усилий, прежде чем было установлено существование влияния симпатических импульсов на гормонопоэз в передней доле гипофиза и механизмы его осуществления.

Функция аденогипофиза в условиях эксплантации. Необходимость симпатических стимулов для поддержания функции и структуры аденогипофиза ставится под сомнение в связи с результатами инкубации органа *in vitro*. Согласно данным Петровиц (Petrowiĉ, 1963), передняя доля гипофиза млекопитающих сохраняет в органотипической культуре не только специфическую структуру, но и гонадо-, кортико- и тиреоидную активность. Отмечая факт синтеза гормонов такой культурой, автор обращает внимание на особенности ее функционирования, выражающиеся в том, что активные начала выделяются по мере синтеза, а не накапливаются в секреторных клетках, как в норме. При гомотрансплантации таких культур в организм в гипофизарных клетках снова появляется специфическая зернистость, демонстрирующая депонирование гормональной субстанции. Культивируемая ткань аденогипофиза менее чувствительна к инсулину по сравнению с мышечной и жировой тканями, обнаруживающими в этих условиях усиленное окисление глюкозы. Инсулин стимулирует синтез белка в гипофизе и этим способствует гормонообразованию в его клетках (Goodner, 1966).

В одной из работ (Herрманус et al., 1964) показано, что органная культура гипофизов плодов человека содержит, как правило, только клетки, продуцирующие пролактин. В культуре передней доли гипофиза, помещенной в среду с высоким содержанием кислорода, начинали образовываться β -клетки, ответственные за секрецию тропных гормонов и интермедина. Это подтверждается сочетанием пролиферации и гипертрофии β -клеток с увеличением содержания интермедина в инкубационной среде при полной утрате гипофизом α -клеток.

Инкубация аденогипофиза в среде, содержащей кислые экстракты из гипоталамуса и церебральной ткани, показала, что экстракт из ткани подбурья резко усиливал секрецию пролактина, что свидетельствует о наличии в гипоталамусе стимулятора его синтеза (Nicoll, Meites, 1963, 1964; Nicoll, 1965). Активация секреции пролактина в органотипической культуре гипофиза, находящегося в синтетической среде, обнаружена в другой работе (Tixier-Vidal, Fourdii, 1965). В ряде исследований показано усиление секреции пролактина из гипофиза *in vitro* под влиянием гормона щитовидной железы (Nicoll, Meites, 1963), эстрадиола (Ben-David et al., 1964; Nicoll, Meites, 1964) и гидрокортизона (Ben-

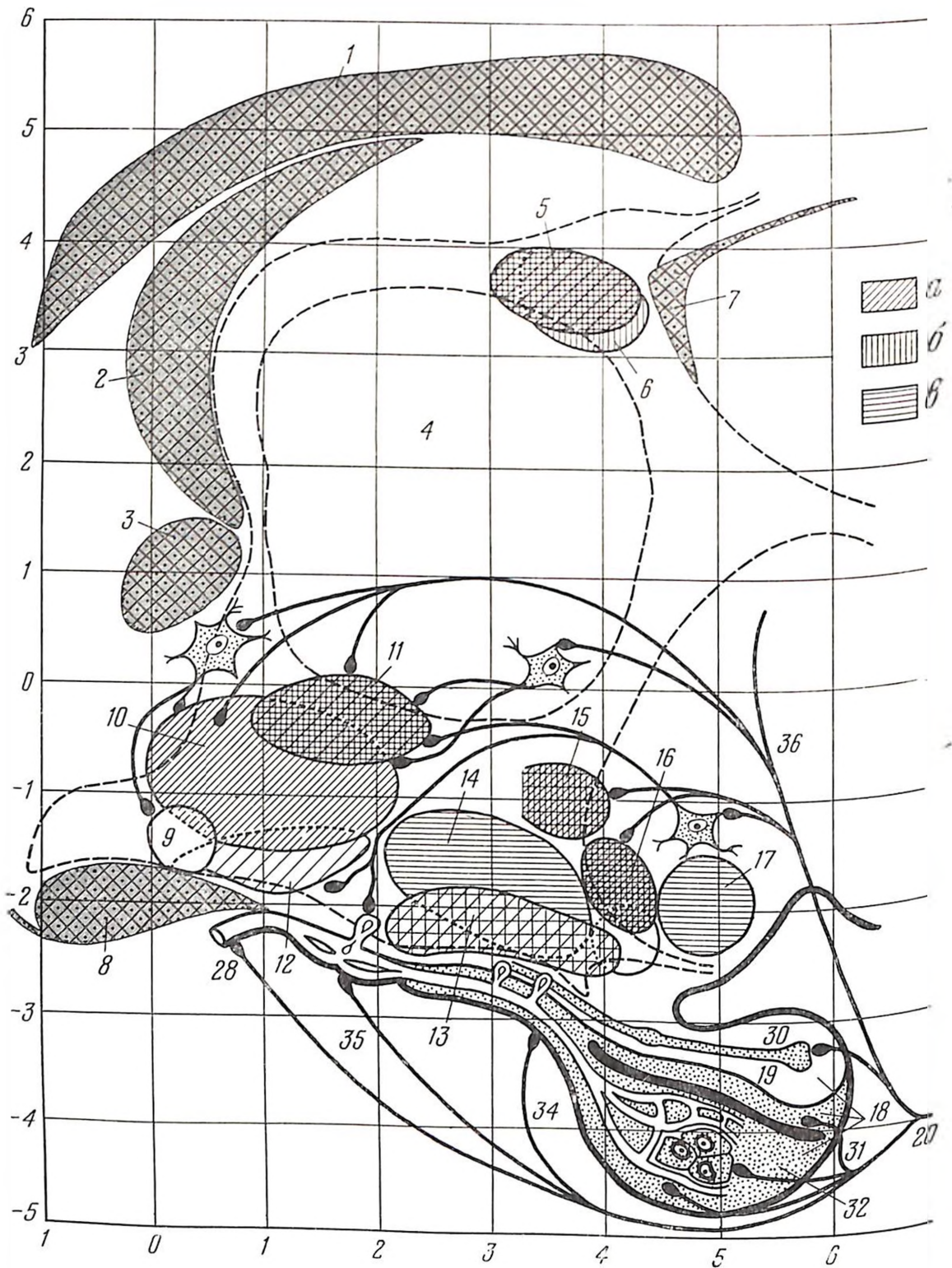


Рис. 12. Ядра гипоталамуса крысы, участвующие в регуляции секреции гормонов передней доли гипофиза (Сентаготаи и др., 1965; с дополнениями автора)

David et al., 1964). Некоторые исследователи полагают, что передняя доля гипофиза может секретировать пролактин и в отсутствие регулирующего влияния со стороны гипоталамуса (Kobayashi et al., 1963).

Экстракты из гипоталамуса повышают образование и секрецию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов культурами ткани аденогипофиза (Moszkovska, Scemata, 1964). Ряд исследователей показали, что фолликулостимулирующая активность повышается при добавлении к среде экстрактов, приготовленных из ткани переднего гипоталамуса, и не изменяется при добавлении к среде экстрактов, приготовленных из ткани коры мозга или лизин-вазопрессина (Mittler, Meites, 1964; Kuroshima et al., 1965).

Добавление к культивируемым фрагментам передней доли гипофиза крыс освобождающего тиреотропный гормон фактора, приготовленного из овечьего гипоталамуса, приводило к увеличению количества этого гормона в инкубационной среде. Фактор, освобождающий лютеинизирующий гормон, лизин-вазопрессин, окситоцин, α - и β -меланоцитостимулирующие гормоны не влияли на выделение тиреостимулирующего гормона клетками гипофиза (Guillemin et al., 1963). В то же время только 3-валин-окситоцин, выделенный из различных пептидов, входящих в состав гипоталамического нейросекрета, оказался способным ингибировать выделение тиреостимулирующего гормона культурой ткани гипофиза крыс (Schreiber et al., 1964). О способности аденогипофиза *in vitro* освобождать тиреотропный гормон под влиянием гипоталамических экстрактов свидетельствуют результаты других исследований (Bowers et al., 1965; Solomon, McKenzie, 1966).

Обнаружена способность культивируемого аденогипофиза повышать свою соматотропную активность под влиянием гипоталамической субстанции (Deuben, Meites, 1964). В другой работе показано, что культивируемая гипоталамическая ткань содержит соматотрофин — освобождающий фактор. Уксуснокислые экстракты из культивируемой ножки гипофиза или срединного возвышения быка при введении гипофизэктомированным крысам в условиях *tibia*-теста проявляли выраженную эффективность, тогда как действие вазопрессина, меланоцитостимулирующего гормона и окситоцина оставалось без последствий и не изменяло содержания гормона роста в гипофизе (Ishida et al., 1965).

Из приведенных данных, вероятно, следует, что непосредственные нервные стимулы не являются необходимым условием осуществления специфических функций аденогипофиза. Однако результаты многочисленных опытов, проведенных на целостном организме, свидетельствуют о том, что такой вывод был бы не совсем правильным, вернее, не совсем точным.

←

- 1 — мозолистое тело;
- 2 — свод;
- 3 — передняя комиссура;
- 4 — таламус;
- 5 — медиальное габенулярное ядро;
- 6 — латеральное габенулярное ядро;
- 7 — задняя комиссура;
- 8 — перекрест зрительных нервов;
- 9 — супрахиазмальное ядро;
- 10 — переднее гипоталамическое ядро;
- 11 — паравентрикулярное ядро;
- 12 — супраоптическое ядро;
- 13 — аркообразное ядро;

- 14 — вентромедиальное ядро;
 - 15 — дорзомедиальное ядро;
 - 16 — премамиллярное ядро;
 - 17 — медиальное мамиллярное ядро;
 - 18 — задняя, средняя и передняя доли гипофиза;
 - 19 — аксон нейросекреторной клетки;
 - 20 — симпатические волокна от *g. cervicale sup.*
- Остальные обозначения те же, что и на рис. 6. Штриховкой показана локализация изменений размеров клеточных ядер при воздействиях на половые железы (а), щитовидную железу (б) и кору надпочечников (в)

Влияние удаления и раздражения верхних шейных симпатических узлов на структуру и функцию аденогипофиза. После экстирпации верхних шейных симпатических узлов у кошек, кроликов и крыс некоторые исследователи наблюдали переходящую дегрануляцию ацидофилов и базофилов гипофиза, накопление коллоида в железе, вакуолизацию ее паренхиматозных клеток, гиперемию органа и явления стаза (Акмаев, 1959а, б, 1960; Friedgood, Pincus, 1935; Collin, Hennequin, 1936; Fontaine, 1939; Friedgood, Cannon, 1940; Piroth, Comsa, 1963, 1964; Piroth et al., 1964). Коллин и Геннеквин (Collin, Hennequin, 1936) расценивают дегрануляцию ацидофилов и базофилов после десимпатизации аденогипофиза как проявление массовой отдачи секреторных продуктов, имеющихся в момент операции, после чего наступает новая фаза образования и накопления секрета. Поскольку раздражение верхних шейных симпатических узлов спиносуидным током приводит к накоплению гранул в ацидофилах, авторы считают, что симпатические импульсы тормозят процессы выделения секреторных продуктов из гипофиза.

Пайрот и сотр. (Piroth, Comsa, 1963; Piroth et al., 1964) приходят к заключению, что десимпатизация гипофиза влечет за собой усиленную отдачу всех кринотропных гормонов передней доли железы. Расширение кровеносных сосудов в передней и туберальной долях гипофиза с явлениями стаза и накопление коллоидных включений в цитоплазме базофильных клеток после двустороннего удаления верхних шейных узлов у кошек И. Г. Акмаев (1959а, б, 1960) расценивает как признак усиления секреторной деятельности базофилов. Повышение содержания коллоида после десимпатизации наблюдается и в средней доле гипофиза. В опытах М. С. Константиновой и Е. А. Монсеева (1965) двусторонняя экстирпация верхних шейных узлов вызывала гипертрофию, гиперплазию и усиленную окрашиваемость δ -базофилов. Это, по мнению авторов, свидетельствует об усилении секреторной активности названных клеток.

В отдельных исследованиях получены несколько иные результаты. В опытах Окинака (Okinaka, 1950) раздражение верхних шейных узлов приводило к увеличению количества ацидофилов в аденогипофизе. Ю. П. Кауфман (1937) не обнаружил массовой дегрануляции ацидофилов, а Иффт (Ifft, 1953) — сдвигов в количественном соотношении различного типа клеток в паренхиме передней доли железы после двусторонней шейной ганглиэктомии. И. Г. Акмаев (1959а, б, 1960) полагает, что такая ганглиэктомия приводит не только к десимпатизации гипофиза, но и к его деафферентации, так как при таком вмешательстве выявляется уоллеровское перерождение мякотных волокон, которые могут квалифицироваться как чувствительные.

Цитологическое и гистохимическое изучение состояния передней доли гипофиза в условиях субтотального выключения симпатического отдела нервной системы методом иммуносимпатэктомии у четырнадцати-, тридцати- и девяностодневных мышей линии Valb, которым для этого инъекцировали в первые 5 сут после рождения антисыворотку к фактору роста нервной ткани, привело к выводу, что количественные отношения между клетками аденогипофиза при таком способе десимпатизации остаются неизменными, и тем самым подтвердило выводы Иффта (Ifft, 1953) и И. Г. Акмаева (1959а, б) о последствиях для гипофиза его десимпатизации (Молостов, 1974).

Имуносимпатэктомия вызывала обычный для десимпатизации гипофиза комплекс сосудистых изменений, выражающийся в расширении сосудов, в явлениях стаза и в отеке ткани. При электронно-микроскопическом исследовании обнаружены наряду с нормальными аденоцитами

поврежденные клетки. Повреждения выражены в расширении цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, увеличении числа свободных рибосом в цитоплазме, неровных контурах ядер, неравномерном распределении в них хроматина, набухании митохондрий, просветлении их матрикса, дискокомплексировании лизосом и гомогенизации крист, появлении в цитоплазме клеток гипофиза миелиноподобных структур. Это свидетельствует о возникновении после десимпатизации определенных интрацеллюлярных деструктивных изменений. Такие же изменения претерпевают и эндотелиальные клетки капилляров. С возрастом количество пораженных таким образом клеток уменьшается и к 90-му дню жизни животных они встречаются реже, чем у четырнадцатидневных мышей, свидетельствуя тем самым о сохранении в какой-то мере десимпатизированным аденогипофизом способности к компенсации (Молоствов, 1974).

Более определенные результаты получены в экспериментах, в которых влияние выключения или усиления симпатических импульсов на гипофиз учитывалось по содержанию в железе тиреотропного (ТТГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), лактотропного и адренокортикотропного (АКТГ) гормонов. Удаление верхних шейных симпатических узлов у кроликов-самцов вызывало отчетливое, но преходящее увеличение содержания в гипофизе тиреотропного гормона, тестирование которого проводилось на морских свинках и учитывалось по увеличению средней высоты клеток фолликулярного эпителия щитовидной железы реципиентов. Одноразовое или повторное раздражение тех же узлов индукционным током приводило, наоборот, к значительному снижению уровня тиреотропного гормона в гипофизе. У самок симпатэктомия вызывала тот же эффект, стимуляция же узлов оставляла без особых изменений. Такие же результаты получены и в опытах на крысах обоего пола. При этом после удаления у этих животных одного или обоих верхних шейных узлов содержание тиреотропного гормона не только в гипофизе, но и в периферической крови. Последовало не только увеличение продукции и выделение тиреотропного гормона в кровь. Аминазин действовал так же, как и раздражение узлов.

У самцов цервикальная симпатэктомия сопровождается весьма значительным увеличением продукции фолликулостимулирующего гормона, о содержании которого судили по увеличению относительного веса яичников и матки инфантильных мышей, получавших взвесь гипофизов испытываемых животных; у самок наблюдалось явное ослабление фолликулостимулирующей функции. Раздражение же верхних симпатических узлов приводило к увеличению содержания этого гормона в гипофизе у особей обоего пола, однако у самцов оно было выражено в меньшей мере, чем после ганглиоэктомии (Алешин, Николайчук, 1947; Алешин, 1955, а, б; 1960, 1964а, б; Алешин, Вязовская, 1959). Из этого Б. В. Алешин (1971) делает вывод, что симпатические импульсы оказывают на фолликулостимулирующую функцию самцов угнетающее влияние, а у самок, наоборот, стимулируют. Однако И. А. Эскин (1951), произведя соответствующее тестирование гипофизов, нашел, что адреналин угнетает выделение ФСГ в кровяное русло у самок.

Адренокортикотропная функция гипофиза не претерпевает заметных изменений после удаления у кроликов верхних шейных симпатических ганглиев, и эта операция не препятствовала уменьшению содержания АКТГ в железе в ответ на чрезвычайное раздражение организма. Раздражение узлов приводит к значительному увеличению содержания АКТГ в гипофизе. Это увеличение содержания гормона было связано с усилением его продукции, а не с ослаблением выделения, так как при-

знаков недостаточности надпочечников в таких условиях не наблюдалось (Ус, 1972).

Судя по результатам одних работ, на лютеинизирующую функцию передней доли гипофиза симпатические импульсы оказывают стимулирующее влияние. Это видно из того, что введение инфантильным мышам-самкам взвеси гипофизов, взятых от доноров-кроликов обоего пола, подвергавшихся удалению верхних шейных симпатических узлов, вызвало усиленный рост фолликулов в яичниках, однако овуляции и образования желтых тел не происходило. Введение же инфантильным мышам взвеси гипофизов кроликов, у которых верхние шейные узлы подвергались раздражению, приводило к точечным кровоизлияниям и образованию желтых тел в яичниках реципиентов. Раздражение верхних шейных симпатических узлов путем наложения на них серебряных проволочек у беременных крольчих, гипофизы которых отличаются высоким содержанием лютеинизирующего гормона, вызывает аборт, что свидетельствует о нарушении функционирования желтых тел в результате прекращения поступления ЛГ в ток крови. В гипофизе абортировавших крольчих ЛГ отсутствует. В яичниках реципиентов, получавших взвесь такого гипофиза, содержатся растущие фолликулы, но точечные кровоизлияния и желтые тела не обнаруживаются. Отсюда следует, что конечный эффект стимуляции симпатических нервов в значительной степени зависит от уровня функциональной активности гипофиза (Алешин, 1955а, б, 1971). Вместе с тем в других исследованиях раздражение шейного симпатического ствола сильным индукционным током уменьшало секрецию лютеинизирующего гормона (Эскин, 1951).

Влияние удаления и раздражения верхних шейных симпатических узлов на щитовидную, половые железы и кору надпочечников. Наряду с прямым определением тиреотропного, адренокортикотропного и гонадотропных гормонов в самом гипофизе и в крови при экстирпации или стимуляции верхних шейных симпатических узлов, предоставляющим возможность непосредственно судить о реакции аденогипофиза на воздействия, прилагаемые к нервной системе, проведено большое количество исследований, в которых заключение об интенсивности соответствующих гипофизарных функций делалось на основании функционального состояния щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез.

Двустороннее удаление верхних шейных симпатических ганглиев и пограничных симпатических стволов способствовало активации тиреоидного эпителия крыс, помещаемых в охлажденную среду (Uotila, 1939 а — с), что можно расценивать как некоторое усиление тиреотропной функции в условиях выключения симпатической иннервации гипофиза. Признаки усиленного выделения тиреотропного гормона у морских свинок, подвергавшихся экстирпации обеих шейных симпатических цепочек с верхними, средними и в ряде случаев звездчатыми узлами и последующему помещению в охлажденную среду, отмечали также Лоу и сотр. (Lowe et al., 1945). Однако Фридгуд и Пинкус (Friedgood, Pincus, 1935) наблюдали небольшое и преходящее усиление выделения тиреотропного гормона и при фарадизации шейного симпатического ствола. Вместе с тем введение животным резерпина ослабляло активность щитовидной железы, что может быть истолковано как угнетение тиреотропной функции аденогипофиза (Harrison, 1961, 1964). Перерезка ножки гипофиза и удаление верхних шейных и звездчатых узлов с обеих сторон не приводили к атрофическим изменениям в щитовидной железе собак, что указывало на продолжающееся выделение тиреотропного гормона (Баранов, Сперанская, 1953).

Двусторонняя цервикальная симпатэктомия в раннем возрасте у крысят (1—5 сут) препятствует росту щитовидной железы, в которой в связи с такой операцией остаются лишь небольшие гиперплазированные участки нормальной структуры, тогда как остальная часть железы подвергается соединительнотканному, а в ряде случаев аденоматозному перерождению. При операциях в старшем возрасте наблюдаются лишь более широкие межфолликулярные соединительнотканые прослойки, снижение высоты тиреоидного эпителия и увеличение диаметра фолликулов (Лепехина, 1971).

Противоречивыми оказались результаты опытов с воздействиями, прилагаемыми к шейным симпатическим ганглиям, и в отношении гонадотропных функций гипофиза. Известно, что механическое раздражение шейки матки у крыс вызывает ложную беременность т. е. приводит к усилению отделения лютеинизирующего гормона. То же воздействие на матку или раздражение ее шейки индукционным током остается у многих крыс без последствий после двустороннего удаления верхних шейных симпатических узлов и межганглионарных нервов (Friedgood, 1946). Вместе с тем у крольчих, у которых овуляция наступает только при контусе, двустороннее удаление верхних шейных и звездчатых ганглиев, шейной и грудной симпатических цепочек не препятствует беременности, родам и лактации (Hunsey, Markee, 1933; Vogt, 1933a, b; Brooks, 1937, 1938). Не мешала наступлению овуляции двусторонняя шейная симпатэктомия и у кошек (Саппон et al., 1929). На отсутствие нарушений эстрального цикла у крыс, подвергавшихся двусторонней цервикальной симпатэктомии, указывает Иффт (Ifft, 1953). В других исследованиях односторонняя симпатэктомия в первые дни после операции вызывала учащение половых циклов (Jung, Comsa, 1957) или их урежение (Vogt, 1933a, b). И. И. Кулик (цит. по: Алешин, 1971) обнаружил зависимость эффекта цервикальной симпатэктомии от времени учета изменений. Вслед за удалением симпатических узлов наступает почти полное прекращение эстральных циклов. Но уже через 10 дней течка восстанавливается, а через 20—30 дней после операции ритм половых циклов возвращается к норме. Это исследование проливает свет на возможные причины противоречивости приводимых выше данных.

В широко поставленных экспериментах И. А. Эскина (1939, 1940, 1941a, б; 1944, 1951) подтвердилось, что овуляция и беременность могут наступать у крольчих в ответ на спаривание после двустороннего выключения симпатической иннервации гипофиза. Более того, экстирпация шейных симпатических ганглиев и инъекции эрготоксина усиливали реакцию самок кролика на спаривание (Эскин, 1940). У большинства подопытных самок в этих экспериментах обнаружены после шейной ганглиозектомии наряду с овуляцией кровоизлияния в неоплывшие фолликулы, что указывает на избыточную отдачу лютеинизирующего гормона гипофизом в условиях его диссимпатизации. И. А. Эскин (1951) считает, что симпатические и парасимпатические импульсы оказывают трофическое влияние на аденогипофиз, ослабляя (или усиливая) активность органа и его способность реагировать на специфические раздражители выделением гонадотропных гормонов.

Юнг (Jung, 1956) наблюдал в трех случаях гипофизарной недостаточности (болезнь Симмондса) восстановление функциональной активности гипофиза после двусторонней шейной ганглиозектомии. Одним из эффектов этой операции у мальчика было опускание семенников в мошонку и нормализация уровня стероидов в моче. Подобные эффекты можно расценивать как свидетельство тормозящего влияния симпатических импульсов на гонадотропные функции передней доли гипофиза

Раздражение шейных симпатических нервов в опытах ряда исследователей или не отражалось на процессах овуляции в яичниках животных (Vogl, 1933a, b; Markee et al., 1946), или подавляло ее (Эскин, 1939, 1940, 1941, а, б; 1944, 1951), или же ускоряло рост фолликулов, а у части животных и овуляцию, что расценивалось как результат усиленной отдачи лютеинизирующего гормона гипофизом (Friedgood, Pincus, 1935; Friedgood, 1946). В частности, Марки и сопр. (Markee et al., 1946) не обнаружили в яичниках подопытных крольчих ни дошедших, ни геморагических фолликулов после раздражения шейного симпатического узла индукционным током, откуда и сделано было заключение о том, что шейный симпатический нерв не принимает участия в активации передней доли гипофиза. Фарадизация верхнего шейного симпатического ганглия в опытах Гатериуса (Haterius, 1934) также не приводила к каким-либо изменениям в яичнике и гипофизе, хотя Фридгуд и Пинкус (Friedgood, Pincus, 1935) в аналогичных опытах наблюдали ускорение роста фолликулов, а у половины подопытных животных и овуляцию. По мнению И. А. Эскина (1940), эффект стимуляции верхних шейных симпатических узлов зависит от силы раздражения, которое при достаточной интенсивности препятствует овуляции, обычно наступающей после спаривания животных, т. е. подавляет выделение лютеинизирующего гормона. Лютеинизирующая функция подавляется также под влиянием атропина и активируется после введения эрготоксина (Эскин, 1941a, б; 1944). Введение адреналина в паренхиму аденогипофиза крольчих в 50% случаев вызывало овуляцию (Markee et al., 1948).

На основании результатов опытов на кроликах и крысах И. А. Эскин (1951) пришел к выводу, что возбуждение парасимпатического и выключение симпатического отдела вегетативной нервной системы усиливают секрецию гонадотропных гормонов в кровь, тогда как выключение парасимпатического и возбуждение симпатического отделов тормозят эту реакцию. Б. В. Алешин (1955a, б) считает, однако, что симпатические нервы у самок кроликов усиливают как фолликулостимулирующую, так и лютеинизирующую функцию аденогипофиза. Опыты проведенные с инъекциями самкам кролика адреналина, ацетилхоллина, атропина и адренолитического агента — дибенамина, а также с раздражением и перерезкой шейных симпатических нервов, позволили высказать предположение, что механизмы, стимулирующие секрецию гипофизом лютеинизирующего и лютеотропного гормонов, содержат как холинэргическое, так и адренэргическое звено, причем последнему приписывается основное значение (Sawyer et al., 1947; Markee et al., 1948; Everett, Sawyer, 1949).

Раздражение верхних шейных симпатических ганглиев сопровождалось переходящим ослаблением лактотропной функции, а двусторонняя шейная ганглиозектомия у крольчих приводила к значительному, но непродолжительному увеличению содержания пролактина в гипофизе (Рябушко, 1957). Вместе с тем в опытах Г. Б. Тверского (1960) одностороннее и особенно двустороннее удаление шейных симпатических цепочек влекло за собой отчетливое и длительное уменьшение образования молока у коз.

Косвенные сведения о состоянии адренокортикотропной функции аденогипофиза единичны. Выше отмечалось, что раздражение верхних шейных симпатических узлов приводило к увеличению содержания АКТГ в гипофизе, а двусторонняя цервикальная симпатэктомия оставалась для адренокортикотропной функции без последствий (Ус, 1972). Отсюда следовало бы сделать вывод, что симпатические импульсы стимулируют продукцию АКТГ. Вместе с тем в экспериментах, проведен-

ных на крысах, двусторонняя симпатэктомиа вызывала повышение уровня 17-кетостероидов в моче (Jung, 1956), что позволило думать об угнетающем действии симпатических импульсов на выделение АКТГ из гипофиза. Об этом, по-видимому, свидетельствует и то, что двусторонняя цервикальная ганглиоэктомиа у крыс в раннем постнатальном периоде сопровождается значительным отставанием в росте вилочковой железы, преждевременной жировой ее инволюцией, разрастанием соединительнотканых перегородок, а также акцидентальной инволюцией с пролиферацией эпителия, разрушением лимфоцитов и усилением образования эпителиальных телец (Лепехина, 1971). В период полового созревания эта операция препятствует возрастной инволюции вилочковой железы.

Данных о влиянии симпатической денервации на продукцию соматотропина мало. Так, в исследованиях Л. М. Лепехиной (1971, 1975) двусторонняя экстирпация верхних шейных симпатических узлов у крысят в первые дни жизни приводила к задержке роста животных на 40—60%. Такая же операция, проведенная в более поздние сроки постнатального периода, задерживала рост почти вдвое. Односторонняя шейная ганглиоэктомиа приводила к отставанию в росте животных (в среднем на 51,9%) лишь при проведении операции в первые 3—5 дней жизни крысят. Перерезка преганглионарных симпатических волокон, а также ложные операции не вызывали достоверных изменений. У ганглиоэктомированных крыс нарушался нормальный рост и развитие скелета: зона роста проксимального конца большеберцовой кости сужалась и наблюдалась задержка в распространении вторичных центров оссификации (Лепехина, 1975).

Механизмы прямых симпатических влияний на аденогипофиз. Из приведенного выше экспериментального материала видно, что выводы о влиянии симпатических импульсов на функциональное состояние передней доли гипофиза, сделанные на основании данных прямого тестирования функции железы при воздействиях, прилагаемых к верхним шейным симпатическим узлам, не совпадают во многих случаях с выводами, вытекающими из результатов определения уровня функциональной активности периферических желез внутренней секреции, зависящих от активности периферических желез аденогипофиза. Кроме того, и сами реакции, развивающиеся в периферических эндокринных органах в ответ на раздражающую или экстирпацию верхних шейных симпатических узлов, весьма неясны и неопределенны. Это послужило основанием для некоторых исследователей отрицать прямое участие симпатических нервов в регуляции секреторной активности аденогипофиза.

По мнению Гарриса (Harris, 1955a—c), симпатические нервы обладают способностью оказывать влияние лишь на тонус кровеносных сосудов и не имеют отношения к гормональной регуляции в аденогипофизе. Согласно взгляду Бено и Ассенмахера (Benoit, Assenmacher, 1955), симпатические импульсы способны изменять только интенсивность образования и выделения аденогипофизарных гормонов, тогда как качественная сторона их синтеза обуславливается исключительно нейросекреторными продуктами гипоталамуса. И. А. Эскин (1951) ограничивает роль симпатической импульсации в регуляции функций гипофиза лишь влиянием на выделение гормонов в кровь и допускает, что собственные нервы железы поддерживают уровень ее саморегуляции. Однако было бы вообще методически неправильным оценивать уровень функциональной активности аденогипофиза, возникающий после воздействий на шейный симпатический ганглион, только по направленности и величине специфических реак-

ций периферических эндокринных органов. К такому выводу приходит Б. В. Алешин (1954, 1964а, б, 1971). По его мнению, в условиях целостного организма изменения, обнаруживаемые после раздражения или экстирпации верхних шейных симпатических узлов в периферических железах внутренней секреции, не могут рассматриваться только как следствие усиления или ослабления продукции или выделения соответствующих аденогипофизарных тропных гормонов, поскольку конечный эффект действия последних зависит от ряда дополнительных влияний на периферические эндокринные органы со стороны других органов и систем, первично или вторично изменяющих свою функцию в связи с воздействием на верхние шейные симпатические узлы. В частности, изменения продукции или выделения тиреотропного гормона, возникающие в результате воздействий на верхний шейный узел, не могут проявить себя в соответствующей степени в своем влиянии на щитовидную железу, так как последняя испытывает значительные сдвиги реактивности по отношению к тиреотропину и при стимуляции, и при экстирпации шейных симпатических ганглиев (Алешин, 1954; Алешин, Демиденко-Грабарь, 1957; Алешин и др., 1961).

Причины изменения чувствительности тиреоидной ткани к тиреотропину многообразны. К ним могут быть отнесены: прямое влияние на железу ее собственных нервов, в состав которых входят и нервные волокна, происходящие из верхних шейных симпатических узлов; прямое и опосредованное влияние на тиреоидные клетки одновременно возникающих в крови изменений концентрации катехоламинов, серотонина, ацетилхолина, гормонов других желез внутренней секреции, конечных и промежуточных продуктов обмена веществ; прямое влияние парасимпатической нервной системы, претерпевающей определенные изменения при раздражении или экстирпации верхних шейных симпатических узлов; изменение кровоснабжения железы и др.

Исходя из перечисленного, можно было бы считать, что содержание отдельных тропных гормонов в самом аденогипофизе и в крови после экстирпации или раздражения верхних шейных симпатических узлов является адекватным отражением результатов прямого влияния избытка или недостатка симпатических стимулов на этот орган. Однако такой вывод не является столь очевидным, каким кажется на первый взгляд, поскольку верхние шейные симпатические узлы снабжают своими волокнами весь головной мозг и любые воздействия на эти узлы одновременно отражаются на трофическом состоянии и функции не только передней доли гипофиза, но и различных отделов головного мозга, в том числе и тех, которые имеют непосредственное отношение к регуляции структуры и функции аденогипофиза (Крестовников, 1928; Крестовников, Савич, 1928; Асратян, 1930, 1935; Стрельцов, 1931; Монсеев, Тонких, 1939; Скипин, 1948; Попов, 1953; Сташков, Короткова, 1962; Мхейн, 1963, 1972; Алексанян, 1964; Баклаваджян, 1964; Бару, 1964; Марин, 1964, 1968; Павлов, 1964; Николаева, Денисова, 1967; Руженко, 1970; Мхейн, Григорян, 1972; Татевосян, 1972; Тонких, Борковская, 1972; и др.).

Эти факты, а также многочисленные данные о том, что изменения функциональной активности любого отдела головного мозга так или иначе отражаются на гормонопоэтической функции передней доли гипофиза, могут служить достаточным основанием для того, чтобы считать, что функциональные сдвиги, наступающие в аденогипофизе после раздражения или экстирпации верхних шейных симпатических узлов, в значительной степени являются результатом окольного влияния подобных воздействий на цервикальную часть пограничной симпатической цепоч-

ки через различные образования мозга. Прямое же влияние на железу избытка или недостатка симпатических стимулов играет при этом второстепенную роль.

Механизмы опосредованных симпатических влияний на аденогипофиз. В механизмах окольных симпатических влияний на аденогипофиз основное место занимает гипоталамус. Это следует из того, что гипоталамическая область, являясь последним звеном в переносе нервного возбуждения к аденогипофизу и местом преобразования нервных стимулов в гуморальную активность, чутко реагирует на недостаток и избыток симпатических стимулов, поступающих к ней из верхних шейных симпатических узлов, изменениями в переднем гипоталамусе и, как будет видно из приведенных ниже данных, в его аденогипофизотропной зоне. Это следует также и из результатов опытов, в которых эксплантация аденогипофиза, т. е. полная изоляция от нервных влияний, не препятствовала осуществлению его реакции на гипоталамические экстракты. Последнее может служить аргументом в пользу мнения, что значение непосредственных симпатических стимулов в регуляции передней доли гипофиза ограничивается адаптационно-трофическими эффектами, определяющими реактивность гипофизарной паренхимы по отношению к специфическим стимуляторам гипоталамического происхождения.

Б. В. Алешин (1971), сопоставляя результаты собственных экспериментов и данные других исследователей, допускает, что влияние раздражения или экстирпации верхних шейных симпатических узлов на железистую паренхиму передней доли гипофиза реализуется через изменение деятельности мелкоклеточной зоны базально-туберальной области гипоталамуса, которой приписывается основная роль в контроле гормональных функций аденогипофиза (рис. 6, 12). Следовательно, содержание гормонов передней доли гипофиза в самой железе и в крови при тех или иных воздействиях на верхние шейные симпатические узлы отражает результаты окольного (через аденогипофизотропную зону гипоталамуса), а не прямого влияния на нее избытка или недостатка симпатических стимулов (см. рис. 12). Пайрот и сотр. (Pigoth et al., 1964) приходят к такому предположению на основании того, что после односторонней шейной симпатэктомии сколько-нибудь выраженной асимметрии в реакции правой и левой половины паренхимы аденогипофиза не возникает.

Если этот взгляд правильно отражает действительность, то, исходя из данных ряда работ (Алешин, 1971; и др.) о содержании в аденогипофизе его гормонов, можно было бы считать, что после экстирпации верхних шейных симпатических узлов в аденогипофизотропной зоне гипоталамуса биосинтез рилизинг-факторов ТТГ, лютеотропина и ФСГ (у самцов) усиливается, а биосинтез рилизинг-факторов ЛГ и ФСГ (у самок) и СТГ ослабляется. Продукция кортикотропин-рилизинг-фактора при этом, по-видимому, не изменяется. Стимуляция же шейного симпатического нерва должна была бы вызывать противоположные изменения в продукции факторов, реализующих тирео- и гонадотропные функции гипофиза и усиливать биосинтез кортикотропин-рилизинг-фактора.

Это заключение не может быть принято как окончательное, во-первых, потому, что в нем не отражены данные, противоположные тем, на основе которых оно сделано; во-вторых, потому, что прямого определения содержания реализующих факторов в самом гипоталамусе после тех или иных воздействий на шейный отдел симпатической нервной системы не проводилось; и, в-третьих, потому, что изменение содержания гормонов в аденогипофизе может определяться не только уровнем ги-

поталамической активности, но и зависимым от прямых симпатических влияний уровнем чувствительности паренхимы нижнего мозгового придатка к рилизинг-факторам. Однако эта оговорка не противоречит основному положению заключения, согласно которому шейные симпатические нервы оказывают влияние на гормонопоэз в аденогипофизе путем первичного изменения активности базально-туберальной области гипоталамуса.

Тем не менее Б. В. Алешин (1971) склонен считать, что симпатическим импульсам свойственно, хотя бы частично, оказывать специфическое влияние непосредственно на железистую паренхиму передней доли гипофиза, осуществляющееся без непременно участия гипоталамуса. Основание для такого заключения он видит в результатах опытов с введением амназина, который у кроликов-самцов вызывает отчетливое уменьшение продукции тиреотропного и фолликулостимулирующего гормонов (результат блокады или, вернее, ослабления активирующих влияний гипоталамуса на аденогипофиз), но не предотвращает увеличения содержания этих гормонов в гипофизе, возникающего обычно после экстирпации верхних шейных ганглиев (Вязовская, 1960; Алешин, Ус, 1964). Однако этот эффект экстирпации симпатических узлов может быть связан с повышением чувствительности денервированной паренхимы аденогипофиза к гипоталамическим аденогипофизотропным факторам, поступление которых к гипофизу ослабляется, но не блокируется полностью, т. е. он может быть отнесен за счет адаптационно-трофического, а не первичного функционального влияния экстирпации верхних шейных симпатических узлов.

В связи с этим следует отметить, что двустороннее удаление верхних шейных симпатических узлов, децентрализация этих узлов у крыс и введение им 6-гидрооксидофамина приводит к повышению чувствительности к прямому действию норадреналина и его аналога — изопротеренола системы цикло-АМФ гипофиза подопытных животных (Weiss, Costa, 1967; Strada, Weiss, 1974), т. е. системы, которая принимает участие в рецепции клетками не только катехоламинов, но и других физиологически активных веществ (простагландинов, рилизинг-факторов и нейrogормонов гипоталамуса, тропных гормонов гипофиза, глюкагона и инсулина), способных, как и катехоламины, оказывать влияние на внутриклеточную концентрацию цикло-АМФ.

Выше упоминалось, что десимпатизация аденогипофиза сопровождается изменением интраорганного кровообращения. Это позволяет думать, что изменение трофики паренхимы гипофиза в таких случаях обусловливается не только дефицитом прямых симпатических влияний, но и нарушением притока питательных веществ и оттока конечных и промежуточных продуктов обмена веществ. Вместе с тем следствием нарушения интраорганного кровообращения (скорости кровотока и проницаемости сосудов) наряду с изменением трофики аденогипофиза может явиться усиление или ослабление выделения уже готовых гормонов железы в кровь общего круга кровообращения. И только в связи со способностью симпатических волокон, подходящих к аденогипофизу (рис. 6, 12), влиять на отдачу уже готовых гормонов через первичное изменение кровообращения эти волокна могут быть отнесены к секреторным.

О прямом влиянии симпатических стимулов на гормонопоэз в аденогипофизе могли бы свидетельствовать результаты опытов с применением периферических адреномиметиков и адренолитиков. Установлено, что нафтизин — вещество, вызывающее возбуждение преимущественно периферических адренореактивных структур, и следовательно

симпатических нервов, проникающих в аденогипофиз, приводит через час после подкожного введения к резкому повышению содержания 17-оксикортикостероидов в крови морских свинок, которое прогрессировало с увеличением дозы адреномиметика. Это влияние нафтизина могло быть отнесено за счет возбуждения окончаний нервных волокон, отходящих от верхних шейных симпатических узлов к аденогипофизу. Однако возбуждение нафтизином окончаний этих волокон, по-видимому, не играло важной роли в активации адренокортикотропной функции гипофиза, так как перерезка ствола мозга на уровне четверохолмия и варолиева моста, оставляющая нетронутыми симпатические центры спинного мозга, преганглионарные волокна, подходящие к верхнему шейному симпатическому узлу, и постганглионарные волокна, направляющиеся к аденогипофизу, предотвращала повышение уровня кортикостероидов в крови. Такие же результаты получены и в опытах, в которых вместо нафтизина использовали фенамин — симпатомиметик центрального и периферического действия (Науменко, 1971) (рис. 13).

Фенамин, а также периферический симпатомиметик фенатин, возбуждающие и симпатические нервы аденогипофиза, не изменяли, как обычно, концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс, получавших предварительно амизил — вещество блокирующее центральные М-холинореактивные структуры. Резерпин также терял способность изменять концентрацию аскорбиновой кислоты в железе на фоне действия амизила (Гурин, 1970). Это также свидетельствует о непричастности периферической симпатической иннервации аденогипофиза к специфическому гормонопозву в этом органе и об окольном, через М-холинореактивные структуры мозга, действии симпатических стимулов. Вместе с тем амизил сам по себе, а также в комбинации с фенамином и пипероназидом, создающим высокий уровень катехоламинов в симпатических терминалях путем ингибирования моноаминоксидазы, не изменял реакции системы аденогипофиз — кора надпочечников на чрезвычайное раздражение организма (Гурин, Логинов, 1970), что как будто бы свидетельствует о возможности прямого действия симпатических стимулов на адренокортикотропную функцию гипофиза.

Если бы катехоламины окончаний нервных волокон аденогипофиза, исходящих из верхних шейных симпатических ганглиев, действительно играли важную роль в аденогипофизарном гормонопозве, то блокада адренореактивных структур в передней доле гипофиза, имеющих только периферическое происхождение, должна была бы затруднять осуществление специфической функции железы. На самом же деле ингибиторы синтеза биогенных аминов — α -метил-тирозин, α -метил-ДОФА, параклорфенилаланин, а также резерпин, вызывающий при парентеральном введении диффузное опустошение депо катехоламинов и серотонина, не препятствовали осуществлению кортикотропной функции аденогипофиза на чрезвычайные раздражения организма, которые вызывают глобальное возбуждение симпатико-адреналовой системы, и в том числе нервных волокон, поступающих в железу из верхнего шейного симпатического узла (Рыженков, 1970). Парентеральное введение резерпина отдельно или вместе с блокатором синтеза катехоламинов α -метил-тирозином также не мешало проявлению адренокортикотропной функции аденогипофиза на стрессорные воздействия (Гурин, Логинов, 1970; Carr, Moor, 1968).

Симпатические влияния на аденогипофизотропную зону гипоталамуса. Механизмы этих влияний. Перечисленные и другие данные, полученные в опытах с применением фармакологических средств, подтверж-

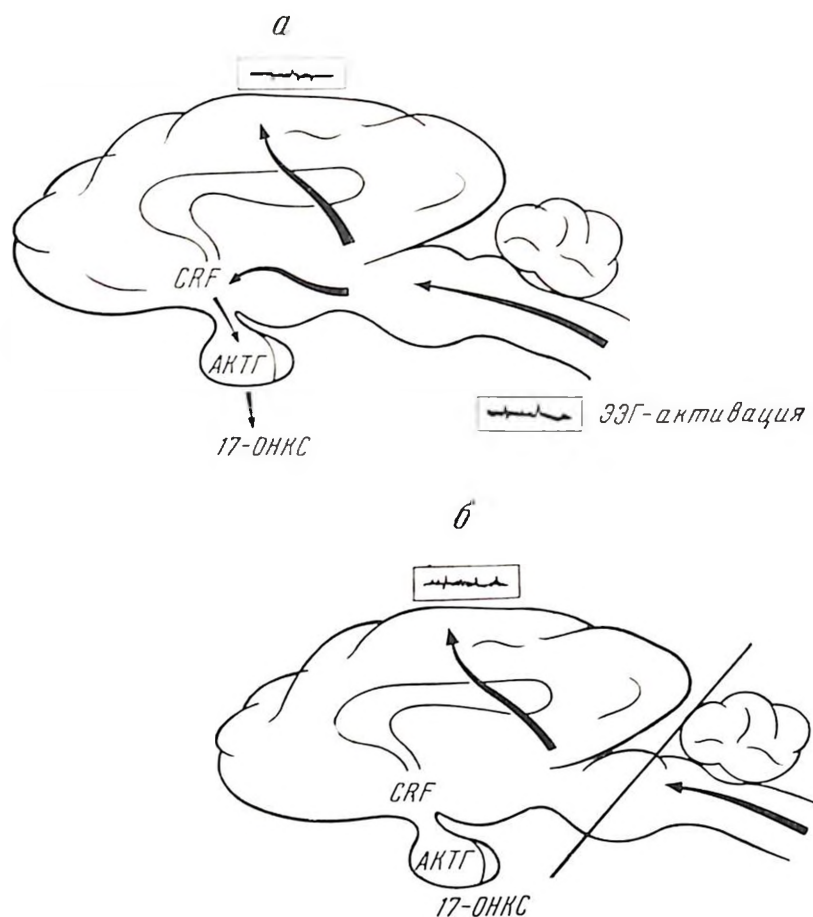


Рис. 13. Влияние фенамина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Подкожное введение фенамина сопровождается возбуждением центральных и периферических адренореактивных структур (а). Однако функция гипофизарно-надпочечникового комплекса стимулируется только после возбуждения периферических адренореактивных структур: на фоне мезэнцефалических сечений, несмотря на центральное действие препарата в мозгу выше уровня его перерезки (судя по активации ЭЭГ коры головного мозга), фенамин не оказывает стимулирующего влияния на систему гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников (б) (Науменко, 1971)

дают мнение о том, что симпатические нервы участвуют в регуляции специфической деятельности аденогипофиза не прямо, а при помощи окольных центральных механизмов, конечным звеном которых является гипоталамус, в основном его базально-туберальная зона. Вопрос же о том, влияют ли нервные стимулы, поступающие в головной мозг по периферическим симпатическим волокнам, на аденогипофизотропную зону гипоталамуса прямым или окольным путем, остается нерешенным.

Решение этого вопроса усложняется прежде всего из-за отсутствия убедительных данных, которые свидетельствовали бы в пользу или против наличия прямых контактов нервных волокон, исходящих из верхних шейных симпатических узлов, с нейронами базально-туберальной области гипоталамуса (рис. 6, 12). Можно было бы предположить, что в гипоталамусе единственными адренэргическими волокнами периферического происхождения являются волокна, проникающие в эту часть мозга вместе с кровеносными сосудами и заканчивающиеся в их адвентициальном и мышечном слоях, которые отсутствуют в капиллярах. В таком случае выделяющийся в терминалях этих волокон норадреналин

мог бы проникать в межнейронное пространство с током крови капилляров и путем диффузии. Однако такой несовершенный трансваскулярный способ симпатической «иннервации» гипоталамуса вряд ли может обеспечить надежную непосредственную регуляцию функциональной активности его нейронов и ее роль в крайнем случае могла бы ограничиваться трофическими влияниями на гипоталамические клетки. Наряду с этим, судя по многочисленным работам (Сараджинвили, Шау Мшвелидзе, 1963; Фалк и др., 1969; Куприянов, Жица, 1975; и др.), у исследователей нет уверенности в том, что адренэргические волокна периферического происхождения проникают вместе с кровеносными сосудами в ткань мозга, в том числе в гипоталамус. Напротив, сообщается, что, например, шальные артерии на выпуклой поверхности мозга содержат умеренное количество адренэргических волокон, которые прослеживаются только до сосудов с диаметром 12—20 мк. По таким мелким сосудам проходят одно-два волокна, и только немногие адренэргические волокна сопровождают радиальные артерии, проникающие в ткань мозга. Большинство же этих сосудов вовсе лишено симпатической иннервации. Трофическое влияние катехоламинов на нейросекреторные клетки допускается А. Л. Поленовым (1970а, б). Основанием для этого является то, что мелкоклеточные ядра гипоталамуса сами по себе обладают сложной системой медиаторов (рис. 46—49), которые принадлежат аксо-соматическим, аксо-дендритическим, аксо-аксональным и аксо-вазальным синапсам и действие которых на нейроны, по-видимому, перекрывает влияние норадреналина, выделяющегося в терминалях периферических симпатических волокон кровеносных сосудов.

В связи с данными об интенсивном обмене в гипоталамусе катехоламинов наличие большого количества этих веществ в аденогипофизотропной зоне подбугорья не может быть принято в качестве доказательства прямых контактов и прямого влияния симпатических волокон периферического происхождения на гипоталамические нейроны, тем более что цервикальная симпатэктомия не отражается на содержании этих веществ в адренэргических нейронах базально-туберальной зоны (Fuxe, 1965). Вместе с тем сохранность флюоресценции в ультрафиолетовом свете в этой зоне после десимпатизации не является аргументом против существования зависимости ее функциональной активности от периферических симпатических стимулов, так как она четко проявляется и при экстирпации, и при раздражении верхних шейных симпатических узлов. В общем, повторяется та же картина, которая проявляется при анализе механизмов влияния периферических симпатических стимулов на ядра переднего гипоталамуса, функциональная активность которых резко нарушалась при воздействии на шейный симпатический ганглий, а содержание катехоламинов в них не изменялось (Говырин и др., 1966; Константинова и др., 1970а, б).

Высказывается мнение, что импульсы, идущие через верхние шейные симпатические ганглии, вызывают сдвиги в аденогипофизарном гормонопозе путем изменения тонуса кровеносных сосудов портальной системы кровообращения (рис. 6, 12, 50), чем нарушают доставку к ней гипоталамических аденогипофизотропных веществ, переносимых током портальной крови. Это подтверждается прижизненными наблюдениями, демонстрирующими местные изменения просвета портальных сосудов и скорости кровотока по разным ветвям портальной васкуляризации под влиянием симпатических импульсов (Worthington, 1955, 1960, 1963).

Подтверждением тому, что адренэргические механизмы участвуют в передаче гипоталамических аденогипофизотропных факторов в кровь, протекающей по портальным сосудам от медлальной эмвнции к пе-

редней доле гипофиза, может явиться высокое содержание катехоламинов в полисадной зоне срединного возвышения, т. е. там, где аксоны гипоталамических нейронов контактируют с петлями первичной капиллярной сети (Акмаев, Донат, 1966; Говырин и др., 1966; Баранов и др., 1969; Константинова и др., 1970а, б; Carlsson et al., 1962; Fuxe, 1964), а также высокая активность моноаминоксидазы (Ugano, 1968; Baggu, 1970).

Однако мнение о принадлежности этих катехоламинов (норадреналина и дофамина) к окончаниям периферических симпатических волокон не поддерживается потому, что они представлены катехоламиновыми гранулами большой электронной плотности в терминалях аксонов II типа, берущих начало в туберо-инфундибулярной области гипоталамуса, проходящих в составе туберо-гипофизарного тракта (Fuxe, 1964; Baggu, 1968, 1969; Björklund et al., 1970), заканчивающихся аксо-вазальными и аксо-аксональными синапсами на капиллярных петлях и на терминалях аксонов супраоптического и паравентрикулярного ядер (волокна I типа) и, возможно оказывающих влияние на выделение нейросекреторных продуктов терминалями этих волокон. О последнем свидетельствует тот факт, что наиболее выраженное зеленое свечение адренэргических структур представлено в наружной зоне у мантлевидного сплетения капилляров портальной системы кровообращения, куда проникают отдельные окончания волокон нейросекреторных нейронов (рис. 2, б). Значительно беднее представлены катехоламины во внутренней зоне срединного возвышения, в которой они концентрируются около петель глубоких капилляров в зоне нейросекреторных волокон гипоталамо-гипофизарного тракта (Константинова, 1970).

Фукс и Гёкфелт (Fuxe, Hökfelt, 1966) представили доказательства того, что тела моноамиnergических нейронов, аксоны которых оканчиваются в срединном возвышении, находятся в вентромедиальном и аркуатном ядрах.

В общем, как и в случае с гипоталамо-нейрогипофизарной системой, приходится признать, что импульсы, поступающие в головной мозг по периферическим симпатическим волокнам, которые берут начало от верхних шейных симпатических узлов, вызывают изменение биосинтеза факторов, реализующих аденогипофизарный гормонорез, не путем прямого влияния на соответствующие популяции гипоталамических клеток, а опосредованно, через сложную систему центральных адренэргических нейронов. Последним звеном в этой цепи являются, по-видимому, адренэргические нейроны мелкоклеточных ядер гипоталамуса (см. главу I). Регуляция же выведения реализующих факторов в кровь портальной системы кровообращения носит, возможно, двойственный характер и осуществляется и центральными, и периферическими адренэргическими волокнами (рис. 2, б, 12).

Существование многозвеньевое адренэргического механизма переноса к аденогипофизотропной зоне гипоталамуса нервных стимулов, поступающих в головной мозг по периферическим симпатическим волокнам, как будто бы подтверждается в определенной мере результатами опытов с применением фармакологических препаратов.

Выше упоминалось, что нафтизин перестает возбуждать систему гипофиз — кора надпочечников после перерезки ствола мозга, хотя поступление вещества к окончаниям симпатических волокон аденогипофиза в этих условиях не прекращается. Из этого следует, что активация адренотропной функции гипофиза нафтизином связана не с прямым, а окольным влиянием на железу возбуждаемых этим адреномиметиком симпатических волокон. Поскольку после перерезки ствола мозга по-

ступление нафтизина не прекращается и в гипоталамусе, делается вывод, что возбуждающее действие этого вещества на гипофизарно-надпочечниковую систему, хотя и осуществляется через гипоталамические образования, первично включает какие-то механизмы, расположенные ниже места сечения мозга (Науменко, 1971). В связи с этим можно предполагать или то, что прямые контакты между симпатическими волокнами и клетками аденогипофизотропной гипоталамической зоны, если они существуют, служат для передачи неспецифических влияний на иннервируемые нейроны, или то, что периферические симпатические волокна прямо не контактируют с нейронами гипоталамуса и между ними включены дополнительные адренэргические звенья цепи передачи симпатических стимулов. Они могут быть расположены и ниже и выше перерезки ствола мозга, но первое дополнительное звено, по-видимому, находится каудальнее места сечения.

Аминазин, блокирующий ретикулярную формацию мозга, в которой находятся адренэргические нейроны, контактирующие непосредственно с клетками различных ядер гипоталамуса (см. главу 1), приводит к отчетливому уменьшению продукции ТТГ и ФСГ (Вязовская, 1960; Алешин, Ус, 1964). Введение животным и человеку аминазина изменяет также и секрецию АКТГ. Так как аминазин — это вещество, само по себе и активирующее секрецию АКТГ (Гурин, 1970; и др.; Georges, Cahn, 1953; Egdahl, Richards, 1956; Vogt, 1964), ингибирует адренотропную реакцию гипофиза на стресс (Шрейберг и др., 1970; Ohler et al., 1956; Sevy et al., 1957; и др.), представляется возможным считать, что адренэргические нейроны ретикулярной формации могут принимать участие в передаче симпатических стимулов к нейронам гипоталамуса.

При этом, однако, следует иметь в виду данные о возможном влиянии аминазина непосредственно на гипоталамус. О такой возможности можно говорить в связи с мнением о происхождении гипоталамуса и ретикулярной формации из одного источника (Филимонов, 1959) и в связи с результатами опытов, в которых обнаружено влияние аминазина на заднюю долю гипофиза *in vitro* (Vilhardt, 1970). Возможно, что перманентное действие аминазина на гипоталамус ограничивается клетками гипоталамической части ретикулярной формации, а активность клеток, вырабатывающих рилизинг-факторы, изменяется вторично.

Вполне возможно, что в передаче симпатических стимулов на клетки гипоталамуса, имеющие отношение к выработке факторов, реализующих аденогипофизарный гормонорез, участвуют центральные холинэргические нейроны, в частности холинэргические нейроны ретикулярной формации. Об этом свидетельствуют данные опытов, в которых стимулирующее действие на адренотропную функцию гипофиза резерпин, фенамина, фенатина и аминазина, а также центрального Н-холинэргического агониста — вещества, блокирующего центральные М-холинореактивные структуры (Гурин, 1970). Это позволяет предполагать, что перечисленные адреномиметики, так же как и Н-холинэргические агонисты, в своем действии на адренотропную функцию гипофиза срабатывают через М-холинореактивные структуры мозга.

Высказывается мнение, что единственным последним адекватным передатчиком симпатических стимулов на популяцию гипоталамических нейронов аденогипофизотропной зоны являются серотонинэргические клетки. Такое мнение основывается на том, что только внутрижелудочковое введение серотонина вызывает стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса у морских свинок с мезэнцефалическими сече-

ниями мозга, тогда как непосредственное подведение к гипоталамусу норадреналина и карбохолина, обычно вызывающее активацию этого комплекса, на фоне таких сечений мозга оставалось без последствий (Науменко, 1971). В связи с этим предполагается, что симпатические и парасимпатические стимулы (норадреналин и ацетилхолин) первично возбуждают неспецифические адренэргические и холинэргические структуры мозга, в том числе гипоталамуса. От этих структур возбуждение передается на периферию по нисходящим нервным путям и активирует периферические хемореактивные структуры, которые являются источником афферентных импульсов. Последние, поступая в центральную нервную систему, вызывают стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса через серотонинорецепторные образования. Однако конкретная структура такого механизма влияния симпатических и парасимпатических стимулов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый комплекс остается неясной. Судя по данным, изложенным в главе 1, переключение периферических импульсов на аденогипофизотропную зону гипоталамуса осуществляется не прямо, а посредством нейронов заднего и среднего мозга.

Освобождение биогенных аминов (серотонина и норадреналина) из соответствующих центральных и периферических нервных структур под влиянием резерпина, как известно, вызывает хотя и кратковременную, но значительную активацию гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. Вместе с тем ни парентеральные инъекции резерпина (Гурин, Логинов, 1970; Сагг, Моог, 1968), ни введение его в область среднего возвышения гипоталамуса (Smelik, 1967a, b) не меняли реакции этой системы на стрессовые воздействия. Следовательно, резкое понижение содержания биогенных аминов, в том числе серотонина, в центральных и периферических аминэргических синапсах не является препятствием для переключения раздражения на гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему.

Обращает на себя внимание то, что дибенамин (блокатор α -адренорецепторов) и аденолитик дегидроэрготоксин полностью предупредили увеличение 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в крови, вызываемое резерпином. Более того, на фоне дибенамина уровень кортикостероидов резко снижался. Гексоний (ганглиоблокатор) и пиррилен резко ограничивали эффект резерпина. В меньшей степени такое действие оказывали орнид (блокатор симпатических окончаний) и демедуляция надпочечников, хотя сочетание этих факторов полностью блокировало реакцию на резерпин, т. е. действовало так же, как и дибенамин. При введении аминазина уровень 11-ОКС был выше, чем при действии одного лишь резерпина (Расин и др., 1970). В связи с этим роль серотонинэргических структур гипоталамуса как единственного центрального пункта переключения возбуждения на аденогипофизарно-надпочечниковую систему может быть поставлена под сомнение.

В общем, и на биосинтез тропных гормонов аденогипофиза, и на биосинтез гипоталамических факторов, реализующих аденогипофизарный гормонотаз, периферические симпатические волокна, отходящие от верхних шейных симпатических узлов, оказывают опосредованное влияние. В первом случае конечным опосредующим звеном являются релизинг-факторы гипоталамуса, а во втором — адренэргические, холинэргические, серотонинэргические и, возможно, другие нейроны центрального происхождения. Прямое же влияние симпатических волокон на гипоталамо-аденогипофизарную систему ограничивается, по-видимому, регуляцией отделения гипофизарных гормонов в общий круг кровообращения и, возможно, скорости поступления реализующих фак-

вам кровообращения в железе в виде мелких кровоизлияний, повышения проницаемости сосудов, дегенеративных изменений их стенок, гемостаза, отека паренхимы органа, инфильтрации ее нейтрофильными лейкоцитами; со стороны паренхимы гипофиза наблюдаются дискомплексация его трабекул и дегенеративные изменения железистых клеток. Ряд патологических изменений свидетельствует о «дедифференцировке» основных клеточных элементов аденогипофиза. Окрашиваемость базофильных и ацидофильных клеток, особенно специфическая, ослабляется. Клетки набухают, теряют четкость своих границ и частично погибают. В базофилах набухание приводит в итоге к патологической вакуолизации цитоплазмы, а в ацидофилах — к ее гомогенизации. Эти изменения расцениваются как признаки ослабления выделения секреторных продуктов хромофильными клетками аденогипофиза (Акмаев, 1959а, б; 1960). Вполне вероятно, что при деафферентации аденогипофиза, приводящей к столь значительным патологическим изменениям в клетках железы, нарушаются не только процессы выделения гормонов, но и биосинтез последних.

НАДПОЧЕЧНИКИ

Иннервация надпочечников. Иннервация надпочечников человека и животных (обезьян, собак, кошек, кроликов, крыс) обеспечивается надпочечными сплетениями, образованными ветвями солнечного, аортально-почечного, семенного, диафрагмального сплетений и соответствующих паравертебральных ганглиев, которые в свою очередь формируются из ветвей и волокон большого и малого чревных, блуждающих, диафрагмальных и спинальных нервов. От блуждающих и диафрагмальных нервов иногда отходят самостоятельные ветви к надпочечным железам (рис. 14).

Эфферентная иннервация коркового вещества надпочечников обеспечивается волокнами чревных и блуждающих нервов, а афферентная осуществляется чувствительными волокнами, проходящими в составе чревных, блуждающих и частично диафрагмальных нервов. Мозговой слой надпочечников получает эфферентные волокна от чревных и, возможно, от блуждающих нервов и чувствительных спинальных ганглиев. Корковый слой — в основном постганглионарную, а мозговой слой — в основном преганглионарную симпатическую эфферентную иннервацию. Сосудодвигательные волокна надпочечников принадлежат к системам чревных и блуждающих нервов. К источникам чувствительной иннервации сосудов относят спинномозговые узлы и блуждающий нерв. Установлена перекрестная эфферентная и чувствительная иннервация надпочечных желез (Чебоксаров, 1910; Гартман-Вейнберг, 1924; Терновский, Могильницкий, 1925; Батурина, 1936; Суцевский, 1931; Пинес, 1932а, б; Голуб, 1933, 1936; Филонова, 1945; Ильина, 1948; Кочкина, 1952; Коблов, 1953; Лобко, 1954, 1966; Соколова, 1954; Лобко, Голуб, 1958; Пинес, 1962; Ле-Ван-Фьюк, 1963; Агарков, 1964, 1972; Хамидов и др., 1966; Клименко, 1969, 1970; Сахипбаев, 1969; Kölliker, 1854; Elliott, 1912; Renner, 1914, 1924; MacFarland, Davenport, 1941; Schaeffer, 1942; Malmejas, 1953; Velikan, 1956; и др.). А. С. Сахипбаев (1969) на основании своих данных о ретроградных реактивно-деструктивных изменениях в нейронах спинномозговых узлов на уровне D₁—S₁ после удаления надпочечников приходит к выводу, что наибольшее число афферентных спинальных волокон надпочечные железы получают из десятого-тринадцатого грудных и первого-второго поясничных спинномозговых узлов (рис. 4, 14, 15).

Интраорганный иннервация надпочечных желез человека и животных изучена в многочисленных исследованиях. Большинство работ посвящено изучению нервного аппарата надпочечников животных. В меньшей степени изучены в этом отношении железы человека. Описаны различные нервные структуры в капсуле надпочечников (Андреева, 1959; Агарков, 1964; Kölliker, 1854; Саго, 1953; Sarter, 1954; и др.), их корковом слое (Бец, 1864; Дурицын, 1942; Коблов, 1953; Агарков, 1964; Ecker, 1846; Dogiel, 1894, 1903; Alpert, 1930—1931; Pines, Narowtschalowa, 1931; Denber, 1944а, б; Lever, 1953; Sarter, 1954; и др.), мозговом веществе железы (Бец, 1864; Голуб, 1936; Студенцева, 1938; Ильина, 1939, 1948; Таяшев, 1960; Агарков, 1964; Dogiel, 1894; Elliott, 1912, 1913; Alpert, 1930—1931; Stöhr, 1935; Hollinshead, 1936; Swinyard, 1937; Bakay, 1940; Denber,

1947; Danon, 1951; Caupland, Holmes, 1958; Botar, 1959a — d; и др.), а также в артериях, венах и лимфатических сосудах (Андреева, 1960; Сапин, 1961; Агарков, 1964; Malmejas, 1951; O'Nea, 1952; и др.).

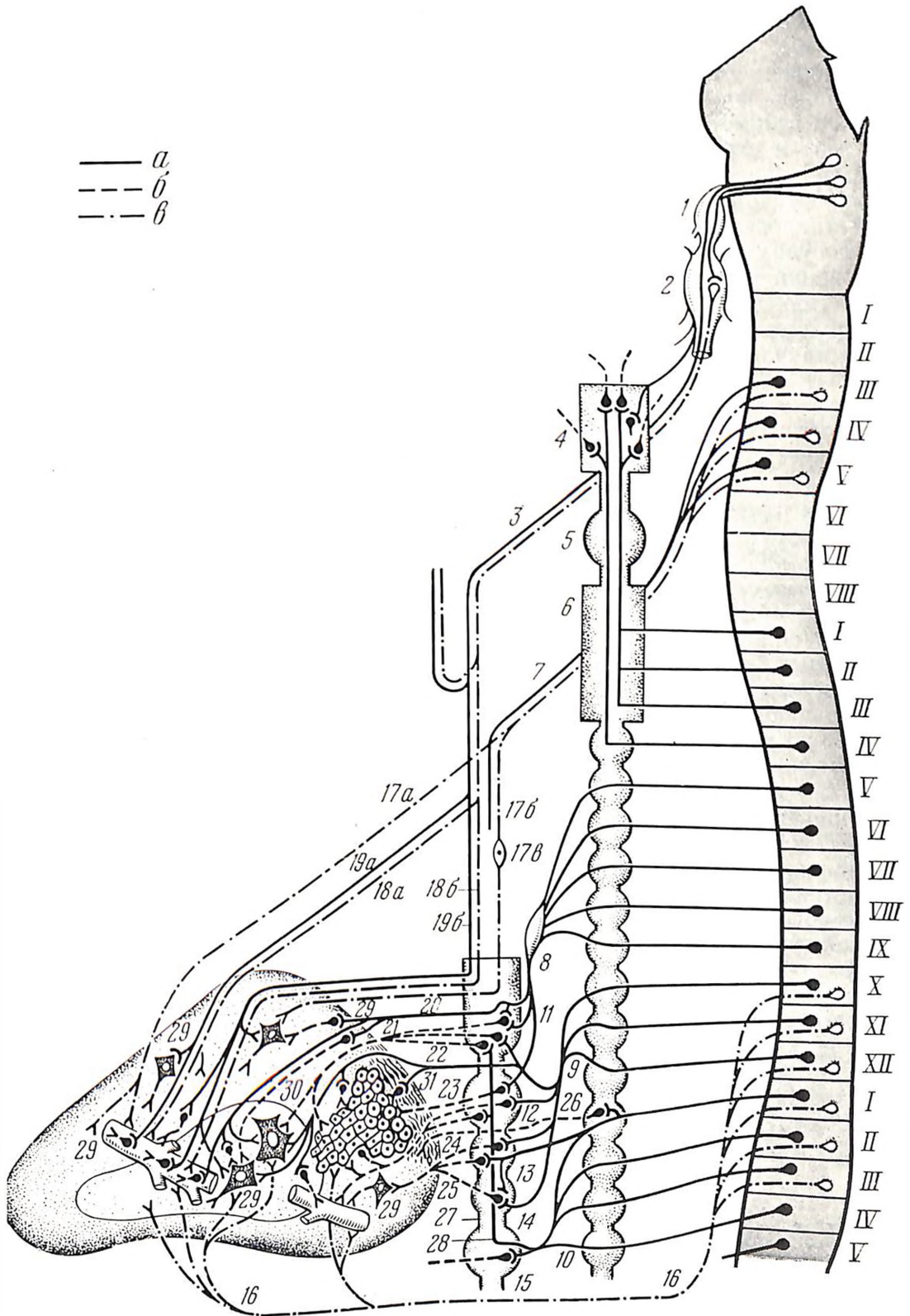
Общая картина интраорганического нервного аппарата надпочечных желез сводится к следующему. Проникающие в надпочечники нервные пучки разветвляются частью в капсуле, клубочковой, пучковой и сетчатой зонах коркового слоя, образуя густые сплетения. Наиболее густая сеть афферентных и эфферентных нервных структур расположена в клубочковой зоне коры и менее обильная — в пучковой. Другие же пучки проходят через эти зоны, не ветвясь, и направляются в мозговое вещество железы, где участвуют в образовании сплетений этого слоя надпочечников. Описаны нервные сплетения и системы ветвящихся волокон с терминалями различной формы в адвентиции кровеносных сосудов и их мышечном слое. Обнаружено большое количество микроганглиев различной величины и ганглиозных клеток в капсуле надпочечных желез, корковом и мозговом веществе, располагающихся отдельно или по ходу нервных пучков и кровеносных сосудов. Сообщается, что правый надпочечник человека иннервируется богаче левого, судя по количеству ветвей и наличию вегетативных ганглиев по ходу ветвей (Лобко, 1954).

Морфологический субстрат эфферентной иннервации всех слоев надпочечников и сосудов состоит из преганглионарных (мякотных) и пост-

→

Рис. 14. Источники иннервации надпочечников (ориг.)

- | | |
|---|--|
| 1 — gnl. jugulare; | 22 — от n. splanchnicus minor; |
| 2 — gnl. podosum; | эфферентные постганглионарные симпатические |
| 3 — n. vagus; | волокна; |
| 4 — gnl. cervicale sup.; | 21 — от gnl. splanchnicum; |
| 5 — gnl. cervicale medium; | 23 — от gnl. mesentericum sup.; |
| 6 — gnl. stellatum; | 24 — от gnl. renali-aorticum (sup. et inf.); |
| 7 — n. phrenicus; | 25 — от gnl. spermatico-renale; |
| 8 — n. splanchnicus major (иногда с gnl. splan- | 26 — от gnl. trunci sympathici; |
| chnicum); | 27 — межбрыжеечный тракт, соединяющий gnl. |
| 9 — n. splanchnicus minor; | mesentericum inf. с верхним брыжеечным |
| 10 — стволы от g. g. trunci sympathici к gnl. | ганглием pl. solaris и контактирующий |
| mesentericum inf.; | с нервами pl. mesentericus; |
| 11 — gnl. splanchnicum (gnl. semilunaria); | 28 — соединительные ветви между gnl. mesen- |
| 12 — gnl. mesentericum sup.; | tericum inf. и узлами pl. solaris; |
| 13 — gnl. renali-aorticum (sup. et inf.); | 29 — отдельные ганглиозные клетки и гангли- |
| 14 — gnl. spermatico-renale (gnl. testiculare s. | озные клетки микроганглиев в капсуле, |
| ovarica); | корковом, мозговом веществе и вдоль кро- |
| 15 — gnl. mesentericum inf.; | веносных сосудов железы, а также окончания |
| Нервные волокна к надпочечникам — афферентные; | преганглионарных парасимпатических, пост- |
| 16 — от спинальных ганглиев D ₁₀ — L ₃ (для | ганглионарных симпатических (?) и аффе- |
| удобства восприятия ход этих волокон | рентных (?) волокон; |
| вынесен за пределы хода симпатических | 30 — хромоаффинная клетка с окончаниями пре- |
| волокон, отходящих от тех же сегментов | ганглионарных симпатических, постган- |
| спинного мозга и проходящих в составе | глионарных симпатических (?) и афферент- |
| чревных нервов); | ных (??) волокон; |
| 17a — от n. phrenicus sin.; | 31 — клетки фрагмента коркового вещества над- |
| 17б — от n. phrenicus dex. (17a — gnl. phreni- | почечника с подходящими к ним нервными |
| cum Luschka); | волоками. |
| 18a — от n. vagus sin.; | На рисунке не выделены ганглии надпочечного |
| 18б — от n. vagus dex.; | сплетения (gnl. suprarenalis), экстракапсуляр- |
| эфферентные преганглионарные парасимпатиче- | ного и других экстра- и интраорганных спле- |
| ские; | тений, изображение которых затруднило бы |
| 19a — от n. vagus sin.; | чтение рисунка |
| 19б — от n. vagus dex.; | а — преганглионарные волокна; |
| эфферентные преганглионарные симпатические; | б — постганглионарные волокна; |
| 20 — от n. splanchnicus major; | в — чувствительные волокна |



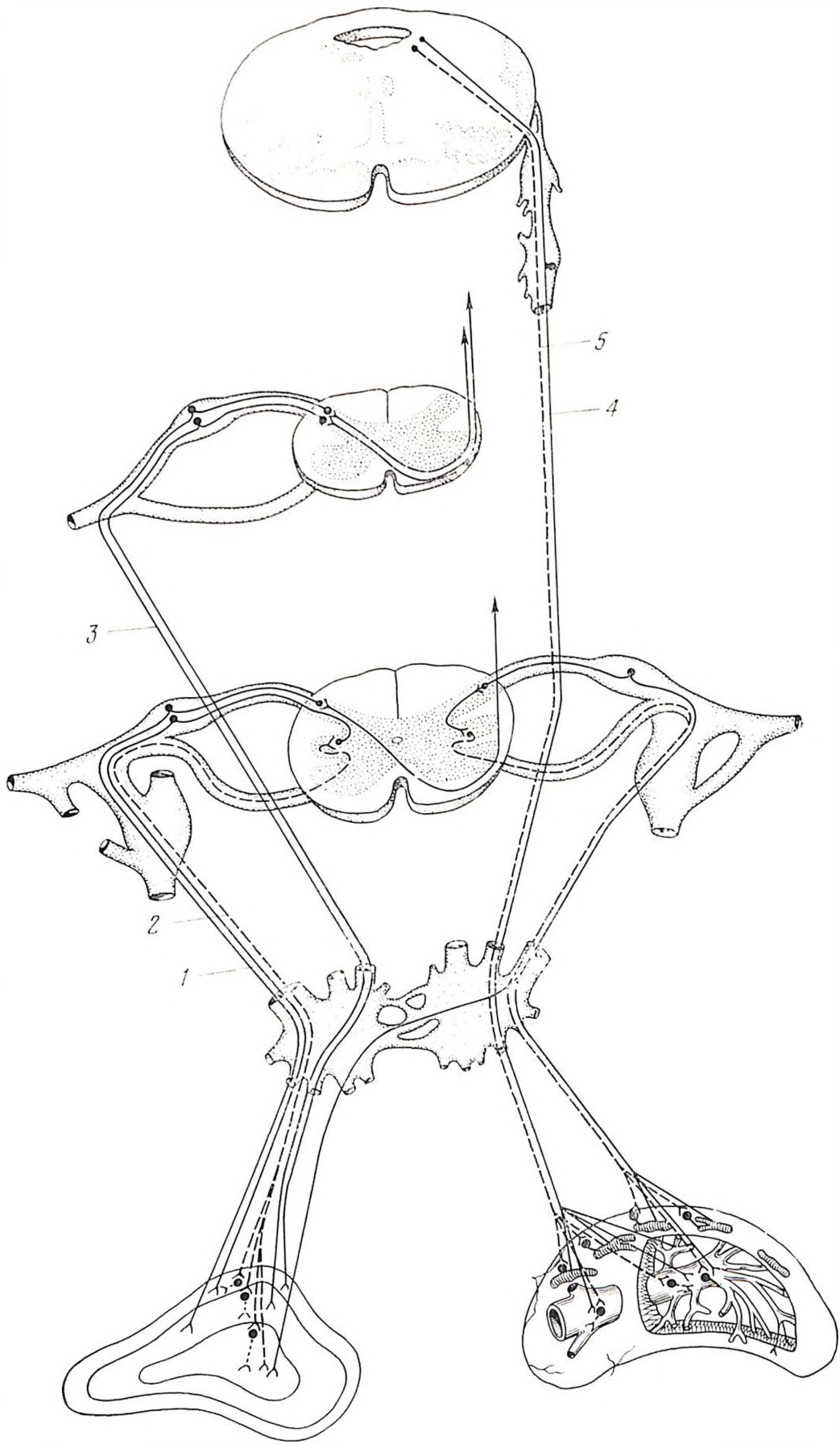
ганглионарных (безмякотных) волокон, ганглиозных нервных клеток и микроганглиев. Аfferентные структуры представлены чувствительными волокнами и аfferентными нейронами в составе микроганглиев. Аfferентные волокна заканчиваются периецеллюлярными аппаратами в виде колбочек, пуговок, петелек и др. на телах или отростках ганглиозных нервных клеток (отдельных или в составе микроганглиев) коры, мозгового вещества и сосудов надпочечников, а также около клеток паренхимы и стромы железы. Аfferентные окончания представлены сложными рецепторными структурами, имеющими разнообразную форму и образующими сплошные рецептивные поля. Рецепторы обнаруживаются в микроганглиях, паренхиме и строме коры и мозгового слоя, а также в сосудах в виде периецеллюлярных аппаратов и свободно лежащих образований в соединительной ткани (рис. 14, 15).

Сообщается, что интрацеллюлярного положения концевых нервных структур не обнаруживается. Тонкие нервные волокна и окончания только вдавливаются, но не проникают в протоплазму клеток (Агарков, 1964). Электронно-микроскопически и гистохимически также показано, что в мозговом слое надпочечников кошек и крыс аксоплазма периецеллюлярных нервных окончаний заключена в глубокие складки цитоплазматических мембран хромаффинных клеток. Аксоплазма содержит мелкие митохондрии и большое количество микровезикул диаметром 30—50 нм, среди которых имеются более крупные везикулы с плотным содержимым. На синаптических мембранах вблизи микровезикул обнаруживаются скопления десмосомоподобных структур. Зоны контактов нервных окончаний локализируются в уплотненных участках мембран и имеют обычную структуру. Активность ацетилхолинэстеразы в различных синапсах неодинакова. Краус и Мартинек (Kraus, Martinek, 1974) считают, что последнее связано с различным функциональным состоянием или назначением синапсов. Опыты с пероксидазой выявили низкую пиноцитозную активность клеток мозгового вещества надпочечников, но позволили наблюдать образование пиноцитозных везикул в синаптической щели.

В последние годы появились электронно-микроскопические исследования, позволяющие идентифицировать характер многочисленных нервных окончаний в коре надпочечника. Были выявлены адренэргические окончания, которые находятся в интимных отношениях с секреторными клетками (Unsicker, 1969), однако окончания такого рода настолько немногочисленны, что, по-видимому, не могут играть роль в симпатической регуляции секреторного процесса. Поэтому большинство исследователей сходятся на том, что симпатические волокна иннервируют только кровеносные сосуды коры надпочечников и хромаффинные клетки мозгового вещества. Это подтверждено результатами опытов В. А. Говырина и Г. Р. Леонтьевой (1971), в которых при помощи гистохимического метода выявления катехоламинов и введения животным туши показано, что в корковом слое надпочечников единственными симпатическими волокнами являются сосудодвигательные нервы и что на секреторные клетки они оказывают влияние посредством

Рис. 15. Связи нервного аппарата надпочечных желез с центральной нервной системой (Агарков, 1964)

- | | |
|--|--|
| 1 — аfferентные волокна, идущие в составе
чревных нервов; | 3 — аfferентные волокна диафрагмальных нервов; |
| 2 — аfferентные волокна чревных нервов; | 4 — аfferентные волокна блуждающих нервов; |
| | 5 — аfferентные волокна блуждающих нервов |



выделяемого ими симпатического медиатора, который поступает к этим клеткам путем диффузии.

В нервных элементах надпочечников найдена истинная холинэстераза, а в капсуле — ложная. Реакция на холинэстеразу дает четкую и хорошо воспроизводимую картину распределения нервных волокон в коре и мозговом слое (Клименко, 1970; Coupland, Holmes, 1958).

В ряде работ рассматриваются реактивные свойства нервного аппарата надпочечных желез. Отмечены реактивные изменения нервных структур надпочечного сплетения, капсулы, коркового и мозгового вещества, а также сосудов железы при беременности, раке печени, желудка, кишечника и надпочечника, при действии ионизирующей радиации, при частичной резекции надпочечника (Агарков, 1964), эпилепсии, энцефалите с длительным лихорадочным состоянием, голодании, гипоксемии, кровопускании, авитаминозах В и С (Botar, 1959a — d; 1960), гипертонической болезни (Травчетова, 1949; Королева, 1953; Андреева, 1959; Микляев, 1959; Агарков, Сапин, 1962), фиброзно-кавернозном и гематогенно-диссеминированном туберкулезе легких, туберкулезном поражении гортани и кишечника (Агарков, 1964; Botar, 1959a — d).

Реактивные изменения при перечисленных эндокринных заболеваниях, патологических и некоторых физиологических состояниях организма могут выражаться в гиперимпрегнации нервных структур, варикозном изменении, вакуолизации, фрагментации и дегенерации нервных волокон, в гипертрофии, распаде и дегенерации терминалей и т. п. Наряду с дегенеративными изменениями наблюдаются явления регенерации и восстановления нервных структур. Эти изменения в интраорганическом нервном аппарате надпочечников развиваются одновременно с функциональными и структурными сдвигами коркового и мозгового вещества железы, и в связи с этим представляются как будто бы правомерными выводы некоторых исследователей, считающих, что изменения структуры и функции надпочечников при перечисленных состояниях организма являются следствием первичных сдвигов в нервном аппарате железы. К такому выводу склоняют и данные о том, что обычные стрессорные воздействия на организм также сопровождаются значительной реакцией со стороны нервных структур надпочечных желез, заканчивающейся явлениями гипернервии. Гипернервия сопровождает и процесс регенерации надпочечников после частичной резекции железы. Она выражается в интенсивном прорастании повышенного количества нервных волокон в регенерат железы (Агарков, 1964).

КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Выявление в коре надпочечников нервных образований обусловило поток экспериментов, имеющих целью выяснить их роль в секреторной деятельности этого слоя железы, что достигалось путем изучения морфологических, гистохимических, биохимических и физиологических изменений в паренхиме, строме и сосудах органа при перерезке и раздражении его нервов.

Морфологические и физико-химические изменения в коре надпочечников при смешанной и селективной денервации. Денервация надпочечников сопровождается уменьшением ширины коркового слоя железы и ее веса, наступающим в результате атрофии и очаговой гибели клеток коры, пикноза их ядер, вакуолизации и дегенерации протоплазмы и других дистрофических изменений (Плечкова, 1946; Ле-Ван-Фьюк, 1963;

Родионов и др., 1964; Хамидов и др., 1964; Хлопина и др., 1964). Однако первым и наиболее характерным признаком денервации надпочечников является нарушение кровообращения и повреждение сосудов железы, усиливающиеся до определенной степени с нарастанием послеоперационного срока. С первых же дней происходит расширение и увеличение кровенаполнения сосудов коркового слоя, а также венозных и артериальных синусов мозгового слоя, затем наступает серозный отек и инфильтрация обонх слоев нейтрофильными лейкоцитами. Эндотелий капилляров и синусов набухает и сдувается в просвет сосудов. Позднее набухают, дегенерируют и гибнут гладкомышечные волокна. Перечисленные изменения паренхимы железы и ее сосудистого аппарата наступают после одновременной перерезки чревных нервов, задних корешков спинного мозга, экстирпации полулунных узлов солнечного сплетения, спинальных ганглиев и перерезки всех нервных веточек, подходящих к надпочечникам (Плечкова, 1946; Ле-Ван-Фьюк, 1963; Хамидов и др., 1966; Chirvan-Nia, 1961; и др.).

В первые дни после денервации в коре надпочечников увеличивается количество митохондрий, становятся грубее тяжи аппарата Гольджи, повышается активность сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, щелочной фосфатазы, возрастает содержание нуклеиновых кислот. В дальнейшем активность окислительно-восстановительных ферментов и щелочной фосфатазы снижается, падает содержание нуклеиновых кислот, уменьшается количество митохондрий, нарушается целостность их мембран, наблюдается укорочение и уменьшение количества крист, изменяется топография митохондриальных структур, сеть комплекса Гольджи распадается на отдельные фрагменты, редуцируется эндоплазматический ретикулум, нарушается обмен макро- и микроэлементов (Ле-Ван-Фьюк, 1963; Хамидов и др., 1966; Волкова, 1973; Lever, 1955a, b).

Примечательно, что после подведения к дистрофически измененному под влиянием денервации надпочечнику проксимального конца межреберного нерва и прорастания в ткань железы нервных волокон вплоть до контакта с эпителиальными клетками пучковой зоны и нервными клетками интрамуральных ганглиев можно было наблюдать укрупнение клеток паренхимы, появление в протоплазме пенности, крупных вакуолей и различной величины гранул, что указывало на усиление секреторной деятельности клеток коркового слоя (Хлопина и др., 1964).

Большинство исследований выявило уменьшение содержания в различных зонах коры надпочечников после их денервации липидов, холестерина и аскорбиновой кислоты, т. е. веществ, принимающих непосредственное участие в биосинтезе кортикостероидов. Обнаружено явление спонтанной мобилизации липидных капель, свидетельствующее о нарушении спонтанной мобилизации липидов. Эти изменения наблюдались после перерезки спинного мозга выше отхождения нервов, идущих к надпочечникам (Kadas et al., 1959), двусторонней перерезки чревных нервов (Ле-Ван-Фьюк, 1963), удаления правого верхнего шейного симпатического узла (Jung, Comsa, 1958), одновременной перерезки чревных нервов, иссечения полулунных узлов солнечного сплетения, экстирпации верхних узлов симпатической цепочки и перерезки всех видимых нервных стволов и веточек, подходящих к надпочечникам (Джаракьян, 1961, 1967; Хамидов и др., 1966; Волкова, 1973) и в условиях блокады вегетативных ганглиев (Држевецкая, 1962a, б). Некоторые исследователи не нашли сдвигов в содержании аскорбиновой кислоты, холестерина и липидов в денервированных надпочечниках (Fleming, Farrell, 1956; Scharigo, 1962; Scharigo, Agapopoulos, 1963). Это могло быть связано с фазностью протекания изменений в содержании этих веществ: первоначальным умень-

шением с последующей постепенной нормализацией их содержания и накоплением сверх исходного уровня (Ле-Ван-Фьюк, 1963; Хамидов и др., 1966). Такую фазность претерпевает весь комплекс морфологических, гистохимических и биохимических изменений в коре надпочечников после смешанной и селективной денервации.

У четырнадцатипяти- и тридцатидневных субтотально симпатэктомированных мышей, которым для этого в первые 5 дней жизни вводили антитела к фактору роста нервной ткани и у которых в связи с этим погибает 89—94% нервных клеток в узлах симпатической цепочки и 60—70% нейронов солнечного сплетения, наблюдаются расширенные синусоидные капилляры в корковом веществе и набухание эндотелиальных клеток, снижение содержания аскорбиновой кислоты в корковых клетках всех зон на 14-й день и значительное повышение его на 30-й день, особенно в клубочковой зоне. В этой и сетчатой зонах отмечалось повышенное содержание липидов и снижение пиронинофильности. Электронно-микроскопический анализ показал, что такая симпатэктомия приводит к расширению цистерн эндоплазматического ретикулаума эпителиальных клеток, изменению формы их ядер, повышению в цитоплазме количества свободных рибосом, изменению формы и гомогенности митохондрий, просветлению их матрикса (Демин, 1974а, б). Изменения, наблюдаемые в железистой паренхиме коры в условиях десимпатизации, носят, как правило, очаговый характер. Гибнущих клеток или массивных деструкций их органоидов не наблюдается. Изменения в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме автор рассценивает как признак задержки или истощения секреторного процесса. Так как в условиях такой симпатэктомии выключается и симпатическая иннервация аденогипофиза (Молостов, 1974), описанные изменения в коре надпочечников могли быть обусловлены нарушением гормонального контроля со стороны передней доли нижнего мозгового придатка.

Двусторонняя субдифрагмальная ваготомия вызывала у инфантильных самцов и самок крыс значительное увеличение веса надпочечников за счет утолщения пучковой и сетчатой зон. При этом средние размеры ядер клеток пучковой зоны оказываются значительно увеличенными. Через 4 сут после такой ваготомии в надпочечниках обнаружено увеличение содержания холестерина и аскорбиновой кислоты (Киршенблат и др., 1972).

Казалось бы, что возникающие в результате дефицита или полного исключения непосредственных нервных влияний выраженные изменения веса надпочечников и размеров коркового слоя железы, значительные сдвиги микроскопической и электронно-микроскопической структуры ее паренхимы, стромы и кровеносных сосудов, неспецифического метаболизма и обмена веществ, непосредственно участвующих в биосинтезе кортикостероидов, должны были бы существенно отразиться на функции коркового вещества органа. Тем не менее в экспериментах самой различной структуры это предположение не нашло достаточно обоснованного подтверждения. Напротив, большинство данных, полученных в безупречных в методическом отношении исследованиях, свидетельствуют о сохранности функции коры надпочечников при их денервации или небольших ее нарушениях, которые выявляются с трудом и неспецифически.

Структура и функция коры надпочечников в условиях эксплантации. В связи с приведенными выше данными обращают на себя внимание работы, которыми показано, что культивируемая вне организма и, таким образом, лишенная каких-либо прямых нервных влияний ткань

коры надпочечников не теряет способности пролиферировать, синтезировать кортикостероиды и усиливать продукцию последних при добавлении в инкубационную среду ткани аденогипофиза, АКТГ и предшественников кортикостероидных гормонов.

Результаты ряда исследователей, культивировавших надпочечники эмбрионов, поворожденных и взрослых животных различных видов во всевозможных средах, свидетельствовали о том, что в таких условиях можно наблюдать размножение клеток фибробластического, эндотелиального и эпителиального типов (Bulliard, 1923; Kasahara, 1933; Knöhl, 1937). Обнаружено, что при культивировании целого надпочечника или фрагментов его корковой части нормальное строение сохраняют строма и капсула железы с субкапсулярным слоем и, в особых условиях, клубочковая зона. В тех случаях, когда клубочковая зона не сохраняется, спустя определенное время клетки субкапсулярного слоя пролиферируют и дифференцируются в клетки, аналогичные клеткам клубочковой зоны. При этом в субкапсулярном слое можно наблюдать все стадии перехода к железистым клеткам клубочкового типа. Электронная микроскопия позволила выделить из образующихся клеток и клетки промежуточной зоны. Пучковая и сетчатая зоны коры надпочечника как в органной культуре, так и во фрагментах, атрофируются и некротизируются. Клетки пучковой зоны при этом замещаются клетками из субкапсулярной области или фибробластами (Ssipowsky, 1929; Knöhl, 1937; Baker, Carrell, 1939; Martinovitch, 1955; Richter et al., 1957; Ayres et al., 1958; Petrovič, 1960; Petrovič, Porte, 1961; Schaberg, 1963; Kahri, 1966; и др.).

Из этого можно было бы сделать вывод, что жизнеспособность капсулы надпочечника, субкапсулярного слоя, клубочковой и промежуточной зон не зависит от нервных влияний, тогда как пучковая и сетчатая зоны нуждаются для своей сохранности в нервной стимуляции. В действительности же причиной того, что *in vitro* в культуре надпочечников обнаруживаются только клетки капсулы, субкапсулярного слоя, клубочковой и промежуточной зон, является отсутствие адреноркортикотропного гормона (Ayres et al., 1958). Состояние культуры надпочечников может быть сравнено с состоянием железы *in vivo* после гипопизэктомии (Миллицина, 1961; Wexler, 1963), но не после денервации. Это становится очевидным в связи с данными опытов, в которых культивирование коры надпочечников проводили совместно с тканью гипофиза, экстрактами из него и АКТГ.

Культивирование надпочечников пятидневных крысят в присутствии кусочков передней доли гипофиза тех же животных или при добавлении АКТГ приводило к превращению элементов клубочковой зоны в клетки пучковой зоны (Schaberg, de Groot, 1963). В другой работе добавление ткани аденогипофиза к культуре надпочечников поздних эмбрионов морских свинок приводило к гипертрофии кортикальных клеток, хотя электронно-микроскопическое изучение этих клеток показало их принадлежность к клубочковой зоне (Petrovič, 1960; Petrovič, Porte, 1961). Под влиянием АКТГ ультраструктура клубочковых клеток культуры надпочечников новорожденных и девятидцати-двадцатидневных эмбрионов крыс не изменялась. Клетки промежуточной зоны превращались в клетки пучкового типа, которые увеличивались в размерах. Хроматин этих клеток конденсировался вдоль ядерной мембраны, митохондрии становились крупнее и приобретали везикулярную структуру, увеличивалась протяженность агранулярной эндоплазматической сети (Kahri, 1966).

Во всех работах, которые были посвящены изучению влияния адре-

нокортикотропного гормона на функциональную активность коры надпочечников *in vitro*, сообщается, что после добавления в инкубационную жидкость этого стимулятора содержание тех или иных кортикостероидов в этой среде повышалось (R. de Roos, C. de Roos, 1963; Grandgand et al., 1964; Kibelstis, Ferguson, 1964; Bloch, Benerschke, 1965; Donaldson et al., 1965; Stark et al., 1965; Gyevei et al., 1967), а не возобновлялась. Следовательно, и до внесения в среду АКТГ кортикостероидогенез в культуре ткани коры надпочечников не прекращался. Это подтверждается и результатами опытов, в которых функция корковых клеток эксплантата надпочечников изучалась без добавления специфических кортикотропных веществ. Так, установлено, что надпочечники зародышей человека способны *in vitro* сецернировать гидрокортизон (Gyevei et al., 1967). Установлено также, что ткань надпочечников от одиннадцатинедельных зародышей человека способна по мере дифференцировки в органической культуре преобразовывать прогестерон в гидрокортизон (Bloch et al., 1965). В культурах надпочечников мышей было показано превращение меченого по ^{14}C прогестерона в альдостерон и 18-гидрооксикортикостерон, которые идентифицировались хроматографически (Raman et al., 1964). Такая же способность культуры надпочечных желез мышей превращать прогестерон в гидрооксикортикостерон и альдостерон обнаружена в другой работе, при добавлении метомерапона происходило угнетение этого процесса (Ericson et al., 1966).

Изучая в органотипической культуре надпочечника золотистого хомячка суточную периодичность интенсивности обмена веществ (поглощение кислорода и синтез стероидов), Эндрюс и Фольк (Andrews, Folk, 1964) пришли к выводу об относительной стабильности суточной периодичности стероидогенеза в условиях *in vitro*, свойственной, как известно, надпочечникам *in vivo*.

Из приведенного следует, что клетки коркового слоя эксплантата надпочечника сохраняют определенный уровень своей функциональной активности в отсутствие не только нервных, но и специфических гуморальных влияний. Однако если непричастность нервных влияний к такой остаточной секреции очевидна, то в отношении специфических стимуляторов корковых функций этого со всей определенностью сказать нельзя. Можно полагать, что клетки культуры коры надпочечников продолжают сецернировать свои гормоны потому, что инкубируемая ткань стимулируется этими специфическими веществами из их местных запасов. На такую возможность указывали некоторые исследователи (Gyevei et al., 1967), наблюдавшие постепенное снижение синтеза кортикостероидов (гидрокортизона) культурой надпочечников зародыша человека и обезьян, и объясняли это явление снижением активных «запасов» АКТГ в надпочечниковой ткани. Добавление в среду инкубации ткани гипофиза плода человека усиливало секрецию гидрокортизона. Возможно, что остаточная секреция является следствием последствий АКТГ. Такая остаточная секреция наблюдается не только в культуре надпочечников, но и в культуре других эндокринных желез. В частности, в культуре передней доли гипофиза АКТГ обнаруживается в течение 4 сут после ее эксплантации (Guillemin, 1955; Guillemin et al., 1957; Guillemin, Schally, 1961a, b).

То, что не дефицит нервных влияний, а постепенное снижение адренокортикотропной активности культуры надпочечников является причиной уменьшения секреции кортикостероидов трансплантатом, следует из результатов исследований с инкубацией железы при добавлении в среду ткани аденогипофиза или АКТГ. Культивирование надпочечников от пятидневных крысят в присутствии передней доли гипо-

физа тех же животных доводит содержание кортикостероидов до $3,8 \pm 0,7$ мкг/мл. Добавление в среду с органичной культурой надпочечников крыс АКТГ приводит к повышению содержания кортикостероидов в инкубате до $8,7 \pm 1,7$ мкг/мл (Schaberg, de Groot, 1963). Количество кортикостероидов, секретлируемых адренкортикальной тканью в присутствии экплантатов гипофизов новорожденных или молодых крыс, было больше, чем при культивировании с гипофизом эмбриона (Schaberg, 1963).

Добавление АКТГ к культивируемой ткани надпочечников зародышей человека в период снижения уровня продукции кортикостероидов резко усиливало секрецию гидрокортизона (Gyevai et al., 1967). Культивирование надпочечников куриных зародышей в среде с добавлением АКТГ и дегидроэпиандростерона в качестве физиологического субстрата для 3- β -о-одегидрогеназы выявило усиление активности этого энзима и образования липидов (Maanelli, Mastrolia, 1963).

Вместе с тем результаты других опытов, проведенных *in vitro* на срезах надпочечников, показали, что наступающие после денервации изменения неспецифического метаболизма и обмена веществ, принимающих непосредственное участие в синтезе кортикостероидов, а также грубые нарушения структуры коркового слоя железы отражаются в определенной степени на ее специфической синтезирующей деятельности, протекающей в условиях инкубации. Оказалось, что через 1 и 3 мес после денервации (перерезка чревного нерва и удаление полудунного узла сол-нервации (перерезка чревного нерва и удаление полудунного узла сол-нервации (перерезка чревного нерва и удаление полудунного узла сол-нервации) надпочечников у собак срезы коркового слоя железы нечного сплетения) надпочечников у собак срезы коркового слоя железы без добавления в инкубационную среду субстратов биосинтеза синтезируют на 25% меньше гидрокортизона и на 17% меньше кортикостерона, чем срезы денервированных за 15 дней до инкубации, существенных изменений в кортикостероидогенезе не обнаруживали (Панков, 1961б, 1962; Юдаев, Панков, 1961). По-видимому, для того чтобы эти изменения проявились в железе, которая смогла бы отразиться на состоянии узловых звеньев стероидогенеза и их чувствительности к специфическому стимулятору. Как будет видно из проведенного анализа имеющихся данных, такое поведение срезов денервированного надпочечника является следствием не столько первичных денервационных изменений, сколько результатом реализации специфическим раздражителем еще *in vivo* этих последствий денервации.

При добавлении в инкубационную среду прогестерона биосинтез кортикостероидов увеличивался (почти в равной степени гидрокортизона и кортикостерона) и оказывался одинаковым в денервированном и интактном надпочечниках. Добавление же в среду прегненолона стимулировано надпочечниками денервированными надпочечниками на 50% вало синтез гидрокортизона денервированными надпочечниками на 50% в меньшей степени, чем интактными. Наблюдалось также небольшое уменьшение синтеза кортикостерона денервированной железой (Панков, 1961б, 1962; Юдаев, Панков, 1961).

Таким образом, денервация, нарушая трофику коры надпочечников, может привести к изменению обмена исходных и промежуточных продуктов биосинтеза кортикостероидов и к ограничению превращения этих продуктов (прегненолона) в гидрокортизон, что позволяет предполагать повреждение ферментных систем в коре надпочечников при дефиците нервных влияний. В связи с этим же обращают на себя внимание данные о том, что надпочечники эмбрионов крыс, у которых еще закончено формирование нервного аппарата железы, повышают образование 18-окси-11-дезоксикортикостерона *in vitro* на введение в инкуба-

ционную среду АКГГ или экстракта гипофизов в большей степени, чем надпочечники взрослых крыс (Сахацкая, 1968).

Однако перечисленные повреждения в биохимической системе, определяющей стероидогенез в клетках коры надпочечников после денервации последних, по-видимому, не столь значимы для биосинтеза гормонов этой железой и не столь прочны. Поэтому они легко компенсируются в условиях целостного организма и в опытах *in vitro* АКГГ и адреногломерулотропном. Видимо, поэтому до сих пор не представлено ни одного сколько-нибудь убедительного доказательства, полученного в эксперименте на целостном организме, которое свидетельствовало бы в пользу того, что дефицит нервных влияний на надпочечники может прямым путем изменить их функцию.

Изменение функции коры надпочечников при смешанной и селективной денервации. Флеминг и Фаррел (Fleming, Farrell, 1956) в опытах с денервацией и трансплантацией надпочечников при помощи хроматографии не обнаружили прямого неврогенного влияния на секрецию гормонов корой надпочечников и тем самым подтвердили высказанное ранее многими исследователями мнение об отсутствии секреторной иннервации коры надпочечников (Stöhr, 1935; Swinyard, 1937; Sato, 1952; и др.). На фоне слабого стресса не было найдено различий в содержании кортикостерона и аскорбиновой кислоты в денервированном и интактном надпочечниках (Schapiro, Aragonas, 1963). Удаление полунных узлов солнечного сплетения и перерезка чревных нервов обоих надпочечников у собак не вызывали существенных изменений уровня 17-ОКС в плазме крови в течение 2—3 мес после денервации (Панков, 1956, 1961а, 1962; Юдаев, Панков, 1961). Т. К. Джаракьян (1961) приходит к заключению, что денервация надпочечников не оказывает значительного влияния на функцию их корковой части. Вместе с тем новокаиновая блокада симпатической иннервации железы приводила к увеличению уровня «нерастворимых в воде кортикостероидов крови» в течение 11—15 сут (Павловский, Трутнев, 1963). При перерезке чревного нерва обнаружена гипофункция сетчатой и пучковой зон железы (Aburaya, Nata, 1961).

Двусторонняя субдиафрагмальная ваготомия у инфантильных самок и самцов крыс сопровождалась увеличением через 4 сут содержания кортикостерона в надпочечниках и в крови, эозинопенией и инволюцией тимуса (Киршенблат и др., 1972). Через 10 мин после двусторонней цервикальной ваготомии у собак наблюдали увеличение секреции 17-ОКС с 1,7 до 20,7 мкг/мин. Через 30 и 60 мин скорость секреции равнялась соответственно 10,2 и 7,2 мкг/мин. После каротидной денервации снижение скорости секреции 17-ОКС запаздывало. Ваготомия усиливала ответ коры надпочечников на сжатие сонных артерий, но не влияла на эффект сжатия бедренных артерий (Gann, 1971), что можно было объяснить разницей в источниках и степени парасимпатической иннервации этих артерий.

Отмеченные некоторыми исследователями изменения кортикостероидогенеза после селективной и смешанной денервации надпочечников объясняются необычным исходным уровнем функциональной активности железы, что находит свое подтверждение в результатах ряда экспериментов. Так, блокада третьего грудного симпатического ганглия новокаином у больных облитерирующим эндоартериитом с повышенным выделением с мочой 17-кетостероидов вызывала понижение выделения последних. При нормальной исходной экскреции этих веществ та же блокада приводила к усилению их выделения (Мирсалимов, Борисенко,

1965). Меняющимся уровнем функциональной активности коры надпочечников объясняют первоначальное снижение содержания кортикостероидов в венозной крови железы после перерезки спинного мозга выше отхождения нервов железы (Kadas et al., 1959). Предполагается, что изменение функции денервированных надпочечников связано с новым уровнем чувствительности железы к АКТГ.

Однако, по-видимому, не только исходный уровень функциональной активности и связанной с ней реактивности коры надпочечников к АКТГ является причиной изменения интенсивности стероидогенеза после денервации. Учитывая данные о том, что собственные нервы коры надпочечников включают в себя кроме эфферентных и афферентные волокна из различных источников иннервации, можно полагать, что во всех тех случаях, когда кора надпочечников реагирует на ее денервацию, в процесс вовлекаются посредством восходящих нервных путей гипоталамическая область и аденогипофиз. В итоге конечная реакция надпочечников выступает как результат действия измененной концентрации АКТГ и адреногломерулотропина на кору надпочечников с измененной чувствительностью к этим гуморальным раздражителям. О роли изменений содержания АКТГ может свидетельствовать хотя бы то, что двусторонняя субнадфронтальная ваготомия у инфантильных крыс, сделанная через 5 сут после удаления гипофиза, не отражалась на строении и функции надпочечников. Обычно же она вызывала увеличение веса и функции надпочечников. Обычно же она вызывала увеличение содержания холестерина и аскорбиновой кислоты в корковом веществе, кортикостерона в надпочечниках и в крови, а также уменьшение эозинофилов в крови и инволюцию тимуса (Киршенблат и др., 1972).

Об изменении реактивности коры надпочечников после нарушения ее нервных связей говорят результаты следующих опытов. Однократное введение АКТГ вызывает у субнадфронтально ваготомированных крыс более выраженное, чем в контроле, уменьшение содержания кортикостерона, холестерина и аскорбиновой кислоты в надпочечниках, большее увеличение концентрации кортикостерона и уменьшение числа эозинофилов в крови. Введение АКТГ в течение 5 дней гораздо сильнее повышает вес надпочечников и приводит к большему увеличению размеров ядер клеток пучковой зоны у ваготомированных крыс по сравнению с интактными. Из этих данных следует, что ваготомия повышает чувствительность коры надпочечников к АКТГ (Киршенблат и др., 1972).

У животных с перерезанным чревным нервом и заранее проведенной десимпатизацией обнаружено значительное увеличение секреции 17-ОКС в ответ на хирургическую травму (Hume, Nelson, 1955a, b), на основании чего делается заключение, что прямые нервные связи железы не имеют отношения к ее специфической деятельности. Определенные косвенные показатели функции коры надпочечников (содержание эозинофилов в периферической крови) обнаружили пониженную чувствительность к вводимым внутримышечно АКТГ и адреналину после денервации (Бонева, 1968). Ганглиоблокатор гексоний не изменял содержания аскорбиновой кислоты в коре надпочечников, но уменьшал ее расход при перегревании (Дегонский, 1966).

У субтотально иммуносимпатэктомированных четырнадцати- и тридцатидневных мышей через 5 ч после введения АКТГ в коре надпочечников наблюдались в основном те же морфологические, гистохимические и ультраструктурные изменения, что и у контрольных животных. Вместе с тем по ряду показателей отмечались количественные различия. В пучковой зоне в меньшей степени снижалось содержание ли-

пидов и холестерина, чем у интактных животных. Оставалось значительным содержание аскорбиновой кислоты в пучковой и сетчатой зонах. Митохондрии открытого типа встречались реже, что свидетельствует о преобладании медленного способа освобождения их от везикул. В отдельных митохондриях появлялись «лентовидные структуры», описанные в коре надпочечников мышей при ее истощении (Möllbert, Andersen, 1960) в результате длительного стресса. Количество микротелец было снижено в большей степени, чем после введения АКТГ интактным животным. Отмечались меньшее число и меньшая степень контактов липидов с митохондриями. Усиливалась вакуолизация гранул липидов и учащалось появление в них миелиноподобных фигур, что оценивается как нарушение процесса мобилизации липидов в корковых клетках (Демин, 1974а, б).

Сообщается, что трансплантаты надпочечников обладают пониженной чувствительностью к АКТГ (Войткевич, Полуэктов, 1970). Вместе с тем в других работах денервированные и интактные надпочечники одинаково реагировали выделением 17-ОКС в кровь на введение животными АКТГ, морфина и на раздражение их слабым электрическим током (Панков, 1956, 1961а, 1962).

Установлено, что эфферентные и афферентные нервы надпочечников обладают определенным уровнем базовой биоэлектрической активности, который изменяется в разных направлениях при вегетативных сдвигах в организме (Пинес, 1962). Это позволяет считать, что нервнопроводниковый эфферентный путь является постоянно действующим путем поступления информации к интерреналовой ткани о событиях, происходящих в других частях организма, и эта ткань должна соответствующим образом реагировать на вегетативные сдвиги, возникающие при тех или иных патологических процессах. Значение такой эфферентной импульсации для физико-химического состояния клеток коры надпочечников выявляется в хроническом эксперименте с раздражением одного из седалищных нервов, которое приводит к асимметричным структурным изменениям в различных отделах нервной системы и к асимметрии ее влияния на периферические парные тканевые образования. В таких условиях развивается асимметрия изменений веса надпочечников, интенсивности обмена в них аскорбиновой кислоты, свободных радикалов, альдолаз, белка, РНК, ДНК (рис. 16, 17), электролитов, воды, состояния субклеточных структур, обеспечивающих выделительную функцию клеток коры надпочечников (Ажипа, 1961, 1970, 1974), а также содержания α -кетостероидов (Жумабаев, 1966).

Казалось бы, что такие физико-химические изменения в надпочечниках должны отразиться на их функции, а асимметрия структуры — привести к асимметрии функции. Однако такое предположение, по видимому, не соответствует действительности, и упомянутые физико-химические сдвиги прямо не отражаются на функции коры надпочечников. Основанием для последнего вывода служит то, что способ выявления роли собственных нервов надпочечников, основанный на раздражении нервных стволов, сплетений и узлов, обеспечивающих иннервацию железы, не дал более определенных результатов, чем денервация, о чем свидетельствуют результаты приведенных ниже опытов.

Изменение функции коры надпочечников при раздражении их нервов. Стимуляция солнечного (Sirataki, 1958) или надпочечникового (Gomez et al., 1962) нервных сплетений вызывала значительное уменьшение количества аскорбиновой кислоты в корковом слое. Фогт (Vogt, 1944) наблюдала усиление функции коры надпочечников при стимуляции

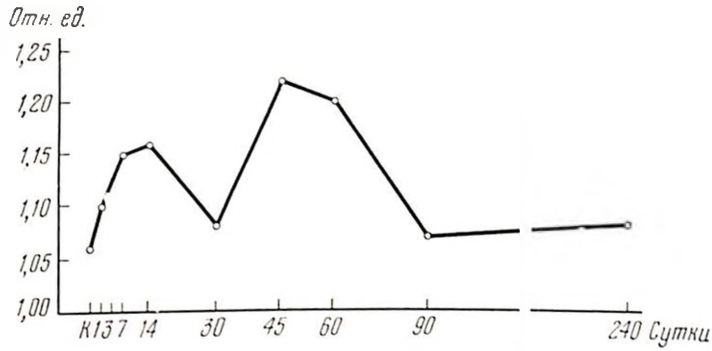


Рис. 16. Отношение веса левого надпочечника к весу правого надпочечника белых крыс в различные сроки хронического «одностороннего» раздражения нервной системы (перерезка левого седалищного нерва и введение в его проксимальный отрезок 2%-ного раствора формалина)
 К — контроль; 1—240—сутки после повреждения нерва

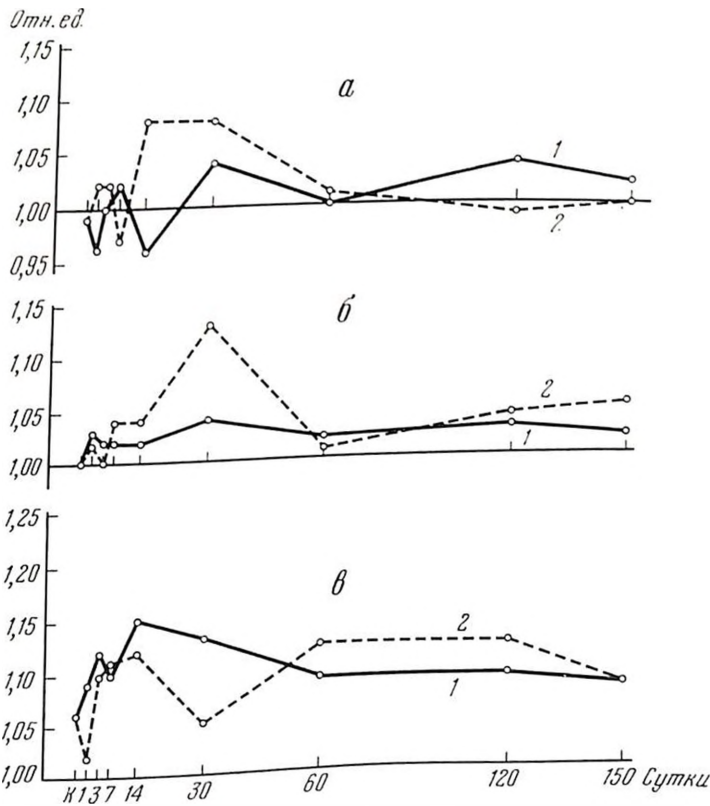


Рис. 17. Отношение концентрации РНК (а), ДНК (б) и веса (в) левого надпочечника соответственно к концентрации РНК, ДНК и весу правого надпочечника кроликов в различные сроки хронического «одностороннего» раздражения нервной системы

1 — перерезка левого седалищного нерва и введение в его проксимальный отрезок 2%-ного раствора формалина;

2 — аллергическое воспаление левого седалищного нерва;
 К — контроль; 1—150—сутки после повреждения нерва

чревного нерва. Раздражение чревного нерва у кошек приводило к увеличению в крови уровня кортикостероидов (Хагивара, цит. по: Кацуки и др., 1971). Признается роль чревного нерва в регуляции функций коры надпочечников. Раздражение фарадическим током периферического конца перерезанного чревного нерва у собак увеличивало в крови содержание 17-ОКС и уменьшало количество кортикостерона, что сопровождалось подъемом артериального давления и увеличением кровотока в надпочечниках. Отсюда был сделан вывод о прямых нервных влияниях на процесс гидроксилирования при биосинтезе кортикостероидов (Okimaka et al., 1960). Раздражение чревного нерва индукционным током у собак под морфинно-барбиталовым наркозом вызывало увеличение скорости секреции гидрокортизона примерно на 30% и кортикостерона на 60%. Одновременно почти в 1,5—3 раза увеличивалась скорость кровотока (Панков, 1956, 1962; Юдаев, Панков, 1961).

Механизмы прямых нервных влияний на кору надпочечников. На том основании, что повреждение нервов надпочечников сопровождается значительным нарушением их сосудистого аппарата, а раздражение этих нервов, вызывая усиление гормонообразования, одновременно увеличивает кровоток через надпочечники, высказывается мнение, что сдвиги секреции кортикостероидов при тех или иных воздействиях на нервы железы связаны с изменением скорости кровотока через нее, которое оказывает трофическое действие на интерреналовую ткань, повышая или понижая тем самым уровень ее чувствительности к специфическим раздражителям (Панков, 1956; Джаракаян, 1961; Юдаев, Панков, 1961; Jung, Comsa, 1958). В качестве доказательства приводятся данные о том, что увеличение скорости кровотока, вызываемое путем быстрого введения в кровяное русло собаки 200—300 мл физиологического раствора, имело почти тот же эффект, что и раздражение седалищного нерва (увеличение секреции кортикостерона и гидрокортизона), а зажатие вены надпочечника снижало кровоток в нем и приводило к уменьшению секреции гормонов (Панков, 1962). Однако следует заметить, что быстрое введение физиологического раствора рефлекторно (через барорецепторы) может вызвать, и довольно быстро, повышение секреции АКТГ (Vogt, 1947a, b; Syndor, Sayers, 1954).

В острых опытах, проведенных на собаках под легким хлоралозным наркозом (85 мг/кг), длительное (в течение 2—3 ч) раздражение седалищных нервов надпороговым током (50 Гц, длительность импульса 5 мс, амплитуда импульса 6—7 В, длительность раздражения 15 с и перерывы 12 с), вызывающее шоковое состояние животных, приводило к падению артериального давления (до 70 мм рт. ст.), снижению кровотока через надпочечники (до 1,5 мл/мин) и одновременному уменьшению выведения 17-ОКС в надпочечниковую вену. При этом уровень 17-ОКС в периферической крови повышался. На этом фоне АКТГ не в состоянии был вызвать усиление отделения 17-ОКС в надпочечниковую вену. Преимущественно центральный М-холинолитик — метамизил — предотвращал падение артериального давления и значительно уменьшал степень падения кровотока через надпочечники. В этих условиях секреция 17-ОКС и их содержание в периферической крови увеличивались (Рыженков, Сапронов, 1970). Увеличение содержания 17-ОКС в периферической крови авторы объяснили уменьшением потребления их тканями, находящимися в гипоксическом состоянии, вызванном падением артериального давления и диффузным спазмом мелких сосудов, а также уменьшением их распада в печени и выведения почками. Это объяснение противоречит известному взгляду, согласно которому реакция на-

пряжения почти всегда сопровождается усилением потребления кортикостероидов (G. Sayers, M. Sayers, 1947, 1948).

Уменьшение секреции 17-ОКС надпочечниками в опытах В. Е. Рыженкова и Н. С. Сапронова (1970), по-видимому, не связано со снижением содержания АКТГ в крови или с ослаблением скорости кровотока в железе. Поскольку экзогенный АКТГ не в состоянии был нормализовать секрецию 17-ОКС при шоке в описуемом эксперименте, можно было полагать, что ее уменьшение является следствием истощения резервных возможностей коры надпочечников в результате первичного перенапряжения ее функции. В общем, исходя из результатов подобного рода опытов, трудно решать вопрос о том, зависит ли функциональная активность коры надпочечников от состояния скорости кровотока или нет, так как в таких условиях одновременно с изменением местного кровообращения на кору органа действует ряд других факторов, способных независимо от кровообращения вызвать значительные сдвиги корковой функции. Примечательно, что метамизил (центральный М-холинолитик) и спазмолитин (центральный II-холинолитик), не изменяя у интактных собак артериального давления и скорости кровотока через надпочечники, приводили к снижению интенсивности секреции 17-ОКС в надпочечниковую вену (Рыженков, Сапронов, 1970).

Другие исследователи не наблюдали зависимости секреции кортикальных гормонов у эвисцерированных собак и крыс от высоты артериального давления и скорости кровотока через надпочечники (Vogt, 1944). Введение норадреналина во много раз увеличивало скорость кровотока через железу, но не оказывало никакого влияния на секрецию кортикальных гормонов. На фоне гипотензии, вызываемой кровопотерей, в части опытов уровень секреции 17-ОКС не изменялся, хотя кровоток через надпочечники резко уменьшался, в других случаях концентрация кортикоидов в крови, оттекающей от железы, возрастала, а в третьих — падала. Увеличение секреции было отмечено только у тех собак, у которых до кровопотери ее величина была низкой (Hume, Nelson, 1955a, b; Nelson, 1955—1956).

Раздражение периферических отрезков чревных нервов через 3—4 дня после их перерезки у собак, когда происходило перерождение только сосудистых волокон, а секреторные еще не перерождались, не сопровождалось увеличением кровотока через надпочечники. В крови же, оттекающей от них, через 30 мин содержание кортикальных гормонов было изменено по-разному. У двух собак имело место увеличение содержания кортикоидов, а у четырех — его уменьшение. На этом основании делается вывод, что скорость кровотока не имеет решающего значения для их секреторной деятельности и что в чревных нервах проходят специальные секреторные нервы для коры надпочечников (Роднонов и др., 1963). Такого же мнения придерживается Окинака (Okinaka et al., 1960).

Было бы неправильным вовсе отрицать значение для функции надпочечников местного кровообращения, при помощи которого их собственные нервы регулируют доставку к железе питательных веществ и гуморальных стимуляторов и отток от нее промежуточных и конечных продуктов неспецифического и специфического обмена веществ, в том числе кортикостероидов. Резкое нарушение кровообращения, которое возникает при эксплантации надпочечников и содержании их в условиях органной культуры, приводит, как отмечалось, к некрозу мозгового слоя железы, сетчатой, пучковой и клубочковой зон. Остаются нетронутыми только капсула и субкапсулярный слой органа; от такого некроза не спасает железу даже присутствие АКТГ. И только спустя

какое-то время наступит репарация коры надпочечников, сравнительно удовлетворительно протекающая в присутствии АКТГ. Подобная же картина наблюдается и при аутотрансплантации надпочечников (Кулагин, 1965; Ingle, Higgins, 1938; Read, 1951; Dempster, 1955; Galuzzi, Livini, 1957; Венпег, 1963; и др.). Наличие и даже увеличение количества АКТГ в организме в таких условиях не улучшают судьбу трансплантата, который помимо острой ишемии испытывает снижение чувствительности к АКТГ (Войткевич, Полуэктов, 1970). Обращает на себя внимание то, что аутотрансплантаты приживаются лучше при пересадке органа в более васкуляризированные участки тела (Шапиро, Невструева, 1955; Penney, 1963). Ф. М. Лазаренко (1959) показал, что и в центральных участках кусочков измельченной коры надпочечников, которая после измельчения имплантировалась животным (гомотрансплантация), также наступает некроз. Периферические же части фрагментов сохраняются. Спустя 5—7 дней в них наблюдается усиленная пролиферация клеток, несмотря на то что к этому времени их кровоснабжение и иннервация не восстанавливаются.

Известно, что мозговой слой надпочечников после их аутотрансплантации полностью редуцируется без последующего восстановления. Такая реакция хромоаффинных клеток связана, по-видимому, с тем, что для их функционирования важна сохранность не только кровообращения, но и иннервации (подробнее см.: Войткевич, Полуэктов, 1970).

Факты, свидетельствующие о том, что денервация надпочечников не приводит в условиях целостного организма к недостаточности секреторной деятельности железы, позволяют усомниться в правильности вывода, что импульсы, поступающие по собственным нервам этого органа, способны сами по себе вызывать изменение секреции кортикостероидов, т. е. что эти нервы являются секреторными. Повышение отделения гормонов корой надпочечников при раздражении этих нервов может явиться результатом окольного действия раздражения через мозговой слой надпочечников, гипоталамус, аденогипофиз, а также через эпендиму крыши диэнцефальной области и, возможно, через эпифиз, которые продуцируют, по мнению некоторых исследователей (Farrell, 1958, 1959, 1960a — c; Taylor, 1960), активатор минералокортикоидной функции — адреногломерулотропин. Мнение о том, что раздражение чревных нервов оказывает влияние на кору надпочечников посредством выделяемых при этом медуллярным слоем железы катехоламинов, высказывали Фогт (Vogt, 1944, 1947a, b), Мак-Демотт и соотр. (McDermott et al., 1950, a, b), Лонг (Long, 1959) и А. В. Тонких (1968).

Более доказательными в отношении секреторной роли собственных нервов надпочечников являлись бы результаты тех опытов, в которых производилась бы гипопизэктомия и имелся бы контроль в виде интактного надпочечника. Новокаиновая блокада симпатических нервов надпочечников приводила к повышению в течение двух недель содержания в крови «нерастворимых в воде кортикостероидов» у нормальных животных в 3—5 раз, а у гипопизэктомированных в 7—8 раз. В том и другом случае повышалось содержание в крови 17-кетостероидов, но во втором случае изменения были неустойчивы (Павловский, Трутнев, 1963). Следует, однако, помнить, что новокаин, прерывающий нормальную импульсацию в эфферентных нервах, одновременно является слабым раздражителем афферентных проводников. Поэтому объяснить механизм происхождения описанных авторами изменений содержания кортикостероидов в их опытах не представляется возможным.

Кацуки и соотр. (1971) на основании результатов своих систематических исследований приходят к выводу, что стимуляция чревного

нерва у собак после полной гипофизэктомии не вызывает усиления секреции 17-ОКС корой надпочечников и что прямое управление функцией этой железы через чревной нерв мало вероятно. В тех же случаях, когда стимуляция чревного нерва сопровождается активацией функции коры надпочечников, она, по мнению этих авторов, может быть связана с раздражением сенсорных волокон чревного нерва, с условиями острого опыта при манипуляциях на чревном нерве, при которых стрессорная реакция оказывается более длительной, чем при обычных операциях. Они также обращают внимание на возможность сохранения части гипофиза при гипифизэктомии. Этот взгляд совпадает с ранее высказанным мнением, согласно которому секреторной иннервации коры надпочечников не существует (Stöhr, 1935; Swinyard, 1937; Sato, 1952).

Исходя из того, что передача контролирующих влияний гипоталамуса к железам внутренней секреции осуществляется одновременно гуморальными и нервнопроводниковыми механизмами, Ю. А. Панков (1962) и Б. В. Алешин (1971) считают, что эффекты непосредственных первых воздействий на кору надпочечников или выпадения этих воздействий не выявляются в условиях целостного организма лишь потому, что эти эффекты маскируются, перекрываются или компенсируются мощным гуморальным влиянием АКТГ и адреногломерулотропина. Непонятно только, о каких эффектах идет речь: секреторных, сосудодвигательных или адаптационно-трофических.

Более распространено и чаще высказывается мнение, что эфферентные нервы надпочечников оказывают на клетки корковой части железы адаптационно-трофическое влияние, которое частично реализуется через изменение кровообращения и определяет функциональную активность ткани железы путем поддержания определенного уровня чувствительности коры надпочечников к специфическим гуморальным регуляторам (АКТГ и адреногломерулотропину) и другим химическим раздражителям (Панков, 1956, 1961а, б, 1962; Эскин и др., 1959; Джаракьян, 1961; Трутнев, 1961; Юдаев, Панков, 1961; Ажипа, 1964, 1966, 1970, 1974). Видимо, не следует преувеличивать значение этих нервов для поддержания структуры и функции коры надпочечников, поскольку еще никому не удалось наблюдать сохранение их нормального состояния в отсутствие аденогипофиза, при нарушении связи между аденогипофизотропной зоной гипоталамуса и гипофизом и при разрушении ядер этой зоны, а также возратить атрофированные после гипифизэктомии надпочечники к нормальной деятельности путем стимуляции различных отделов нервной системы.

Изменения в надпочечниках при деафферентации. В отдельных работах приводятся данные о реакции надпочечников на их селективную деафферентацию. Удаление у кошек спинномозговых узлов на уровне D_{11} — L_2 с обеих сторон приводит к увеличению количества липидов в пучковой и сетчатой зонах железы на 3—7-е сут после операции. В клубочковой зоне их количество остается без изменений. Содержание нейтральных жиров во всех зонах не изменяется. Спустя 1—3 нед после деафферентации количество липидов в эпителиальных клетках клубочковой и сетчатой зон увеличивается, тогда как в пучковой зоне содержание их заметно убывает по сравнению с предыдущими сроками. Через 1—2 мес наблюдается постепенное уменьшение количества липидных включений в клетках клубочковой зоны и значительное увеличение их в пучковой и сетчатой зонах. Количество нейтральных жиров в корковом слое надпочечников в это время увеличивается (Хамидов и др., 1966). Рассматривая липидные включения в клетках коры

надпочечников как продукт секреторной деятельности, авторы этой работы приходят к выводу, что при деафферентации в один и тот же срок наряду с понижением секреторной деятельности клеток одной зоны коры надпочечников усиливается функция клеток других зон. Определенные изменения претерпевает после деафферентации железы содержание в различных зонах коры надпочечников аскорбиновой кислоты (Хамидов, 1964а, б).

МОЗГОВОЙ СЛОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Особенности иннервации. Большинство исследователей (Feldberg, Minz, 1933; Hollinshead, 1936; Young, 1939; Bolag, 1966) считают, что мозговое вещество надпочечников иннервируется преганглионарными симпатическими волокнами большого чревного нерва, являющимися отростками нервных клеток, расположенных в боковых рогах спинного мозга (рис. 14, 15). Формированию этой точки зрения во многом способствовали исследования М. Н. Чебоксарова (1910) и Эллиотта (Elliott, 1912, 1913), показавших, что чревной нерв является секреторным для мозгового слоя надпочечников, что симпатические волокна этого нерва на своем пути к мозговому слою не прерываются и выделяют в своих окончаниях ацетилхолин и что сама мозговая часть надпочечников является своеобразным ганглием. Позднее в других работах было установлено, что часть волокон чревного нерва имеет синаптические перерывы в полутунных ганглиях солнечного сплетения, в капсуле надпочечника и на границе коркового и мозгового вещества железы (Плечкова, 1946; Агарков, 1964; Клименко, 1969, 1970). У некоторых животных, в частности у кошек, описаны волокна к надпочечникам от верхних узлов брюшной симпатической цепочки (Elliott, 1913), которые несут и секреторные импульсы к мозговому слою надпочечников. Имеются также указания на наличие перекрестной иннервации мозгового вещества надпочечников (Лобко, 1954, 1966). Показано, что чревной нерв является не только секреторным, но и сосудодвигательным нервом, регулирующим отток гормонов мозгового слоя в нижнюю полую и воротную вены (Агарков, 1964; Сапин, 1961; 1967). Нервы настолько обильно пронизывают мозговой слой надпочечников, что его раньше считали «мозгом» железы (Иванов, 1930).

В свое время понадобилось немало усилий, прежде чем были представлены бесспорные доказательства секреторного значения чревных нервов для мозгового слоя надпочечников (Чебоксаров, 1910; Савич, Тонких, 1922; Waterman, Smil, 1908; Anrep, 1912—1913; Asher, 1912; Elliott, 1912, 1913; Tournade, Chabrol, 1921; Brooks, 1933; и др.). Бюльбринг и Бёрн (Bülbring, Burn, 1948) показали, что при раздражении чревных нервов надпочечники выделяют не только адреналин, но и норадреналин. Эйлер (Euler, 1950) высказал предположение, что и норадреналин выделяется мозговым слоем железы. Эранко (Eränkő, 1955, 1960), Гилларп и Гёкфелт (Hillarp, Hökfelt, 1954), а также Коупленд (Couppland, 1959) описали в мозговом слое надпочечников специальные морфологические элементы, секретирующие норадреналин. Позже были получены новые данные о влиянии нервов надпочечников на функцию мозгового слоя железы.

Введение животным (крысам и кошкам) инсулина, влияние которого на мозговой слой надпочечников осуществляется рефлекторно, приводило к понижению содержания адреналина в мозговом слое надпочечников, но не затрагивало норадреналиновый клеточный комплекс (Hil-

larg, Hökfelt, 1954; Eränkö, 1955, 1960; Coupland, 1959). Небольшие дозы резерпина у крыс (Eränkö, Popsu, 1958) и у хомяков (Somanni, Molinatti, 1958) вызывали изменения в норадреналиновом комплексе и не отражались на содержащих адреналин клетках мозгового слоя надпочечников. Большие дозы резерпина (Coupland, 1959; Eränkö, 1960) возбуждали оба клеточных комплекса мозгового слоя: адреналиновый и норадреналиновый. Таким же образом изменяет состояние клеток мозгового вещества и мышечная работа (Eränkö, 1960), действующая на эту часть надпочечника рефлекторно через чревной нерв. Зажатие сонной артерии приводило к увеличению отделения в кровь адреналина в меньшей степени, чем норадреналина, а раздражение седалищного или брахиального нерва, наоборот, в большей степени стимулировало отделение адреналина, чем норадреналина (Euler, Folkow, 1953).

Реакция мозгового вещества надпочечников на раздражение чревных нервов и ацетилхолин. Прямое раздражение чревных нервов вызывает опустошение капилляров, содержащих катехоламины, в пузырьках синаптических нервных окончаний мозгового слоя (de Robertis, Sabatini, 1960) и увеличение секреции адреналина и норадреналина (Санин, 1967; Silver, 1960; Hökfelt, Bygdeman, 1961; Marley, Paton, 1961; Mirkin, 1961; и др.). Варьируя частоту раздражения нерва, удается изменять количественные отношения концентрации адреналина и норадреналина в мозговом слое надпочечников и в крови (Silver, 1960; Mirkin, 1961; и др.). Очень сильной стимуляцией нервов можно вызвать резкое уменьшение секреции катехоламинов (Mirkin, 1961).

Бьювалле и сотр. (Beauvallet et al., 1951) высказали предположение, что в чревных нервах имеются отдельные волокна, вызывающие секрецию отдельно адреналина и норадреналина. Возбуждение тех или иных волокон, по их мнению, зависит от характера и, возможно, от силы раздражения, что определяет соотношение количеств секретлируемых надпочечниками адреналина и норадреналина. Согласно данным Миркина и Боникастля (Mirkin, Bonnicastle, 1954), при раздражении чревного нерва надпочечники кошек секретруют 70% адреналина и 30% норадреналина. Эта дуалистическая концепция, согласно которой адреналин и норадреналин выделяются разными клетками мозгового слоя надпочечников, имеющими свою собственную иннервацию и возбуждающимися независимо друг от друга при различных условиях, не является общепризнанной.

Будучи по происхождению и по строению своеобразным вегетативным ганглием, мозговой слой надпочечников отвечает повышением секреции адреналина и норадреналина не только на раздражение чревного нерва, но и на введение ацетилхолина и никотина (Емельянова, 1952, 1954; Степун, 1954; Васильева, 1961, 1964; Butterworth, Mann, 1957; и др.). При повторных введениях ацетилхолина кошкам наблюдается истощение запасов адреналина и норадреналина в надпочечниках (Butterworth, Mann, 1957). Эффекты действия ацетилхолина не проявляются у животных с предварительно денервированными надпочечниками (Васильева, 1961, 1964; Butterworth, Mann, 1957), что свидетельствует о как будто бы опосредованном через гипоталамус влиянии ацетилхолина.

Вместе с тем перфузия изолированных надпочечников аэрированным раствором Локка со скоростью 5 мл/мин при добавлении в перфузат 10 мл раствора ацетилхолина в концентрации $6,7 \cdot 10^{-4}$ М вызывала секрецию пирокатехоламинов, которая при температуре перфузата 24° составляла 58,9 мкг/мин, а при повышении температуры до 31° достигала 142 мкг/мин. Добавление к перфузату 10 мл сotalола (β -адре-

ноблокатора) (10^{-3} М) в первом случае (24°) способствовало увеличению секреции катехоламинов (до 70,4 мкг/мин), а во втором случае (31°) тормозило их секрецию (до 104 мкг/мин). Обнаружено также, что при концентрации ацетилхолина, равной $6,7 \cdot 10^{-5}$ М, соталол в концентрации 10^{-3} М повышал секрецию пирокатехоламинов, а при увеличении концентрации медиатора до 2 мМ — угнетал ее. Соталол тормозил активацию секреции пирокатехоламинов, наступающую под влиянием K^+ (Proakis et al., 1974).

Изменения в мозговом веществе надпочечников при их денервации. Денервация надпочечников применялась и до сих пор применяется в качестве основного способа доказательства того, что повышение концентрации катехоламинов в жидких средах организма при раздражении самых разнообразных рецептивных полей является в значительной мере следствием активации синтеза и отделения этих веществ мозговым слоем надпочечников. Результатами опытов с денервацией доказываются также, что чревной нерв является основным нервом, регулирующим продукцию и выделение в кровь катехоламинов хромаффинной тканью железы. Изучению влияния перерезки чревного и других нервов на функцию и структуру этой ткани в отсутствие дополнительных воздействий на организм посвящено меньшее количество работ. Тем не менее данные этих исследований позволили вскрыть и уточнить некоторые стороны регуляторных нервных влияний на мозговой слой надпочечников.

Оказалось, что сама операция по перерезке чревного нерва приводит к увеличению содержания катехоламинов в надпочечнике и в крови, что может быть отнесено за счет раздражающего действия перерезки и усиления импульсации в перерождающемся периферическом отрезке нерва (Смажнова, Ле-Ван-Фьюк, 1967), хотя сразу же после спланхнотомии в некоторых исследованиях наблюдали снижение уровня адреналина и норадреналина в надпочечниковой вене (Дмитриев, Пушкарчук, 1968). Повышение содержания катехоламинов в крови, кроме того, может быть результатом компенсаторного усиления функции симпатического отдела нервной системы вследствие нарушения функции мозгового слоя железы. Через 3—7 сут после денервации образование гормонов мозгового слоя полностью не прекращается, но значительно уменьшается. Ослабляется и процесс выделения их в кровь. В дальнейшем содержание катехоламинов в надпочечниках нормализуется, а в крови продолжает оставаться на пониженном уровне, свидетельствуя о том, что чревные нервы регулируют не только продукцию, но и выделение катехоламинов в кровь (Смажнова, 1967; Смажнова, Ле-Ван-Фьюк, 1967; Euler, 1956; Bygdeman et al., 1960; de Robertis, Sabatini, 1960; Renson, Dresse, 1960; и др.). Спустя 2 мес после спланхнотомии нормализуется содержание катехоламинов в крови (Смажнова, Ле-Ван-Фьюк, 1967). Нормализация продукции катехоламинов мозговым слоем железы и их содержания в крови объясняется компенсаторным усилением влияния через дополнительные вегетативные нервы надпочечников (кроме чревных нервов к надпочечному сплетению подходят другие нервные проводники, часть нервов проникает в железу, минуя это сплетение), а также усилением функции симпатического отдела нервной системы.

Морфологические исследования мозгового вещества надпочечников после смешанной денервации выявили расширение сосудов, набухание эндотелиальных клеток, нейтрофильную инфильтрацию тканей. В хромаффинных клетках обнаруживались вакуолизация цитоплазмы, смор-

щивание клеточных органелл и пикиотизация ядер. Гистохимически было показано прогрессивное снижение адреналина и норадреналина в цитоплазме железистых клеток (Ле-Ван-Фьюк, 1963; Хамидов, 1964а, б).

У четырнадцати- и тридцатидневных субтотально иммуносимпатэктомированных мышей путем введения им в первые 5 дней жизни антител против фактора роста нервов в мозговом слое надпочечников наблюдается некоторое расширение капилляров и венозных синусов. Большинство клеток отличается сниженной хромаффинной реакцией, а на 30-е сут появляются клетки, практически лишённые гормонов. В то же время изменений площади и интенсивности окраски норадреналиновых островков не наблюдалось. При электронно-микроскопическом исследовании во многих клетках первого типа (адреналинпродуцирующих) наблюдается снижение общего количества зрелых запасных гранул и увеличение числа мембран опустошенных гранул. Комплексы Гольджи содержат, как правило, уменьшенное число везикул, особенно электронноплотных. Цистерны же комплекса часто оканчиваются обширными полостями с прозрачным содержимым. Перинуклеарное пространство расширено. В митохондриях наблюдается просветление матрикса, уменьшение количества и укорочение крист. Изменения в клетках второго типа (норадреналинпродуцирующих) выражены в меньшей степени. В большей степени нарушается структура митохондрий, в то время как морфология их гранул, комплекса Гольджи и других органелл не обнаруживает существенных отличий от нормы (Демин, 1974а, б). Перечисленные изменения расцениваются автором как признаки снижения синтетической активности хромаффинных клеток и замедленного освобождения секрета из гранул в кровь. Высказывается мнение, что симпатические нервы мозгового вещества выполняют по отношению к нему не только секреторную, но и трофическую функцию. На том основании, что при субтотальной иммуносимпатэктомии гибнет свыше 90% клеток симпатических узлов, а хромаффинные клетки при этом выраженных деструктивных изменений не претерпевают, автор приходит к выводу об отдаленности хромаффинных клеток и симпатических нейронов в генетической системе нервной ткани. Этому же мнению придерживается и Н. А. Смиттен (1972).

В хроническом эксперименте показано, что двусторонняя перерезка блуждающего нерва в области шеи вызывала уменьшение содержания адреналина и норадреналина в надпочечниках, однако содержание адреналина в крови значительно повышалось (Tigyi et al., 1959а, б). Авторы считают, что результаты их опытов доказывают участие блуждающих нервов в секреции адреналина и норадреналина хромаффинной тканью.

Некоторые механизмы прямых нервных влияний на функцию мозгового вещества надпочечников. При прямом электрическом раздражении мозгового вещества денервированных надпочечников оно выделяло в 3,7 раза больше адреналина, чем мозговое вещество нормальных желез (Кеннон, Розенблют, 1951). Это повышение чувствительности денервированной хромаффинной ткани сочетается с понижением в ее клетках активности кислой фосфатазы и специфической холинэстеразы (Egänkö, 1958; Egänkö, Nägkönen, 1962), уменьшением содержания ДНК (Lutman, 1959, 1960), изменением специфической зернистости и усилением вакуолизации протоплазмы, деструктивными изменениями в митохондриях, редукцией эндоплазматического ретикулула, накоплением в цитоплазме опустошенных оболочек и разряженных форм гранул, расшире-

нием цистерн комплекса Гольджи, снижением числа зрелых гранул и электронно-плотных везикул в зоне этого комплекса, снижением хромаффинной реакции, а также другими дистрофическими проявлениями в клетках мозгового вещества надпочечников (Ле-Ван-Фьюк, 1963; Хамидов, 1964а, б; Хамидов и др., 1966; Волкова, 1973; Lever, 1955а, б; и др.).

Таким образом, нервные волокна, проходящие в составе чревного нерва к мозговому слою надпочечников, осуществляют не только регуляцию функциональной активности хромаффинной ткани, но и передачу стимулов, поддерживающих структурную целостность секреторных клеток, оптимальный уровень и направленность их неспецифического метаболизма, который обеспечивает выполнение основной функции мозгового вещества железы. Можно считать, что дистрофические изменения в мозговом слое надпочечников после денервации не связаны с бездеятельностью его клеток и обусловлены дефицитом специальных трофических импульсов. Свидетельством этому является факт, что хромаффинная ткань железы продолжает осуществлять свою секреторную функцию после разобщения ее с нервными центрами, хотя временно и на пониженном уровне. В какой степени трофический эффект обусловлен прямыми нервными импульсами и в какой степени он связан с изменением тонуса сосудов органа, неизвестно.

Обращают на себя внимание данные о том, что гипофизэктомия вызывает резкое падение содержания адреналина в мозговом веществе надпочечников крыс. Действие стресса у таких животных не приводит к усиленному выбросу адреналина в кровь (Щедрина, 1970). Предполагается, что такое действие гипофизэктомии связано с тем, что в данном случае выпадает активирующее влияние АКТГ (через кортикостеронды) на ферментную систему фениладреналин-N-метил-трансферазы; обеспечивающую последний этап синтеза адреналина — метилирование пораденалина (Эскин, Щедрина, 1966; Wurtman, Axelrod, 1966, а, б; Wurtman et al., 1968). Следовательно, секреторное влияние чревных нервов на мозговое вещество надпочечников в значительной степени зависит от функциональной активности аденогипофиза, коры надпочечника и, по-видимому, других эндокринных органов.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Иннервация. Щитовидная железа выделяется среди эндокринных органов обилием нервных связей (рис. 4, 18). Паренхима, строма и ее сосуды иннервируются симпатическими волокнами, идущими от обоих верхних шейных симпатических узлов, верхних сердечных нервов, изредка от средних и нижних шейных симпатических узлов, межузловых ветвей пограничных симпатических стволов, а также от звездчатых узлов. От обоих блуждающих нервов волокна поступают к щитовидной железе в составе верхних гортанных и возвратных гортанных нервов, верхних сердечных ветвей, а иногда и от ветвей нижнего узла блуждающих нервов. Дополнительными источниками иннервации железы у человека являются спускающиеся ветви подъязычных нервов и языкоглоточные нервы. Перечисленные ветви входят в щитовидную железу или в виде самостоятельно идущих нервов, или предварительно образуют околососудистые нервные сплетения вблизи общих сонных, подключичных и щитовидных артерий и уже с последними входят в железу (Вишневецкий, 1929; Пенде, 1937; Акимов, 1949; Попова, 1957; Тереза, 1961; Агарков, Носов, 1962; Бикмухаметова, 1963; Королева, 1966; Холодная, 1966; Шевченко, 1966; Фильмонова, 1969; Bräenecker, 1923; Nonidez, 1931; и др.). В железу вступают веточка депрессорного нерва, веточки от верхнего и среднего сердечных нервов (Отелли, 1947; Акимов, 1949; Тереза, 1961; Бикмухаметова, 1963; Холодная, 1965) и волокна от нижних шейных соматических нервов (Акимов, 1947, 1949; Холодная, 1966). Предполагается наличие прямой нервной связи железы с каротидным синусом (Sunder-Plassmann, 1933, 1935). Е. И. Холодная (1966) сообщает, что у собак и кошек межузловая часть пограничного симпатического ствола, языкоглоточный и подъязычный нервы в иннервации щитовидной железы участия не принимают.

Эфферентная иннервация железы и ее сосудов осуществляется волокнами, берущими начало от межузловых ветвей шейного отдела пограничного симпатического ствола, симпатических шейных узлов и проникающими в орган вместе с его артериями, а также волокнами от верхнего гортанного и возвратного нервов — ветвей блуждающего нерва. Аfferентными волокнами являются периферические отростки клеток узлового ганглия блуждающего нерва, входящие в состав верхнего гортанного и возвратного нервов, а также отростки клеток шейных спинальных ганглиев C_5 — D_2 (Зеленин, 1957; и др.) (рис. 4, 18). В щитовидных железах человека и лабораторных животных обнаружена богатая сеть внутриорганных нервов, в которой различают меж- и внутридольковые нервы, располагающиеся как вдоль сосудов, так и вне их. Внутридольковые нервы образуют густую сеть тончайших нервных нитей вокруг фолликулов (Холодная, 1966). Густые варикозные сплетения найдены вокруг артерий и вен (Плисс, 1932а, б).

В отдельных исследованиях сообщается о наличии в тиреоидной ткани ганглиозных клеток, расположенных диффузно или в виде скопления, т. е. в виде микроганглиев (Гусейнов, 1964; Nonidez, 1931), хотя поиски Зундер-Плассмана (Sunder-Plassmann, 1933, 1935) и М. Л. Боровского (1941) в этом отношении оказались безуспешными,

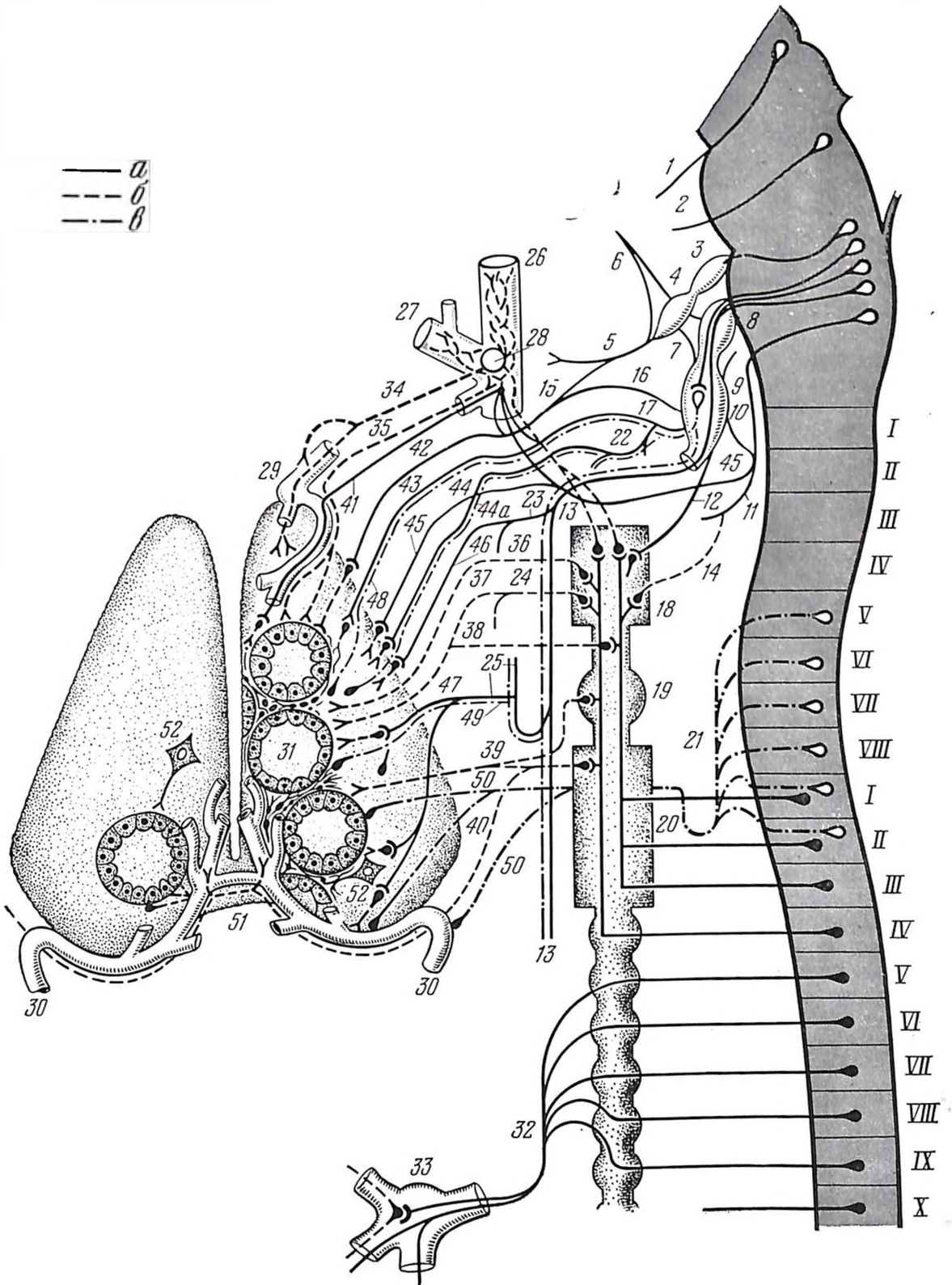
и ганглиозные клетки найдены ими лишь в экстракапсулярных ганглиях железы.

Описаны нервный перифолликулярный аппарат, мякотные и безмякотные волокна, пуговчатые и колбообразные окончания и другие концевые аппараты, относящиеся к паренхиме (фолликулярным клеткам), сосудам, соединительной ткани и капсуле органа (Пинес, 1932а, б; Боровский, 1941; Отелли, 1947; Акимов, 1949; Тараканов, 1954; Агарков, Носов, 1962; Филимонова, 1969; Nonidez, 1931; Sunder-Plassmann, 1933, 1935; и др.). Различают рецепторные (механо- и хеморецепторы), сосудодвигательные и секреторные окончания. Е. И. Тараканов (1954) сообщает о концевых аппаратах, расположенных в протоплазме и подходящих к ядру фолликулярных клеток. Отмечается большая изменчивость структуры нервного аппарата щитовидной железы при общих эндокринных заболеваниях, болезнях самого органа и при экспериментальных воздействиях на него (Акимов, 1949; Тараканов, 1954; Агарков, Носов, 1963; Гусейнов, 1964; Гладкий, 1966; Филимонова, 1969; Дроздовская, 1971; Дроздовская, Ковалев, 1972; Sunder-Plassmann, 1933, 1935; и др.).

В. А. Говырин и Г. Р. Леонтьева (1971), применив гистохимический метод выявления катехоламинов в сочетании с введенным туши, выявили, что в тиреоидной ткани кролика единственными симпатическими волокнами являются сосудодвигательные нервы, которые осуществляют свое влияние на тиреоидные клетки посредством выделяемого этими

Рис. 18. Источники иннервации щитовидной железы (ориг.)

- | | |
|--|--|
| 1 — n. oculomotorius; | 32 — n. splanchnicus major; |
| 2 — n. facialis; | 33 — pl. solaris. |
| 3 — gnl. sup. n. glossopharyngei; | Нервные волокна к щитовидной железе — постганглионарные симпатические: |
| 4 — gnl. petrosum n. glossopharyngei; | 34 — от glomus caroticum (?); |
| 5 — n. glossopharyngeus; | 35 — от gnl. cervicale sup., идущие по ходу a. thyreoidea sup.; |
| 6 — r. anastomoticus cum r. auriculare n. vagi; | 36 — от gnl. cervicale sup., идущие непосредственно к железе; |
| 7 — r. anastomoticus cum. n. glossopharyngeo; | 37 — от n. cardiacus sup.; |
| 8 — gnl. jugulare; | 38 — от межузловой ветви пограничного симпатического ствола (?); |
| 9 — gnl. nodosum; | 39 — от gnl. cervicale medium; |
| 10 — ветвь, соединяющая gnl. nodosum с n. hypoglossus; | 40 — от gnl. stellatum; |
| 11 — n. hypoglossus; | преганглионарные парасимпатические: |
| 12 — r. communicantes между gnl. nodosum и gnl. cervicale sup.; | 41 — от r. pharyngeus n. glossopharyngei (?), r. pharyngeus n. vagi (?), n. hypoglossus (?), n. laryngeus sup., идущие по ходу a. thyreoidea sup.; |
| 13 — n. vagus; | 42, 43, 45 — от тех же источников, идущие непосредственно к железе (?); |
| 14 — веточка, соединяющая верхний шейный узел со стволом n. hypoglossus; | 44 — от депрессорного нерва (?); |
| 15 — r. pharyngeus n. glossopharyngei; | 46 — от r. cardiaci superiores n. vagi; |
| 16 — r. pharyngeus n. vagi; | 47 — от n. laryngeus recurrens (inf.); |
| 17 — n. laryngeus sup.; | афферентные: |
| 18 — gnl. cervicale sup.; | 47a — от депрессорного нерва; |
| 19 — gnl. cervicale medium; | 48 — от n. laryngeus sup.; |
| 20 — gnl. stellatum; | 49 — от n. laryngeus recurrens (inf.); |
| 21 — чувствительные спинальные нервы; | 50 — от спинальных ганглиев; |
| 22 — депрессорный нерв; | 51 — перекрестная иннервация между долями щитовидной железы (?); |
| 23 — r. cardiaci superiores n. vagi; | 52 — ганглиозная клетка отдельная или в составе микроганглия (?) |
| 24 — n. cardiacus sup.; | а, б, в — то же, что на рис. 14 |
| 25 — n. recurrens и n. laryngeus recurrens (inf.); | |
| 26 — a. carotis interna; | |
| 27 — a. carotis externa; | |
| 28 — glomus caroticum; | |
| 29 — a. thyreoidea sup.; | |
| 30 — a. thyreoidea inf.; | |
| 31 — фолликул щитовидной железы; | |



нервами медиатора, поступающего к объекту своего действия путем диффузии по межклеточным щелям, т. е. так же как поступает сюда и аналогичный медиатор, циркулирующий в крови. Вместе с тем метод флуоресцентной микроскопии отдельно и в комбинации с электронно-микроскопической автордиографией при детальном изучении количества и распределения адренэргических нервов в щитовидной железе дал другие результаты. Оказалось, что в щитовидной железе человека и мыши норадrenalинсодержащие волокна присутствуют не только вокруг сосудов. Значительное их количество обнаружено между и вокруг фолликулов (Maayan, Ingbar, 1970; Melander et al., 1972; Melander et al., 1974, a, b). Оба типа волокон исчезают после хирургической или химической (индуцированной 6-гидроокситоном) симпатэктомии (Melander et al., 1972; Melander et al., 1974a, b). На этом основании они квалифицированы как симпатические постганглионарные адренэргические волокна.

На электронно-микроскопических автордиограммах щитовидной железы мышей, которым производилась инъекция Н-норадrenalина, а также на автордиограммах человеческой железы, инкубируемой с меченым норадrenalином, обнаружено, что межфолликулярные симпатические волокна имеют окончания, очень близко прилегающие к фолликулярным клеткам или переплетающиеся с основной мембраной фолликулов (Melander et al., 1974a, b).

Отмечены видовые (Melander et al., 1973), а также индивидуальные и возрастные количественные различия межфолликулярных адренэргических волокон в железе (Ackerman, Arons, 1958; Söderberg, 1969; Harrison, 1964; Haas, 1965; Maayan, Ingbar, 1968; Melander, 1969, 1970, 1971). Например, у мышей в возрасте года было значительно меньше гистохимически определяемых межфолликулярных симпатических волокон, чем у мышей четырех-двенадцатинедельного возраста. На основании этих данных Меландер и соотр. (Melander et al., 1974a, b) полагают, что локализация симпатических волокон вблизи фолликулов представляет морфологическую основу для прямой (несосудистой) симпатической стимуляции секреции тиреоидного гормона.

Наличие в щитовидной железе обильной иннервации, бурная реакция интраорганных нервных элементов железы при ее патологии и других заболеваниях давали основания предполагать, что ее функция в значительной мере должна зависеть от прямых нервнорегуляторных воздействий. В частности, Зундер-Плассман (Sunder-Plassmann, 1935) нашел в щитовидных железах при базедовой болезни тяжелые дегенеративные изменения эффекторного симпатического терминального ретикулума. Вместо наблюдающихся в нормальных условиях тонких и нежных сетей нервных волокон он обнаружил крупные зерна, которые во многих местах образовывали скопления с признаками зернистого распада. Такая картина, по мнению автора, свидетельствует о нарушении нервной регуляции щитовидной железы, вследствие чего она пролиферирует и функционирует автономно.

При тиреотоксикозе различной тяжести с явлениями пролиферации фолликулярного эпителия Е. И. Тараканов (1954) обнаружил признаки раздражения интраорганных нервов в виде так называемых «невром окончаний», которые, по мнению автора, предшествуют пролиферации фолликулярного эпителия. Резко выраженные изменения нервов наблюдаются при узловатом зобе, а также при блокировании щитовидной железы 6-метилтиоурацилом. Изменения нервов представляют собой сочетание элементов раздражения и дегенерации.

Однако результаты многочисленных физиологических экспериментов с раздражением и перерезкой нервов щитовидной железы оказались очень противоречивыми, и поэтому они ни в отдельности, ни вместе взятые не могут, без сомнения, свидетельствовать о прямой нервной регуляции структуры и специфической функции этого эндокринного органа. На сложность решения этого вопроса указывают ряд исследований, которые предпринимали попытки определить зависимость тиреоидной функции от прямых нервных влияний (Тренделенбург, 1936; Тонкинх, 1939; Боровский, 1941; Генес, 1955; Дурмишьян, 1955; Алешин, 1971, 1973; и др.).

Функция щитовидной железы в условиях эксплантации. Культивируемая вне организма и тем самым лишенная в течение всего опыта нервных влияний ткань щитовидной железы человека, собаки, овцы, крысы, кролика и других животных сохраняет ряд специфических для нее свойств, в частности способность синтезировать меченые органические соединения из ^{131}J . Так, изолированная тиреоидная ткань человека с интактными фолликулами и изолированные клетки железы в отсутствие обычных отношений между основными структурными компонентами ткани не теряли способности синтезировать йодтирозин и йодтиронин (Hung, Winship, 1964). При добавлении в инкубационную жидкость тирозина- ^{14}C синтез монойодтирозина и дийодтирозина тканью щитовидной железы кролика осуществляется без включения метки, а тканью железы крысы с включением метки (Mosier, 1966).

При культивировании тиреоидной ткани большое значение имеет присутствие аденогипофиза или тиреотропина. Эффективность такого контакта находит свое отражение в интенсивности и сроках фиксации тиреоидными клетками ^{131}J и особенно проявляется при культивировании щитовидной железы гипофизэктомированных крыс вместе с тканью гипофиза (Pavlovic-Houngac, 1963, 1964). Разобщенные трипсином клетки тиреоидного эпителия сохраняли в условиях культивирования способность реагировать на ТТГ с образованием типичных фолликулов (Mallette, Anthony, 1966; Kalderon, Wittner, 1967). При добавлении в инкубационную среду с клетками щитовидной железы радиоактивного йода и ТТГ в однослойной культуре этих клеток через 1—2 дня появлялись зоны с повышенной концентрацией ^{131}J , а затем культура приобретала через 4—5 дней признаки среза интактной щитовидной железы. Аккумуляция йода культурой тиреоидной ткани усиливается в условиях введения оптимальных доз ТТГ и обеспечения культуры кислородом (Heikof et al., 1964).

ТТГ усиливал превращение монойодтирозина в дийодтирозин и последующую конденсацию дийодтирозина в тироксин в щитовидных железах шестнадцати-семнадцатидневных эмбрионов крыс *in vitro* (Nataf et al., 1965). Авторадиографически установлено, что стимулирующее действие тиреотропина в отношении эксплантата щитовидной железы не зависит от уровня белкового синтеза в последнем и его способности к аккумуляции йода (Nataf et al., 1967).

Тонг (Tong, 1964) наблюдал поглощение ^{131}J из инкубационной среды диссоциированными трипсином клетками щитовидной железы и включение йода в образующиеся монойодтирозин, дийодтирозин и тироксин в присутствии тиреотропина и без него. При трансплантации диссоциированных воздействием трипсина клеток в переднюю камеру глаза эти клетки сохраняют способность объединяться в типичные фолликулы (Mallette, Anthony, 1966). Примечательно, что сыворотка крови от гипофизэктомированных крыс при добавлении ее к культуральной

среде также усиливает утилизацию меченого йода клетками тиреоидного эпителия.

В одной из работ сообщается об изменении поглощения ^{131}I культивируемой щитовидной железой при добавлении в среду тиреотропина и окситоцина в зависимости от дозировок этих гормонов. Автор считает на этом основании, что высокие концентрации нейрогипофизарных гормонов могут непосредственно влиять на тиреоидную паренхиму без участия аденогипофиза, хотя из его данных не следует, что это влияние также специфично, как и действие ТТГ (Губский, 1965а, б). В условиях органической культуры щитовидной железы от 20—21-дневных плодов крыс введение инсулина увеличивало инкорпорирование радиоактивного йода (Singh, Chaikoff, 1966).

Ранее считалось, что синтез тиреоидных гормонов в культуре ткани щитовидной железы возможен только при сохранении целостности тиреоидных клеток. В дальнейшем, однако, было показано органическое связывание йода бесклеточными препаратами щитовидной железы (Fawcett, Kirkwood, 1953; Weiss, 1953; Taurog et al., 1957).

Структура и функция щитовидной железы в условиях имплантации. Казалось бы, что, в отличие от эксплантации, имплантация должна обеспечить лучшие условия для жизнедеятельности пересаженной тиреоидной ткани, так как кроме сохранения влияния специфических гуморальных регуляторов, могущих поступать к ее клеткам путем диффузии, в нее в скором времени после операции начинают вращать кровеносные сосуды и вместе с ними нервные волокна (Арестов, 1964). В действительности же на своем пути к приживлению имплантат встречается в организме реципиента с рядом преград, которые определяют его судьбу.

Лишенный не только нормального кровообращения, но и иннервации, ауто-, гомо- и гетеротрансплантат подвергается прогрессивно нарастающим дистрофическим и некробиотическим изменениям, достигающим максимума к 3—5-му дню. В трансплантатах выделяются зоны некроза и участки, где фолликулы претерпевают дистрофические, а интерфолликулярные эпителиальные островки — пролиферативные изменения. Сам трансплантат и прилегающие к нему ткани инфильтрированы лимфоцитами и макрофагами. Способность трансплантатов к этому времени включать радиоактивный йод резко понижена. Интенсивность и скорость этих процессов выражены в большей мере при гомотрансплантации и еще в большей степени при гетеротрансплантации. Процесс приживления трансплантата характеризуется нарастанием пролиферации тиреоидного эпителия, усилением его митотической активности, комплексированием тиреоидных клеток в недифференцированные тяжи и фолликулы, вращением в трансплантат грануляционной ткани вместе с кровеносными сосудами и тонкими нервными волокнами и некоторым повышением способности трансплантата накапливать радиоактивный йод. При ауто- и гетеротрансплантации регенераторные изменения в дальнейшем прогрессируют, однако в итоге их степень оказывается недостаточной для обеспечения даже на поздних послеоперационных сроках нормальной функции пересаженного органа. Приживление тиреоидной ткани при гомотрансплантации (как правило, временное) характеризуется менее высокими величинами показателей функции. При гетеропересадках щитовидной железы наблюдается аналогичная динамика развития трансплантационной реакции и репаративных процессов, однако она быстро сменяется развитием дегенеративных изменений, некрозом и последующим рубцеванием (Шумкова-Трубина, 1913;

Хенкин, 1949; Шапиро, 1954; Дунаев, 1962, 1963, 1967; Арестов, 1964; Хлопшина и др., 1964; Сомова, 1966; Архинов и др., 1972; и др.).

Если конечный итог гетеротрансплантатов полностью определяется иммунологической несовместимостью, а степень реваскуляризации и ренинервации, а также другие местные и общие явления, сопровождающие процесс репарации, отодвигаются на второй план, то при гомотрансплантации, и особенно при аутотрансплантации, они выступают как важные факторы приживления трансплантата. Оказалось, что не последнее место среди них занимает ренинервация. Тот факт, что, несмотря на прораствание в аутотрансплантат вместе с кровеносными сосудами нервных волокон, функция пересаженного органа не достигает нормального уровня, не противоречит этому заключению. В данном случае следует, по-видимому, думать о недостаточной степени ренинервации, так как подшивание проксимального конца перерезанного срединного нерва к щитовидной железе, подсаженной к перимизию двуглавой мышцы в нижней трети плеча, обеспечивает в поздние послеоперационные сроки (прежде всего за счет врастания симпатических волокон этого нерва) стойкое восстановление к норме не только структуры, но и функциональной деятельности аутотрансплантата щитовидной железы (Арестов, 1964; Хлопшина и др., 1964).

Для динамики и характера тканевых превращений в имплантатах щитовидной железы большое значение имеет степень обеспеченности места пересадки тиреоидной ткани нервными структурами. Так, наиболее длительное пребывание гомо- и гетеротрансплантатов железы выявлено в головном мозгу (Архинов и др., 1972). Предварительная денервация области пересадки ускоряет рассасывание тиреоидной ткани при гомотрансплантации. Таким же образом действует и предварительная гипопизэктомия, тогда как после тиреоидэктомии гомотрансплантация щитовидной железы протекает более успешно, чем в контроле и при пересадке органа в частично денервированную область (Дунаев, 1967). Следовательно, в условиях имплантации щитовидная железа подвергается ряду ингибирующих и стимулирующих приживление органа воздействий со стороны организма, среди которых степень ренинервации имплантата занимает важное место как фактор, способствующий росту и дифференцировке тиреоидного эпителия. Недостаточность иннервации может быть компенсирована гормональными влияниями (тиреотропина, катехоламинов и других веществ).

Зависимость процессов регенерации щитовидной железы от прямых нервных влияний. В условиях регенерации тиреоидной паренхимы после частичной тиреоидэктомии зависимость пролиферативных процессов в щитовидной железе от состояния ее нервных связей принимает иной характер, чем при трансплантации. Это может быть объяснено иными условиями, в которых находится культя щитовидной железы: сохранность кровоснабжения, лишь частичный перерыв нервных связей и отсутствие в связи с этим тех дистрофических и некротических изменений, которые переживает имплантат. Удаление г. podosum блуждающего нерва одновременно с резекцией одной трети доли щитовидной железы приводило в поздние сроки (на 20—30-й день после операции) к угнетению регенерационного процесса органа. Угнетение репаративного процесса в щитовидной железе было выражено более сильно в тех случаях, когда предварительно удалили г. podosum блуждающего нерва, а затем ампутировали часть щитовидной железы. Влияние такой денервации на регенерацию тиреоидной ткани проявляется неоднотипно в зависимости от сроков операции и возраста подопытных животных.

Чем позже после денервации сделана ампутация щитовидной железы, тем больше угнетены в ней репаративные процессы (Шлыков, 1958; 1959а, б; 1971). Относительно сильнее выражено такое угнетение регенерации в условиях введения тиреоидина и несколько слабее — при введении 6-метилтиоурацила (Шлыков, 1959а, б; 1961а, б; 1971).

После перерезки ниже *g. podosum* блуждающего нерва, который на этом уровне имеет анастомозы с симпатическими нервами (Fick, 1924; Kiss, 1931—1932), как и после раздражения этого нерва, не наблюдалось заметного изменения регенерации культи щитовидной железы. Перерезка или раздражение блуждающего нерва после экстирпации верхних шейных симпатических узлов, приводящей к ослаблению симпатических влияний, также не давали заметных сдвигов в регенераторном процессе. Перерезка блуждающего нерва на фоне раздражения верхних шейных симпатических узлов усиливала пролиферацию щитовидной железы (Мамина, 1962, 1964). Вместе с тем одно лишь удаление верхних шейных симпатических узлов также сопровождалось усилением регенерации железы (Демиденко-Грабарь, 1958, 1959; Демиденко, 1964), что свидетельствует о непричастности парасимпатических импульсов к процессам пролиферации тиреоидной ткани.

В то время как в условиях верхней цервикальной ганглиоэктомии резко усиливался процесс регенерации тиреоидной паренхимы за счет диффузного роста недифференцированного тиреоидного эпителия, раздражение верхних шейных симпатических узлов сопровождалось интенсивной дифференцировкой микрофолликулов и ослаблением роста регенерата. Так как в этих опытах ганглиоэктомию и раздражение симпатического узла приводили к значительному и почти одинаковому ослаблению тиреотропной функции гипофиза, предполагается, что изменение процессов регенерации щитовидной железы при воздействиях, прилагаемых к верхним шейным симпатическим узлам, происходит без участия тиреотропного гормона и что в регуляции пролиферации тиреоидного эпителия существенное значение принадлежит симпатическим импульсам, которые оказывают тормозящее влияние на этот процесс (Демиденко-Грабарь, 1958; Алешин и др., 1959; Алешин, 1961; Демиденко, 1961). Примечательно, что в местах интенсивной пролиферации тиреоидной паренхимы констатируется дегенерация и распад нервных волокон (Кривобок, 1967; Алешин, 1972).

Влияние ваготомии на структуру щитовидной железы. Данные о структурных изменениях в интактной щитовидной железе в условиях целостного организма при воздействиях на ее нервы противоречивы. Изолированная перерезка блуждающего нерва в одних исследованиях не вызывала видимых изменений железы (Wiener, 1909). Другие авторы наблюдали при перерезке этого нерва увеличение размеров фолликулов и уплощение тиреоидного эпителия, расширение кровеносных сосудов, сдувание фолликулярного эпителия и инфильтрацию нейтрофильными лейкоцитами капсулы железы и межфолликулярных соединительнотканых прослоек (Кайсарьянц, 1956; Шлыков, 1958; Боровец, 1961; Taniai, 1938; Simionescu, 1954; и др.).

Субдиафрагмальная перерезка блуждающих нервов у взрослых самцов белых крыс через 2 нед приводила к увеличению высоты эпителия фолликулов и числа интерфолликулярных эпителиальных островков (Ходоровский, 1964). Такая же перерезка блуждающего нерва, произведенная одновременно с удалением пограничных симпатических стволов в пояснично-крестцовом отделе, сопровождается деструкцией в щитовидной железе. Изолированная десимпатизация в пояснично-крестцо-

вом отделе также приводила к деструкции фолликулов (Ходоровский, 1964). Раздражение п. *lagyngeus* не сопровождалось никакими изменениями в тиреоидной паренхиме (Hürthle, 1894) либо оказывало на нее активирующее влияние (Осокин, 1915; Bachromejew, Ter-Ossipowa, 1935).

Влияние десимпатизации на структуру щитовидной железы. Результаты морфологических исследований щитовидной железы при ее десимпатизации путем повреждения шейного отдела симпатической нервной системы также немногочисленны и противоречивы. Некоторые авторы не обнаружили никаких изменений в тиреоидной ткани при дефиците симпатических влияний на нее (Айвазян, 1972; Burget, 1917; Brock et al., 1940). После перерезки ножки гипофиза и удаления звездчатых и верхних шейных симпатических узлов с обеих сторон также не обнаружено атрофических изменений в щитовидной железе собак (Баранов, Сперанская, 1953). По мнению авторов, это указывает на продолжающееся выделение тиреотропного гормона. У этих животных наблюдали, однако, гипертрофические изменения в щитовидной железе после введения 6-метилтиоурацила (по 0,75 г в день в течение 13 дней). В соответствии с мнением Б. В. Алешина (1971), отсутствие изменений в щитовидной железе после перерезки ножки гипофиза и ганглиоэктомии могло бы толковаться в том смысле, что прекращение влияния рилизинг-фактора гипоталамуса компенсируется своеобразными изменениями в аденогипофизе и щитовидной железе в результате дефицита нервных стимулов. Активация тиреотропной функции, возникающая как следствие выпадения тормозящего действия симпатических стимулов, нивелирует ослабление тиреоидной функции, развивающегося в результате недостатка нервных влияний, что выражается упомянутым состоянием тиреоидной ткани.

По-видимому, такое объяснение излишне в свете результатов других исследований, в которых выявлены изменения в тиреоидной ткани после ее десимпатизации. При односторонней цервикальной симпатэктомии, по данным световой микроскопии, не выявлялось какой-либо разницы в структурной реакции паренхимы десимпатизированной и интактной долей щитовидной железы. Электронно-микроскопически констатировались несомненные структурные различия между обеими долями. Они выражались в том, что на десимпатизированной стороне обнаруживалось уменьшение числа и размеров микроворсинок на апикальной поверхности тиреоцитов, в которых, кроме того, сильно редуцировалась эндоплазматическая сеть, ализосомы смещались в центральную зону цитоплазмы. Это расценивалось как признак ослабления секреторной активности железистой клетки (Айвазян, 1972). В другом исследовании, в котором использовался электронный микроскоп, после удаления верхнего шейного симпатического узла наблюдали изменение форм ядер тиреоидных клеток, разрушение крист и просветление митохондрий, расширение и фрагментацию цистерн эндоплазматического ретикулула, гипертрофию комплекса Гольджи, нарушение образования секрета и его выведения. Последнее выражалось в увеличении количества клеток, заполненных гранулами на фоне редукции других клеточных структур. Гранулы лежали в расширенных цистернах эндоплазматического ретикулула (Миловидова, 1971).

У четырнадцати-, тридцати- и девяностодневных мышей, которым в первые 5 дней жизни вводили антитела против фактора роста нервной ткани, развивающаяся в результате этого субтотальная симпатэктомия сопровождалась отчетливым увеличением высоты фолликулярного эпи-

теля, уменьшением диаметра фолликулов, разжижением их коллоида, расширением кровеносных сосудов, эритростазом. При электронно-микроскопическом исследовании обнаружены инвагинация ядер фолликулярных клеток органоидами последних, различные стадии некротических изменений в клетках вплоть до их гибели, расширение и фрагментация цистерн эндоплазматического ретикулума, просветление матрицы и разрушение крист митохондрий. Часть клеток этими изменениями не затрагивается, напротив, они проявляют признаки повышенной активности. У девятистодневных мышей описанные изменения менее выражены, что указывает на наличие компенсаторных реакций тиреоидной ткани даже в условиях субтотальной десимпатизации. Электронно-микроскопически выявляются также отек и набухание цитоплазмы ряда эндотелиальных клеток крупных сосудов и капилляров или полное их разрушение. Отмечаются признаки усиления проницаемости капилляров (Миловидова, 1974).

Трудно понять, почему в ряде работ не было обнаружено морфологических изменений в щитовидной железе при ее десимпатизации, поскольку в других исследованиях они обнаруживались без затруднений и были выражены достаточно четко. Более того, детальный морфологический анализ щитовидной железы после экстирпации верхних шейных симпатических узлов позволил выделить две стадии изменений тиреоидной ткани после такой операции. В ранней стадии (1—2 дня после операции) наблюдали увеличение высоты клеток фолликулярного эпителия, вакуолизацию и разжижение коллоида, а в поздней стадии (начиная с 3-го дня) фолликулярный эпителий уплотнялся и наступало уплотнение коллоида (Nakaoka, 1934; Florentin et al., 1937; Taniai, 1938; Simionescu, 1954; и др.). Е. А. Монсеев (1952) обнаружил дегенеративные изменения в щитовидной железе через 6 мес после удаления симпатических нервов в шейном отделе, включая верхний шейный и звездчатый узлы.

Обследование взрослых крыс, у которых производили экстирпацию одного верхнего шейного симпатического узла в 11-, 20-, 30- и 270-дневном возрасте, выявило уменьшение высоты клеток тиреоидного эпителия и объема их ядер. Уменьшалось процентное содержание эпителия по сравнению с соединительной тканью, количество которой возрастало с 8 до 20,3% у оперированных животных. Перечисленное расценивается как признак снижения функциональной активности железы. Эти изменения наблюдались в обеих долях, хотя со стороны операции они были выражены в большей степени. Это обстоятельство свидетельствует, что к происхождению описанных сдвигов причастен не только ТТГ, но и нарушение прямых нервных связей органа (Лепехина, Яковлев, 1968).

Изменение структуры щитовидной железы при деафферентации.

После удаления чувствительных узлов блуждающего нерва наблюдаются увеличение размеров фолликулов, уплотнение их коллоида, уплощение тиреоидного эпителия, десквамация фолликулярного эпителия в просвет фолликула, инфильтрация ткани железы нейтрофильными лейкоцитами (Зеленин, 1957, 1958; Миловидова, 1971), уменьшение количества митохондрий, разрушение их крист, расширение эндоплазматического ретикулума, деформация ядер, уменьшение образования и выведения секрета (Молостов, Миловидова, 1970; Миловидова, 1971; Волкова, 1973). Некоторые клетки тиреоидной паренхимы претерпевают процессы гипертрофии (Волкова, 1973). Подобные изменения, не отличающиеся от изменений в щитовидной железе при экстирпации

чувствительного узла блуждающего нерва, наблюдаются и после удаления чувствительных узлов нижних шейных и верхних грудных сегментов (Зеленин, 1958). Существенно не отличаются при этом и сосудистые расстройства, выражающиеся в расширении сосудов, повреждении их адвентициального, мышечного и эндотелиального слоев, повышении проницаемости кашляяров, выходе жидкой части и форменных элементов крови в тиреоидную ткань.

Клиническими наблюдениями и экспериментальными исследованиями установлено, что между функциональной активностью клеток щитовидной железы и ростом ее паренхимы не всегда имеет место параллелизм. В связи с этим высказывается мнение, что функциональная активность тиреоцитов контролируется иными механизмами, чем те, которые регулируют их размножение и дифференцировку (Алешин, 1954, 1960, 1965, 1970, 1973). Однако вовсе не обязательно для объяснения происхождения этого явления привлекать экстратиреоидные механизмы. Противоположные тенденции в изменении интенсивности роста клеток и их функциональной активности могут формироваться на уровне клеточных популяций под влиянием одного и того же раздражителя, которым может быть первый импульс.

Функция щитовидной железы при дефиците и избытке прямых парасимпатических влияний. Остается до сих пор не выясненным вопрос о том, какие последствия для функции тиреоидной ткани несут с собой те же самые воздействия на нервы органа, которые вызывают те или иные изменения структуры щитовидной железы. Как в ранних исследованиях, так и в работах последних лет воздействия на парасимпатические нервы щитовидной железы не дали определенных результатов. Перерезка этих нервов в одних исследованиях приводила к возбуждению щитовидной железы (Lübcke, 1902), в других — она не вызывала изменений содержания в органе тиреоглобулина (Wiener, 1909), а в третьих — сопровождалась незначительным ослаблением функции тиреоидной ткани, что проявлялось в некотором снижении поглощения ^{131}I и в уменьшении высоты клеток тиреоидного эпителия, хотя интенсивность пролиферативных процессов в ней в связи с частичной тиреоидэктомией не изменялась (Мамина, 1962, 1964). Вместе с тем на фоне раздражения верхних шейных симпатических узлов перерезка блуждающей нервы усиливала функцию щитовидной железы наряду с активацией процессов ее регенерации после частичной тиреоидэктомии, а на фоне удаления тех же узлов незначительно ослабляла функцию культуры органа, не изменяя темпов ее регенерации. Раздражение блуждающего нерва самого по себе также несколько ослабляло тиреоидную функцию, не влияя на пролиферацию культуры щитовидной железы (Мамина, 1962, 1964).

Результаты применения парасимпатикотропных веществ оказались не менее противоречивыми. Блокада парасимпатических синапсов атропином повышала функциональную активность щитовидной железы (Петрова, 1940), пилокарпин и эзерин не оказывали влияния на функцию органа (Wiener, 1909; Осочкин, 1915; Nicholson, 1924). Однако пилокарпин, так же как и адреналин, повышал чувствительность тиреоидной паренхимы к тиреотропному гормону (Uhlenhuth et al., 1934). Добавление в питательную среду ацетилхолина при инкубации изолированной щитовидной железы в аппарате Варбурга значительно ослабляло интенсивность дыхания тиреоидных клеток даже тогда, когда они предварительно возбуждались тиреотропным гормоном. Адреналин в этих условиях вызывал значительное усиление дыхания клеток щитовидной

железы (Алешин, Саренко, 1947). В других опытах действие ацетиlxоллина на изолированную щитовидную железу проявлялось в том, что этот медиатор повышал способность тиреоидной паренхимы концентрировать йод и образовывать йодтирозины (Segi, 1962).

Функция щитовидной железы при дефиците и избытке прямых симпатических влияний. Многие ранние данные о значении симпатических нервов для секреторной функции щитовидной железы (Осокин, 1916; Asher, Flack, 1911; Cannon, Cattell, 1916; Cannon, Smith, 1922; Asher, Pflüger, 1928; и др.) ставятся под сомнение из-за выбора нечетких показателей. Среди более поздних экспериментов также трудно выделить такие, которые бы безусловно или более доказательно говорили о прямой симпатической регуляции секреторного процесса в железе (Hicks, 1926; Hektoen et al., 1927; Hanney, 1932; Lee, Bacq, 1933; Hasama, 1936a, b; Friedgood, Bevin, 1939; Uotila, 1939a — c; Brock et al., 1940; и др.).

Перерезка симпатических нервов с обеих сторон на шее у кроликов и тетаническое раздражение периферических концов нервов на протяжении 1—3 ч спустя двое суток приводили к повышению основного обмена, достигавшего максимальных величин на 11—15-й день и возвращавшегося к нормальному уровню через 41—60 дней. У предварительно тиреоидэктомированных животных наблюдали лишь кратковременное повышение основного обмена (Hanney, 1932). В другой работе (Block et al., 1940) после раздражения дистального конца перерезанного шейного симпатического нерва наблюдали кратковременное увеличение основного обмена всего лишь у трех животных из восьми.

Ашер (Asher, 1932) полагает, что нервы щитовидной железы оказывают влияние на ее секрецию не в спокойном состоянии организма, а в случае его напряжения. Уотила (Uotila, 1939a — c) приходит к выводу, что нервы железы оказываются необходимыми для усиления ее деятельности при понижении температуры окружающей среды. На основании литературных данных и своих исследований, показавших, что перерезка у кроликов шейных симпатических нервов и удаление верхних шейных ганглиев не препятствуют действию на щитовидную железу тиреотропного гормона, а также в связи с данными о том, что этот гормон оказывает свое влияние на железу и вне организма, Эйтель (Eitel, 1934) выступил против того, что нервы железы играют какую-либо роль в регуляции ее функции.

Важное значение для выяснения роли симпатических стимулов в регуляции деятельности щитовидной железы придавали результатам опытов с хроническим раздражением ее нервов. В опытах на кошках, у которых производили сшивание центрального конца правого диафрагмального нерва с периферическим концом правого шейного симпатического нерва, что обеспечивало постоянную стимуляцию последнего, наблюдали спустя некоторое время, необходимое для врастания волокон диафрагмального нерва, явления экспериментального гипертиреоза: возбуждение животных, тахикардию, повышение обмена веществ, расширение зрачка на оперированной стороне и экзофтальм на той же стороне. Удаление щитовидной железы на оперированной стороне у одних животных снимало указанные явления и приводило к снижению обмена, в то время как у других животных симптомы продолжали развиваться и приводили к их гибели (Cannon et al., 1914—1915; Cannon, Fitz, 1915, 1916; Cannon, 1916). Многократно повторенный опыт Кеннона и сотр. у некоторых авторов не дал подобных результатов (Burget, 1917; Marine et al., 1918; и др.). Однако в дальнейшем эти опыты по

сращению диафрагмальных и симпатических нервов были воспроизведены на собаках у нас в Советском Союзе (Дурмишьян и др., 1937; Тонких, 1939, 1952, 1968). Наблюдая таких животных в течение ряда лет, эти исследователи получили в основном те же результаты, что и Кеннон с сотр. Вместе с тем было высказано предположение, что изменение функции щитовидной железы в этих опытах обуславливается не только прямым влиянием на нее нервных импульсов, возникающих во френико-симпатическом анастомозе, но и вовлечением в процесс адеиногипофиза, возбуждаемого центрально-нервным путем (Дурмишьян и др., 1937). Позднее Фридгуд и Кеннон (Friedgood, Cannon, 1940), пересмотрев свои прежние выводы, пришли к такому же заключению.

Поскольку хроническое раздражение симпатических шейных нервов приводило к пучеглазию, расширению зрачков и небольшому повышению обмена веществ и у предварительно тиреоидэктомизированных собак, А. В. Тонких (1939, 1952, 1968) считает, что изменения со стороны глаз у собак с френико-симпатическим анастомозом обусловлены действием прямых симпатических импульсов, а повышение основного обмена — усилением тиреоидной функции, о чем свидетельствовали соответствующие микроскопические изменения в железе. Эти изменения выражали гиперплазию тиреоидной ткани (Моисеев, 1952). Прежнее толкование механизма развития комплекса перечисленных изменений в опытах с френико-симпатическим анастомозом не учитывало того, что шейные симпатические нервы, как отмечалось выше, влияют на все отделы центральной нервной системы, в том числе и на все известные образования гипоталамической области, которая нервнопроводниковым путем возбуждает органы, участвующие в регуляции основного обмена, вызывает секрецию адреналина надпочечниками и изменяет при помощи рилизинг-факторов кринотропные функции адеиногипофиза. В связи с этим, казалось бы, нет оснований утверждать, что усиление функции щитовидной железы в рассматриваемых экспериментах является результатом прямого влияния на этот эндокринный орган симпатических нервов.

Поиски доказательств участия симпатических нервов в регуляции гормонообразования в щитовидной железе и способов этого участия не прекращаются и до настоящего времени. Однако, как и раньше, в одних исследованиях обнаружено стимулирующее, а в других — ингибирующее влияние раздражения симпатических нервов железы или избыточного содержания катехоламинов в организме на тиреоидную функцию (Алешин, Николайчук, 1947; Алешин, 1954, 1966, 1969, 1971, 1973; Демиденко-Грабарь, 1958; Амирагова, 1963, 1964, 1965, 1971; Чупринова, 1964, 1966, 1968; Алешин, Чупринова, 1969; Айвазян, 1972; Askerman, Arons, 1958; Söderberg, 1959; Harrison, 1964; Hays, 1965; Rosenberg, Bastomsky, 1965; Waldstein, 1966; Maayan, Ingbar, 1970; Melander, 1969, 1971; Melander et al., 1974a, b; и др.).

Вместе с тем сейчас (Harrison, 1964), как и прежде (Reith, 1865), считается, что многие симптомы гипертиреозидизма являются следствием гиперреактивности симпатической нервной системы. Наличие у больных гипертиреозом патологических изменений симпатических нервов в щитовидной железе привело к попыткам лечить это заболевание иссечением шейных симпатических стволов (Harrison, 1964). Для подготовки больных к операции и для купирования тиреотоксического криза используются резерпин, гуанетидин и блокаторы адренорецепторов (Harrison, 1964; Waldstein, 1966; Vinik et al., 1968; Ingbar, 1971; Wiswell, 1971; Hausmann, 1972; Lee et al., 1973). В работах последних лет аргументы, свидетельствующие в пользу наличия у симпатических нервов

способности оказывать непосредственное влияние на специфическую функцию щитовидной железы, преобладают количественно над аргументами, подтверждающими противоположное мнение. Более подробно они сводятся к следующему.

Хроматографическое исследование водосодержащих компонентов гидролизатов щитовидных желез кроликов показало, что экстирпация верхних шейных симпатических узлов приводит к увеличению по сравнению с контролем монойодтирозина, дийодтирозина и неорганического йода, а количество трийодтиронина и тироксина остается таким же, как и в контроле. При этом количество белковосвязанного йода в крови симпатэктомированных животных уменьшалось вдвое по сравнению с таковым в крови нормальных кроликов. Поскольку симпатэктомия одновременно усиливает продукцию тиреотропного гормона, предполагается, что увеличение содержания монойодтирозина, дийодтирозина и неорганического йода в тиреоидной ткани является результатом активации тиреотропной функции гипофиза, а для комплексации йодтирозинов в йодтиронины этого гормона недостаточно. Для этого необходим оптимальный уровень симпатической импульсации, при снижении которого этот процесс соединения йодтирозинов в йодтиронины ослабляется. Последнее подтверждается результатами других опытов. Если ослабить продукцию тиреотропного гормона, а следовательно и его влияние на щитовидную железу, действием аминазина, то образование тироксина резко ослабляется, но уровень неорганического йода и йодтирозинов повышается. Такая реакция соответствует эффекту гипофизэктомии. Экстирпация верхних шейных симпатических узлов на этом фоне приводит к еще большему ослаблению образования дийодтиронина и тироксина (Чупринова, 1964, 1966, 1968; Алешин, Чупринова, 1969).

При длительном механическом раздражении верхних шейных симпатических узлов в гомогенатах щитовидных желез наблюдается, несмотря на уменьшение продукции тиреотропного гормона (Алешин, Николаичук, 1947; Демиденко-Грабарь, 1958; Алешин, Вязовская, 1959; Чупринова, 1968), отчетливое повышение поглощения йода тиреоидной тканью, увеличение не только монойодтирозина и дийодтирозина в железе, но и тироксина с одновременным снижением содержания неорганического йода в органе и повышением белковосвязанного йода в крови, что свидетельствует об активации всех этапов гормонопоэза и процесса выведения тиреоидных гормонов в кровяное русло. Высота клеток тиреоидного эпителия при этом увеличивается (Алешин, 1954; Алешин, Ус, 1964; Чупринова, 1966, 1968; Алешин, Чупринова, 1967, 1969; Jino Shiro, 1959; Shizume, Okinaka, 1964; и др.). На фоне действия аминазина, ослабляющего образование тироксина, хроническое раздражение верхнего шейного симпатического узла стимулирует биосинтез этого гормона и, кроме того, в гидролизатах щитовидной железы появляется трийодтиронин, а содержание монойодтирозина, дийодтирозина и неорганического йода снижается до нормы (Чупринова, 1966; Алешин, Чупринова, 1969). Исследование щитовидной железы при односторонней цервикальной симпатэктомии не выявило разницы в интенсивности поглощения радиоактивного йода левой и правой долями железы, однако на хроматограммах некая разница выявляется вполне отчетливо и выражается в том, что полосы йодтирозинов оказываются значительно меньшими на десимпатизированной стороне, чем на интактной (Айвазян, 1972).

У мышей, которым для угнетения тиреотропной функции гипофиза вводили тироксин, одностороннее электрическое раздражение шейного симпатического нерва вызывало стимуляцию секреции тиреоидного гор-

мона, что выражалось в усилении продукции тиреоглобулина и последующего выделения тиреорадиойода в кровь (рис. 19) (Melander, 1969, 1970, 1971; Melander et al., 1972, 1974a, b). Важным доказательством того, что усиление функциональной активности щитовидной железы было в данном случае обусловлено непосредственным влиянием симпатического нерва на ее паренхиму, явилось то, что усиление секреции тиреоидных гормонов происходило из той доли железы, которая снабжалась стимулируемым нервом (Melander et al., 1974a, b). Этот эффект симпатической стимуляции может расцениваться как результат

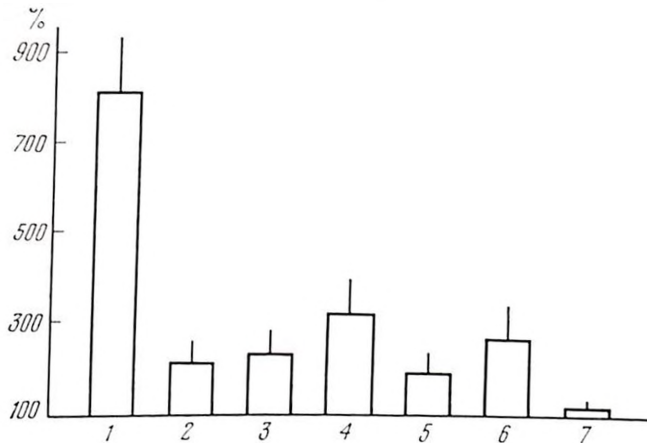


Рис. 19. Уровень (в %) радиоактивного ^{125}J в крови получавших тироксин мышей после «одно-сторонней» электрической стимуляции верхнего шейного симпатического ганглия (1) или после однократного внутривенного введения 0,05 мкг/животное L-норадреналина (2); 0,05 мкг/животное L-адреналина (3); 0,1 мкг/животное L-изопроterenола (4); 2,0 мкг/животное допамина (5); 1,0 мкг/животное 5-гидрокситриптамина (6) или 0,9%-ного раствора NaCl (7). Образцы крови (100 мкл) брали до, немедленно и через 2 ч после внутривенного введения ^{125}J (Melander et al., 1974a, b)

выделения норадреналина из синапсов в ткань щитовидной железы (Melander et al., 1972, 1974a, b). С другой стороны, верхняя шейная симпатэктомия, не изменяя уровня биосинтеза тиреотропного гормона, вызывала быстро переходящее снижение содержания тиреоидных гормонов в крови, что связывается с ослаблением секреторной деятельности железы (Melander et al., 1974a, b).

Функция щитовидной железы при смешанной денервации. Денервация щитовидной железы у собак путем иссечения всех видимых нервных волокон, подходящих к органу, снятие с сосудов адвентиция с последующей обработкой их 5%-ным раствором карболовой кислоты не отражалось на уровне поглощения тиреоидной тканью радиойода и выведения ею меченого гормона. При предъявлении же к функции денервированных щитовидных желез повышенных требований они реагировали не так, как нормальные железы: под влиянием безусловного раздражителя (электрический ток) и выработанных на базе электрического подкрепления оборонительных условных рефлексов секреция тиреоидных гормонов как у интактных животных, так и у животных с денервированными железами усиливалась, однако во втором случае она была более высокой и более продолжительной. Под влиянием тормозного условного раздражителя, так же как и в условиях перенапряжения разд-

ражительного процесса, секреция тиреоидных гормонов у собак с интактной железой подавляется. После денервации тиреоидная ткань утрачивает способность адекватно реагировать на импульсы, исходящие из коры головного мозга. В противоположность интактной железе, которая под влиянием тормозных рефлексов или при переаппортации раздражительного процесса перестает выводить гормоны в кровь, денервированная железа в тех же условиях не способна затормозить секрецию, вследствие чего выделение гормонов в кровь длительное время не прекращается (Амирагова, 1963, 1964, 1965, 1971).

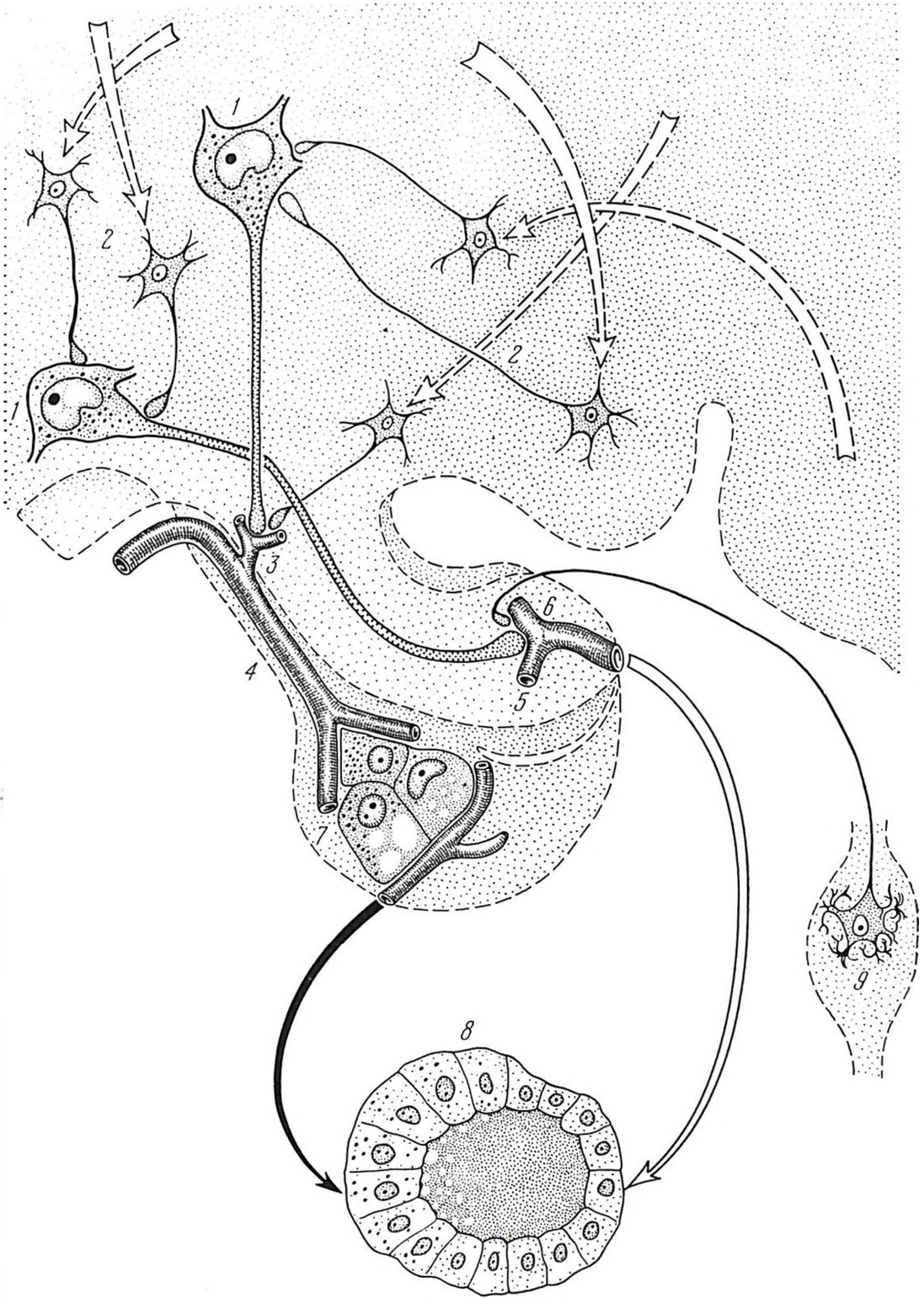
Вместе с тем гипофизэктомия, а также удаление одного надпочечника с денервацией другого не прерывали реакции щитовидной железы с сохраненной иннервацией на условные оборонительные стимулы; если же обе операции проводили одновременно, то передача корковых влияний на щитовидную железу блокировалась, несмотря на целостность иннервации железы. На этом основании делается заключение, что передача влияний коры головного мозга на щитовидную железу осуществляется двумя гуморальными путями: через стимуляцию выделения ТТГ и секреции адреналина надпочечниками. Эфферентные же нервы щитовидной железы, являясь, по мнению М. Г. Амираговой (1963, 1964, 1965, 1971) вазомоторными, участвуют в формировании ее адаптационных реакций, чем обеспечивают приспособление функции этого органа к постоянно меняющимся условиям внутренней и внешней среды организма. Денервация, как и экстирпация щитовидной железы у кроликов, способствует снижению потребления кислорода в условиях гипероксии при обычном и повышенном давлении атмосферы и более длительному сохранению теплопродукции на исходном уровне. Введение же экстракта щитовидной железы или тироксина значительно усиливает токсичность кислорода, которая проявляется вначале в интенсивном повышении теплопродукции с дальнейшим резким ее падением и с развитием прогрессирующей гипотермии (Антонов, 1971).

Механизмы прямых нервных влияний на щитовидную железу. До сих пор остается не вполне ясным и нуждается в дальнейшей разработке вопрос о том, являются ли нервы щитовидной железы вазомоторными и трофическими или они обладают и способностью непосредственно регулировать секреторный процесс. Из приведенных данных видно, что полная денервация щитовидной железы, достигаемая пересадкой ее в другое место тела или эксплантацией в виде тканевых и даже клеточных культур, не препятствует временному проявлению типической ее функции и реакции на ТТГ. В относительно нормальных условиях существования и жизнедеятельности организма воздействия, прилагаемые к вегетативным нервам железы, вызывают ряд изменений ее структуры и функциональной активности. Однако эти эффекты могут

Рис. 20. Предполагаемые взаимоотношения нейросекреторных клеток (1) «крупноклеточных» ядер гипоталамуса с его мелкоклеточными ядрами (2) и верхним шейным симпатическим узлом (3), а также предполагаемые пути влияния нейрогормонов, содержащихся в гомориположительном нейросекрете, на функциональную активность щитовидной железы (4) в условиях реакции напряжения (Поленов, 1968)

Трансаденогипофизарный путь (стимулирующий эффект — черная стрелка): срединное возвышение (3) — портальные вены (4) — клетки, вырабатывающие тиреотропный гормон (7) — щитовидная железа. Парааденогипофизарный путь (тормозящий эффект — белая стрелка): глянчатая

задняя часть нейрогипофиза (5) — сосуды общей циркуляции (6) — щитовидная железа. Предполагаемые влияния на гипоталамус (в частности, на его мелкоклеточные ядра) со стороны нервных центров различных отделов головного мозга обозначены прерывистыми стрелками



быть отнесены за счет одновременного влияния на тиреоидную ткань измененной концентрации ТТГ, а также паранефизарного действия нейросекреторных продуктов гипоталамуса (рис. 5, 20), так как верхние шейные ганглии, являющиеся основным источником симпатической иннервации щитовидной железы, иннервируют гипофиз, а по некоторым данным, и гипоталамус (рис. 4, 6, 12, 20). Следует иметь в виду, что эти тканевые структуры могут вовлекаться в реакцию при помощи афферентных волокон, входящих в состав шейных симпатических нервов. Некоторые авторы твердо придерживаются взгляда о прямой нервной регуляции секреторного процесса щитовидной железы (Алешин, 1954, 1959, 1966, 1969, 1971, 1973; Агарков, Носов, 1963; Курцин, 1963; Melander et al., 1972, 1974a, b; и др.).

Б. В. Алешин (1954, 1964a, б; 1966, 1971, 1973) считает, что факты, которые дали повод возражать против возможности прямого секреторного действия нервных импульсов, поступающих в щитовидную железу, непротиворечивы по своей доказательности, так как получены в экспериментах, проводившихся в условиях целостного организма. В этих условиях исключение или раздражение собственных нервов железы оказывают не только прямое (нервное), но и окольное (гуморальное) влияние на тиреоидную паренхиму. Последнее по своей силе и значимости превосходит влияние избытка или недостатка нервных импульсов и потому модифицирует, маскирует и даже нейтрализует их эффекты. Отсутствие заметных сдвигов в функции и реактивности щитовидной железы в связи с раздражением или экстирпацией верхних шейных симпатических узлов автор объясняет тем, что прямые нервные и гуморальные воздействия вызывают противоположно направленные сдвиги функциональной активности аденогипофиза и тиреоидной ткани. А так как усиление симпатической импульсации, возбуждая щитовидную железу, угнетает продукцию тиреотропного гормона, то оба эффекта, будучи противоположными по значению, взаимно компенсируются, в результате чего функция щитовидной железы не испытывает заметных изменений. Подобным образом объясняется и отсутствие изменений функции тиреоидной ткани при цервикальной симпатэктоми, которая должна одновременно ослаблять гормонорез в щитовидной железе и усиливать биосинтез и выделение тиреотропного гормона.

Подтверждение этих выводов усматривается в том, что на фоне действия аминазина, приводящего к торможению биосинтеза тиреотропина аденогипофизом, уменьшению поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, понижению уровня протенисвязанного йода в крови и ослаблению комплексации йодтирозинов в йодтиронины, цервикальная симпатэктомия вызывает еще большее уменьшение показателей функциональной активности тиреоидной ткани, а длительное раздражение верхних шейных симпатических узлов сопровождается возрастанием величин этих же показателей. В одном из исследований усиление образования йодтиронинов, в частности трийодтиронина, под влиянием раздражения верхних шейных симпатических узлов наблюдалось даже в условиях неблокированной тиреотропной функции гипофиза (Алешин, Ус, 1964; Чупринова, 1964; 1966; Алешин, Чупринова, 1967, 1969; Айвазян, 1972). Эти факты, а также то, что односторонняя цервикальная симпатэктомия приводит к асимметричным изменениям электронно-микроскопической картины и функции тиреоидной ткани, являются, по мнению Б. В. Алешина, достаточным основанием для заключения, что симпатические нервы обладают способностью вызывать не только вазомоторные, но и трофические и секреторные эффекты щитовидной железы.

Меландер и сопр. (Melander et al., 1974a, b) также придерживаются той точки зрения, что усиление функциональной активности щитовидной железы при стимуляции симпатического шейного нерва определяется прямым действием выделяемого симпатическими окончаниями норадреналина не только на сосуды железы, но и на фолликулярные клетки. При этом предполагается, что значительные изменения секреции тиреоидного гормона происходят при необычном возбуждении симпатических нервов, тогда как тонические симпатические влияния на этот процесс проявляются слабо.

Эта точка зрения основывается прежде всего на том, что в условиях торможения тиреотропной функции гипофиза у мышей односторонняя стимуляция шейного симпатического нерва и однократное введение животным норадреналина, адреналина, изопротеренола, дофамина или 5-гидрокситриптамина усиливали секрецию тиреоидных гормонов (см. рис. 19), тогда как шейная симпатэктомия при нормальном уровне секреции ТТГ приводила к умеренному и быстро проходящему снижению содержания тиреоидных гормонов в крови (Melander, 1969, 1970, 1971; Ericson et al., 1970, 1972; Melander et al., 1972, 1974a, b). При этом обращается внимание на то, что норадреналин и другие амины стимулируют включение йода и усиливают синтез тиреоидных гормонов в изолированных тиреоидных клетках животных (Maayan, Ingbar, 1968, 1970; Melander et al., 1973), а также повышают эндоцитоз гормона при инкубации с ним человеческой щитовидной железы (Melander et al., 1974a, b).

Подтверждение существования непосредственного влияния симпатической нервной системы на секрецию тиреоидного гормона усматривается также в том, что эмоциональный или какой-либо другой стресс может привести к развитию гипертиреозидизма у лиц с предрасположением к этому заболеванию (Lidz, Cohn, 1971; Wegner, 1971). При этом триггерный эффект осуществляется возбуждением симпатической нервной системы, а генетическая особенность ткани обуславливает появление заболевания. С повышением симпатической стимуляции щитовидной железы связывается переход гипертиреозидного состояния в тиреотоксический криз, поскольку антиадренэргические препараты оказываются эффективными при лечении этого криза и гипертиреозидизма средней тяжести (Harrison, 1964; Waldstein, 1966; Vinik et al., 1968; Ingbar, 1971; Wiswell, 1971; Hausmann, 1972; Lee et al., 1973).

Снижение тонуса симпатической нервной системы и вследствие этого прямой симпатической стимуляции фолликулярного эпителия и сосудов железы после применения антиадренэргических препаратов, по-видимому, не единственная причина смягчения симптомов гипертиреозидизма. Ослабление гипертиреозидизма, возможно, является следствием одновременного изменения под влиянием антиадренэргических веществ метаболизма и конечного действия тиреоидного гормона (Harrison, 1964; Gray, 1966; Waldstein, 1966; Vinik et al., 1968; Dillon et al., 1970; Ingbar, 1971; Wiswell, 1971; Hausmann, 1972; Lee et al., 1973).

Меландер и сопр. (Melander et al., 1974a, b) называют ряд причин противоречивости данных о реакции щитовидной железы на раздражение шейных симпатических нервов. Поскольку активация симпатико-адреналовой системы усиливает обмен тиреоидного гормона на периферии (Botkin, Insen, 1952; Ackerman, Arons, 1958; Harrison, 1964; Galton, 1965; Hays, 1965; Rosenberg, Bastomsky, 1965; Hillier, 1968; Gregerman, 1971), усиление секреции тиреоидных гормонов под влиянием симпатико-адреналовой активации (Ackerman, Arons, 1958; Melander, 1969, 1970,

1971; Ericson et al., 1970) может не найти своего отражения в содержании гормона в плазме крови. Симпатическая стимуляция, оказывая влияние на секрецию тиреотропного гормона, одновременно может изменить скорость кровотока в щитовидной железе и тем самым оказать влияние на количество поступающего от нее тиреоидного гормона (Söderberg, 1958, 1959; Haggison, 1964; Ahn et al., 1969; Melander, 1971; Melander, Sundler, 1972a, b). При анализе механизмов влияния катехоламинов и тиреотропина необходимо учитывать тот факт, что в зависимости от времени действия этих веществ и функционального состояния щитовидной железы, предшествовавшего этому действию, они могут вызывать как синэргические, так и антагонистические эффекты со стороны секреторной функции органа (Melander, Sundler, 1972a, b).

Другая группа вполне убедительных фактов в большей степени свидетельствует в пользу того, что основным посредником между центральной нервной системой и щитовидной железой является ТТГ и что вегетативные нервы железы не несут секреторных стимулов (Амирагова, 1964, 1971; Гелльгорн, 1948; Haggis, 1948a, b, 1956; Bennett, Gordman, 1951; Gellhorn, 1953; Brown-Grant et al., 1954; Söderberg, 1958; и др.), а осуществляют главным образом трофическую функцию, обеспечивая тем самым в каждом конкретном случае необходимую для организма реакцию тиреоидной паренхимы на ТТГ и другие гуморальные раздражители (Амирагова, 1971). Однако решение вопроса о трофической функции собственных нервов щитовидной железы осложняется рядом обстоятельств. Одно из них состоит в том, что при воздействии на верхний шейный симпатический ганглий, как и на блуждающий нерв с его узлами, к чисто нервным трофическим влияниям присоединяется трофическое влияние на тиреоидную паренхиму ТТГ, продукция которого при этом, по понятным причинам, также может изменяться.

Двусторонняя экстирпация верхних шейных симпатических узлов, как уже отмечалось, заметно ускоряет регенерацию щитовидной железы и увеличивает объем ее пролиферации, несмотря на то что продукция ТТГ в данных условиях увеличивается в значительно меньшей степени, чем во время регенерации железы при интактной иннервации. При раздражении же симпатических ганглиев регенерация тиреоидной ткани ослабляется с одновременным угнетением тиреотропной функции гипофиза (Алешин и др., 1959; Демиденко-Грабарь, 1959; Демиденко, 1961; Алешин, 1961). В обоих этих случаях механизмы реакций паренхимы щитовидной железы можно было бы свести к изменению ее чувствительности к ТТГ. Однако прямые определения показали, что действие ТТГ на тиреоидную паренхиму *in vitro* усиливается, если щитовидная железа предварительно испытывала длительное раздражение подходящих к ней симпатических нервов, и заметно ослабляется, если изолированная щитовидная железа предварительно в условиях *in situ*, испытывала дефицит нервных влияний в связи с десимпатизацией (Алешин, 1971; Алешин и др., 1961). Под влиянием адреналина чувствительность щитовидной железы к ТТГ также повышается (Földes et al., 1964).

Вместе с тем следует иметь в виду, что механизмы формирования обнаруженных *in vitro* изменений реактивности щитовидной железы в условиях *in situ* помимо прямых нервнотрофических влияний могут включать и окольные влияния посредством того же ТТГ и нейросекреторных продуктов гипоталамуса (рис. 5, 20). О возможности участия нейросекрета в формировании реактивности щитовидной железы при раздражении или экстирпации верхних шейных симпатических узлов

можно говорить в связи с тем, что эти воздействия на симпатические нервы вызывают одновременно значительные изменения функциональной активности гипоталамо-нейрогипофизарной системы и аденогипофизотропной зоны гипоталамуса (см. главы 1 и 2 и рис. 4, 6, 9, 10, 12, 20) и что продукты биосинтеза передней части гипоталамуса могут оказывать влияние на периферические железы внутренней секреции пара-аденогипофизарным путем (рис. 5, 20) (Поленов, 1968; Алешин, 1971; и др.). Исходя из этого, можно полагать, что наблюдающиеся при раздражении или удалении верхних шейных симпатических ганглиев ускорение и усиление регенерации тиреоидной паренхимы либо изменение ее функции связаны и с непосредственным влиянием избытка или недостатка нейросекрета, а не только с изменением трофического состояния ткани щитовидной железы и ее чувствительности к ТТГ.

Измененная чувствительность щитовидной железы к тиреотропину, как одна из возможных причин нарушений структуры и функции тиреоидной ткани при избытке или дефиците прямых нервных влияний на железу, давно привлекала к себе внимание исследователей. Однако полученные данные весьма противоречивы. Сообщается, что реакция щитовидной железы на адреналин, норадреналин и ТТГ при смешанной денервации не отличается от реакции интактной железы, и высказывается мнение, что щитовидная железа не относится к структурам, чувствительность которых к физиологически активным веществам повышается после денервации (Амирагова, 1971). Однако с таким выводом трудно согласиться. То, что при грубых, легко обнаруживаемых гистологическими и биохимическими методами нарушениях в щитовидной железе после денервации сдвиги ее реактивности к тиреотропину не всегда проявляются, связано, по-видимому, с включением в условиях целостного организма ряда регуляторных механизмов, нейтрализующих реакции железы с измененной чувствительностью к ТТГ. Правда, щитовидная железа, и даже ее однослойная культура, реагирует на тиреотропин и в условиях *in vitro* (Pavlovic-Houngas, 1964; Kalderon, Wittner, 1967; и др.). Однако, как уже отмечалось, действие ТТГ на культивируемую железу в значительной степени зависело от того, испытывала ли она перед культивированием в условиях целостного организма дефицит или избыток нервных влияний (Алешин, 1971).

Зундер-Плассманом (Sunder-Plassmann, 1935) установлено, что для обнаружения действия ТТГ на пересаженную железу требуются значительно большие дозы гормона по сравнению с дозами, изменяющими функцию тиреоидной ткани в нормальных условиях. Им показано также, что щитовидная железа морской свинки не реагировала на введение тиреотропина после новокаинизации вступающих в нее нервных волокон.

Значительные изменения реактивности щитовидной железы проявляются и при селективном нарушении ее иннервации. Сильно модифицирует действие ТТГ на тиреоидную ткань атропин. В этом случае не полностью исчезает коллоид, появляются выраженные «кольцевые вакуоли», увеличиваются клетки фолликулов. Действие ТТГ на щитовидную железу ослаблялось или даже прекращалось у кроликов, если им вводили эрготамин-гинерген. Однако чувствительность железы к тиреотропину восстанавливалась у этих животных, если им вводили адреналин. Вместе с тем сам по себе адреналин приводил к тому, что ТТГ вызывал у кроликов ненормальную секрецию железы, застой секрета и сгущение коллоида (Sunder-Plassmann, 1935). Фридгуд и Кеннон (Friedgood, Саппол, 1940) отметили, что адреналин и пилокарпин значительно усиливали действие тиреотропина у морских свинок на основной

обмен, а у амфибий — на превращение их личиночных форм во взрослые.

После перерезки шейных симпатических нервов и удаления верхних шейных ганглиев щитовидная железа кроликов хотя и реагировала на тиреотропин, но лишь на большие его дозы (Titel, 1934, 1936; Pieper, 1934; Eger, Titze, 1943; Lowe et al., 1945). На чувствительность тиреоидной ткани к тиреотропину влияет полнота десимпатизации, если остается интактным хотя бы один шейный симпатический узел, то реакция на тиреотропин не меняется (Krauer, 1933), в то время как тотальная резекция всего симпатического ствола почти полностью прекращает реакцию железы на тиреотропин (Agon, Dobrzaniecki, 1930). У тридцатидневных мышей, субтотально десимпатизированных введением им в первые 5 дней жизни антител к фактору роста нервной ткани, щитовидная железа не теряла способности реагировать на ТТГ, однако эта реакция отличалась от реакции щитовидной железы контрольных животных. Хотя в условиях десимпатизации наблюдалось увеличение высоты фолликулярного эпителия и уменьшение диаметра фолликулов на введение тиреотропина, количество коллоидных капель было меньше, чем в контроле. В цитоплазме фолликулярных клеток они практически отсутствовали (Миловидова, 1974). Электронно-микроскопически в этом исследовании обнаружено усиление под влиянием ТТГ ряда наступающих в результате иммуносимпатэктомии деструктивных изменений в щитовидной железе. Резко расширяются при этом цистерны эндоплазматического ретикулума, в ряде случаев включающие нитевидные ламеллярные структуры. В парафолликулярных клетках появляются различной величины полости, хотя некоторые из этих клеток не претерпевают никаких изменений.

Такое повреждающее действие избытка поступающего в организм извне тиреотропина на клетки щитовидной железы, хронически испытывающей дефицит симпатических влияний, судя по выводам упомянутых выше работ, не связано с усилением чувствительности фолликулярных клеток к гормону. В основе его механизма лежит, по-видимому, перенапряжение под влиянием избытка тиреотропина метаболических процессов в тиреоидной клетке с недостаточным адаптационно-трофическим обеспечением, преобладание процессов катаболизма над восстановительными процессами, приводящее в итоге к дистрофии клеток и их гибели. Вполне возможно, что подобный механизм лежит в основе развития дистрофических изменений клеток щитовидной железы в условиях повреждения шейных симпатических нервов, поскольку последнее приводит наряду с ослаблением чувствительности щитовидной железы к тиреотропину и к усилению тиреотропной функции гипофиза (Алешин, 1971). В таком случае можно было бы считать, что не дефицит симпатических влияний, а избыток тиреотропина является причиной дистрофических изменений в щитовидной железе. Недостаток же симпатических стимулов создает условия для дистрофического действия тиреотропина, которые выражаются в преобладании расходования энергетического и пластического материала клетки над его пополнением.

Насколько соответствует это предположение действительности, можно было бы судить по результатам эксперимента, в котором одновременно с десимпатизацией щитовидной железы и адепогипофиза была бы дозированно ослаблена тиреотропная функция последнего. Во всяком случае, в нормальных условиях с интактным шейным отделом симпатической цепочки избыток тиреотропина не имеет таких последствий для щитовидной железы, как при ее десимпатизации. Результаты такого

эксперимента, но только при изучении функции щитовидной железы были приведены выше. Ослабление продукции тиреотропина введенным животным аминазином резко ослабляло образование тироксина. Еще больше оно снижалось при экстирпации верхних шейных симпатических узлов (Чупринова, 1968; Алешин, Чупринова, 1969). Такая реакция соответствует эффекту гипофизэктомии, который всегда проявляется в определенных структурных изменениях типа дистрофий. Эти структурные изменения должны отличаться от тех, которые развиваются в опытах с десимпатизацией, но без введения животным аминазина, если принять, что при удалении верхних шейных симпатических узлов угнетается и секреция тиреотропина. Однако, по мнению Б. В. Алешина (1971), такая операция должна была бы непосредственно усиливать тиреотропную функцию гипофиза и тем самым вызывать не атрофические изменения тиреоидной ткани, которые соответствуют эффекту гипофизэктомии, а дегенеративные, соответствующие эффекту десимпатизации. Эффект же десимпатизации, как уже отмечалось, в первые дни проявляется в некотором увеличении высоты фолликулярного эпителия и разжижении коллоида, а в более поздние сроки — в гипотрофии железы (Монсеев, 1952; Айвазян, 1972; Florentin et al., 1937; Tanai, 1938; Simionescu, 1954; и др.).

В настоящее время не представляется возможным ответить на вопрос о том, какой конкретно из описанных выше гистологических, гистохимических, цитологических и метаболических сдвигов, возникающих в тиреоидной ткани после повреждения ее нервного аппарата, участвует в формировании измененной чувствительности железы к ТТГ и другим физиологически активным веществам. Судя по данным о нарушении синтеза гормонов щитовидной железы при денервации или раздражении ее нервов, избыток или недостаток нервных импульсов, по-видимому, оказывают влияние непосредственно на чувствительность к тиреотропину тех звеньев метаболизма, которые прямо определяют гормонопоэз.

Тиреоидный гормонопоэз связан с общим обменом веществ щитовидной железы. Отдельные реакции гормонообразования: перенос йода из крови в железу, синтез тиреоглобулина, выработка и секреция тиреоидных гормонов — неразрывно связаны с доставкой и превращением энергетических и пластических субстратов, с аэробным окислительным процессом. Ряд таких звеньев общего обмена, например обмен фосфора (избирательное поглощение фосфолипидами щитовидной железы ^{32}P), контролируется ТТГ (Morton, Schwartz, 1953). По-видимому, нарушение иннервации может изменить чувствительность к тиреотропину и таких неспецифических звеньев общего обмена веществ в железе.

При смешанной денервации щитовидной железы наблюдается значительное нарушение белкового метаболизма в тиреоидной ткани. Наряду с усилением интенсивности автолиза и повышением активности ферментов аминокислотного обмена в железе повышается скорость включения в ткань меченого метионина. Восстановление иннервации железы сопровождается нормализацией белкового обмена (Амирагова, 1971; Амирагова и др., 1967; Амирагова, Погосова, 1967). Субтотальная десимпатизация мышей путем введения им в первые 5 дней жизни антител к фактору роста нервной ткани приводит к снижению содержания ДНК в ядрах фолликулярных клеток щитовидной железы (Харчевникова, Сергеева, 1974). Приведенные данные, а также предположение, что рецепция тиреотропина клетками органа осуществляется при помощи веществ белковой природы, позволяют думать, что изменение чувствительности к тиреотропину щитовидной железы при повреждении ее иннервации может явиться следствием нарушения специфического свя-

звания этого гормона и переноса вызываемого им стимула внутри фолликулярной клетки.

Наконец, избыточная или недостаточная нервная стимуляция щитовидной железы может оказать влияние на чувствительность к ТТГ и другим физиологически активным веществам приспособлений, определяющих выделение тиреоидных гормонов в кровь (расщепление тиреоглобулина в коллоиде и интрацеллюлярно, проникновение гормонов в ток крови или лимфы).

Изменение обмена веществ в щитовидной железе и четко проявляющиеся при электронно-микроскопических исследованиях нарушения структуры тиреоидного эпителия после тех или иных воздействий на собственные нервы органа являются результатом не только окольного нейро-гуморального, но и непосредственно нервного влияния. Это подтверждается возникновением асимметричных цитологических и физико-химических изменений в щитовидной железе при односторонней денервации органа (Амирагова, 1971; Айвазян, 1972), а также при хроническом раздражении одного из седалищных нервов, когда в разной степени изменялись вес левой и правой долей железы и содержание в них РНК, ДНК, свободных радикалов, аскорбиновой кислоты и других веществ, отражающих сдвиги неспецифического метаболизма в тиреоидной ткани (Ажипа, 1961, 1970) (рис. 21, 22).

Анализ приведенного выше экспериментального материала вскрывает одну особенность трофического влияния вегетативных нервов на тиреоидную паренхиму. Она заключается в том, что те же самые воздействия на нервы железы, которые усиливают пролиферацию тиреоидной ткани, т. е. вызывают положительные трофические эффекты, обеспечивающие размножение и рост эпителиальных клеток, одновременно ослабляют функциональную активность последних, а воздействия, тормозящие пролиферацию и усиливающие дифференцировку тиреоидного эпителия, активируют функцию его клеток. Тем самым проявляется своеобразная диссоциация нервнотрофических влияний, часть из которых специализируется на регуляции метаболизма веществ, обеспечивающего размножение и рост тиреоидного эпителия, а вторая часть — на поддержании определенного уровня функциональной готовности клеток и скорости восстановления их исходного физико-химического состояния. Эту диссоциацию можно было бы объяснить проявлением смены значений нервнотрофических влияний во времени в процессе размножения, роста и дифференцировки тиреоидного эпителия, если бы не тот факт, что к повышенной продукции тиреоидных гормонов при тиреотоксикозе часто присоединяется усиленная пролиферация тиреоидной паренхимы, а при зубной болезни усиленная пролиферация иногда сопровождается повышенным гормонопозом.

Хотя принадлежность большинства нервных волокон щитовидной железы к ее кровеносным сосудам никем не оспаривается и даже существует мнение, что единственными симпатическими нервами органа являются сосудодвигательные волокна (Говырин, Леонтьева, 1971)¹, до сих пор отсутствует четкое представление о том, какую роль в регуляции функции щитовидной железы играют изменения интраорганного кровообращения, развивающиеся в результате тех или иных воздействий на собственные нервы железы. В свое время высказывалось мнение, что изменение тонуса сосудов в органе и скорости кровотока является основным механизмом, посредством которого нервы железы осуществляют свой контроль за ее специфической функцией (Пенде, 1937;

¹ Это мнение не разделяется другими авторами (Melander et al., 1974a, b).

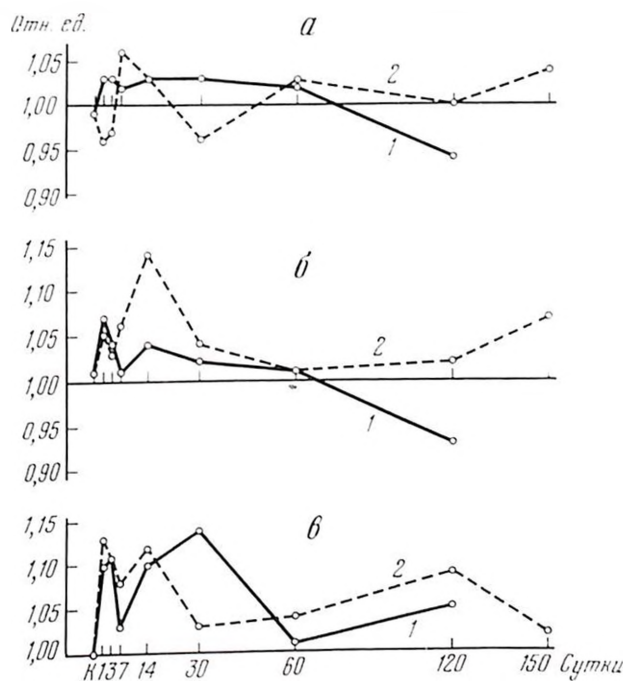


Рис. 21. Отношение концентрации РНК (а), ДНК (б) и веса (в) левой доли щитовидной железы соответственно к концентрации РНК, ДНК и весу правой доли железы кроликов в различные сроки хронического «одностороннего» раздражения нервной системы

1 — перерезка левого седалищного нерва и введение в его проксимальный отрезок 2%-ного раствора формалина; 2 — аллергическое воспаление левого седалищного нерва;
 К — контроль;
 1 — 150—сутки после повреждения нерва

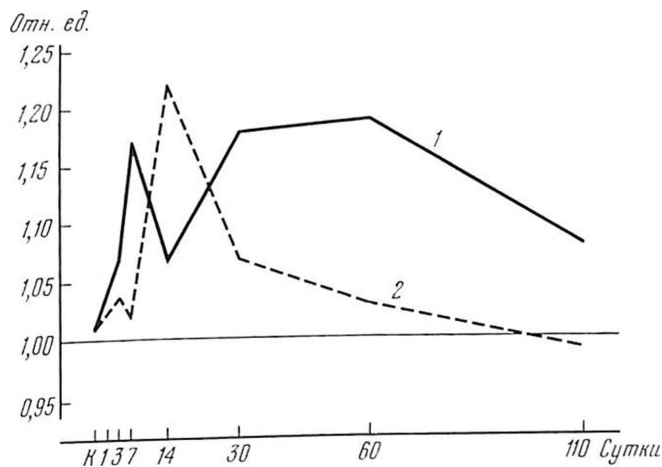


Рис. 22. Отношение концентрации свободных радикалов (неспаренных электронов, метод электронного парамагнитного резонанса) в левой доле щитовидной железы к их концентрации в правой доле железы кроликов в различные сроки хронического «одностороннего» раздражения нервной системы

1 — перерезка левого седалищного нерва и введение в его проксимальный отрезок 2%-ного раствора формалина; 2 — аллергическое воспаление левого седалищного нерва;
 К — контроль;
 1 — 110—сутки после повреждения нерва

Sunder-Plassmann, 1935; и др.). Однако вопрос о том, каким образом изменение скорости кровотока в пределах физиологических ее колебаний может усилить или ослабить секрецию тиреоидных гормонов, остается неясным.

Другие исследователи считают, что стимуляция симпатического нерва или повышенная концентрация катехоламинов в крови оказывают активирующее влияние на функцию тиреоидной ткани не только путем изменения кровообращения, но и посредством прямого действия на клетки фолликулярного эпителия (Mowbray, Peart, 1960; Harrison, 1964; Rosenberg, Bastomsky, 1965; Waldstein, 1966; Ahn et al., 1969; Melander, 1970, 1971; Ericson et al., 1970). Более того, высказывается мнение, что скорость кровотока в железе не влияет прямо на биосинтез гормонов, но их продукция может увеличиться за счет усиления притока ТТГ к железу, а секреция — в связи с повышенным вымыванием их из железы в кровь (Söderberg, 1958, 1959; Ahn et al., 1969; Melander, Sundler, 1972a, b). В таком объяснении нет ничего невероятного, так как в нем учитываются проявления обычной функции кровеносных сосудов — доставлять к тканям необходимые вещества и уносить из нее отработанные вещества и продукты специфического синтеза.

Б. В. Алешин (1971, 1973), приписывая симпатическим нервам щитовидной железы способность оказывать прямое влияние на ее секреторную деятельность, признает их трофическую и сосудодвигательную функцию, но не обсуждает значение этой функции для механизмов регуляции гормонопояса в тиреоидной ткани. В других работах секреторная функция нервов щитовидной железы отрицается и им отводится лишь роль регулятора трофического состояния органа и интраорганного кровообращения, значение которого для жизнедеятельности тиреоидной ткани также остается без обсуждения. Вместе с тем, согласно широко распространенному в настоящее время взгляду на механизмы нервнопроводникового обеспечения трофики тканей, оно осуществляется не только посредством прямых контактов паренхиматозных клеток с нервными волокнами, которые в большом количестве обнаружены в щитовидной железе, но и путем первичного изменения тонуса сосудов и кровотока, обеспечивающего непрерывное поступление необходимых для питания тканей веществ и своевременное удаление из них промежуточных и конечных продуктов метаболизма, могущих при превышении их концентрации вызвать паранекротические сдвиги и альтерацию клеток.

Нарушение притока крови или проницаемости капилляров, т. е. одного из механизмов осуществления трофического влияния нервов на ткани, может существенно отразиться на конечном нервнотрофическом эффекте. Об этом свидетельствуют данные, что смешанная и селективная денервация щитовидной железы приводит к расширению сосудов органа, снижению кровотока в нем, повреждению адвентиция, мышечного слоя и эндотелия кровеносных сосудов, повышению проницаемости капилляров, выходу в ткань железы форменных элементов крови (Зеленин, 1957, 1958; Миловидова, 1971, 1974; Волкова, 1973; и др.). Зундер-Плассман (Sunder-Plassmann, 1935), А. В. Зеленин (1957, 1958) и другие считают, что изменения, развивающиеся в паренхиме и строме щитовидной железы после ее денервации, возникают вторично, как следствие первичного нарушения интраорганного кровообращения.

В других исследованиях показано, что перевязка даже одной крапильной щитовидной артерии (после чего в результате компенсаторной реакции анастомозов особые изменения в интраорганном кровообращении отсутствуют) приводит к дистрофическим и функциональным

изменениям в тиреоидной ткани. Наблюдается расширение внутреннего диаметра отдельных фолликулов, уплощение их эпителиальных клеток, снижение содержания РНК в таких клетках, уплотнение коллоида фолликулов, угнетение поглощающей способности щитовидной железы и уменьшение в ней количества белковосвязанного йода. Перевязка обеих краинальных щитовидных артерий влечет за собой более выраженные деструктивные и функциональные сдвиги в железе, несмотря на то что кровоснабжение железы также в значительной степени компенсируется. Интенсивность этих изменений вначале нарастает, но вскоре наступает постепенное восстановление структуры и функции тиреоидной ткани. При этом наблюдаются корреляции между нормализацией внутриорганичного кровообращения и восстановлением структуры и функции щитовидной железы (Клинич, 1964; Мирадылов, 1968), хотя в некоторых исследованиях восстановление функции органа опережало соответствующие морфологические преобразования в сосудах-коллатералах (Хананаев, 1959; Мельман, 1962; и др.).

Перевязка сосудов щитовидной железы влечет за собой не только нарушение кровоснабжения органа. При этом происходит и частичное нарушение поступления к нему нервных импульсов, так как вместе с перевязкой сосудов передавливаются нервы железы, проникающие в нее вместе с этими сосудами. Следовательно, нарушения в железе, наблюдающиеся в результате подобных воздействий, могут явиться следствием не только ишемии органа, но и дефицита нервнотрофических влияний.

В связи с изложенными данными и в соответствии с современными представлениями о путях осуществления трофической функции нервной системы можно полагать, что симпатические нервы щитовидной железы поддерживают ее трофическое состояние несколькими способами. Один из них сводится к регуляции тонуса сосудов и скорости тока крови, что определяет доставку к тиреоидной ткани питательных веществ, необходимых для неспецифического метаболизма, а также веществ — предшественников тиреоидных гормонов и специфического стимулятора гормонопоэза в железе — тиреотропина. Второй способ выражается в прямом влиянии нервов на физико-химическое состояние ткани, в регуляции скорости и полноты усвоения и использования питательных веществ. Сформировавшаяся таким образом функциональная готовность тиреоидного эпителия реализуется специфическим гуморальным стимулятором — ТТГ, который одновременно с запуском гормонопоэза оказывает влияние на неспецифический обмен веществ и тем самым вносит коррективы в трофическое состояние щитовидной железы. Избыток ТТГ и особенно его дефицит или отсутствие в связи с гипофизэктомией имеют своим следствием значительные физико-химические и структурные изменения в тиреоидной паренхиме, которые не удается предотвратить никакими воздействиями на нервы щитовидной железы. Напротив, эти воздействия на нервы создают условия для вредоносного действия измененной концентрации ТТГ в организме на паренхиматозные клетки щитовидной железы.

ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Иннервация гонад. Иннервация яичников изучена в большой степени, чем иннервация семенников. Вместе с тем имеются основания полагать, что в этом отношении между женской и мужской половыми железами нет больших различий. Обе они обильно снабжены симпатическими и парасимпатическими нервами. Источниками их иннервации являются грудной, поясничный и крестцовый отделы пограничных симпатических стволов, бульбарная и крестцовая части парасимпатической нервной системы, а также спинномозговые узлы грудной и поясничной областей спинного мозга (Тимофеев, 1896; Борман, 1898; Кочергинский, 1946; Шаргородский, 1949; Филиппович, 1953; Хайсман, 1956; Колпакова, 1957; Числовский, 1958; Гурвич, 1960а—б; Чигрина, 1963; Шевчук, 1964; Толстогина, 1966; Волкова, 1970; Kuntz, Russel, 1946). Симпатические волокна направляются к половым железам в составе большого и малого чревных нервов, а также отдельными стволками. Парасимпатические волокна проходят в блуждающем и тазовом нервах. На своем пути к половым железам (и к другим органам) симпатические и парасимпатические нервы образуют чревое, солнечное, надпочечное, почечное, брыжеечное, межбрыжеечное, преаортальное, подчревое, тазовое, крестцовое, пузырное, маточное и прямокишечное сплетения. Симпатические нервы проникают в половые железы в основном в виде постганглионарных, а парасимпатические — в виде преганглионарных волокон (Гиртль, 1887; Фальк, 1913; Троицкий, 1937; Отелина, 1948; Кочергинский, 1946; Шаргородский, 1949; Числовский, 1958; Волкова, 1970; Dahl, 1915; Pines, Schapiro, 1930; Mitchell, 1938a, b). Длинные нервные проводники, идущие от этих сплетений, образуют яичниковое сплетение, которое и является основным источником иннервации яичников. В нем содержатся симпатические, парасимпатические и афферентные волокна (рис. 4, 23).

Чувствительная иннервация половых желез обеспечивается в основном спинномозговыми узлами грудной и поясничной областей (от D₅ до L₃), частично волокнами блуждающего нерва, а также чувствительными нервными клетками экстра- и интрамуральных нервных сплетений. Чувствительные волокна проходят в составе стволов чревных и блуждающих нервов и в соответствующих сплетениях (Астрицкий, 1952; Филиппович, 1953; Волкова, 1957, 1970; Колпакова, 1957; Гурвич, 1960а, б; Леонтьук, 1966а, б; Леонтьук, Марголин, 1968). Многочисленные мякотные и безмякотные нервные волокна входят в яичники через их ворота вместе с кровеносными сосудами или отдельно от них и, проникая в корковое и мозговое вещество, образуют там крупно- и мелкопетлистые сети вокруг фолликулов, желтых тел и в строме яичника (Пинес, 1932а, б; Семенова, 1957; Корреп, 1950а—с). В области ворот яичника имеется ганглиозное скопление парасимпатических нервных клеток. Предполагается наличие таких клеток и в самих оваральных железах (рис. 4, 23).

Описано большое количество разнообразных нервных окончаний в семенниках (Тимофеев, 1896; Ломовицкая, 1957; Растворова, 1957; и др.) и яичниках (Морковитин, 1899; Маргулис, Кватер, 1926; Пинес, 1932а, б; Филиппович, 1953; Кармышева, 1964; Карпова, Хамашьян,

1957; Семенова, 1957, 1969; Колпакова, 1957; Шевчук, 1964; Леонтьук, 1966а, б; 1973; Волкова, 1970; Mandl, 1895; Brill, 1915; Pines, Schapigo, 1930; Koppen, 1950a — с; Eschbach, 1953; Jacobowitz, Wallach, 1967; и др.). Концевые нервные аппараты яичника, величина и форма которых варьируют от маленьких пуговок и утолщений до больших колбообразных концевых расширений, вступают в связь с сосудами органа, белочной оболочкой, соединительной тканью, эпителием зернистого слоя, примордиальными, созревающими и графовыми фолликулами, желтыми телами и их клетками (рис. 4, 23).

Обнаружены многочисленные и разнообразные по форме примитивные рецепторы, способные воспринимать механические, термические и химические раздражения (Гамбашидзе, 1948; Довгань, 1958; и др.). Они имеют вид плоских, колбообразных, булавовидных или мешкообразных нервных окончаний, пуговок, петель или кустиков, которые лежат свободно в окружающей ткани, а также вид инкапсулированных клубочков, сходных с генитальными тельцами. Описаны поливалентные рецепторы, одна веточка которых оканчивается в фолликулах, желтых или атретических телах, а вторая — в стенке кровеносного сосуда или в соединительной ткани (Колпакова, 1957; Кармышева, 1958а, б).

В яичнике кошки найдены афферентные волокна, которые, подходя к пузырьчатым фолликулам, теряют миелиновую оболочку и делятся здесь на две веточки. Последние проникают через теку внутрь гранулы и, делясь дихотомически, образуют кустики разной степени сложности (Филиппович, 1953). Обнаружены также волокна, доходящие до оболочки ооцита и заканчивающиеся на нем петельками или пуговками (Кармышева, 1958а, б). В желтых телах описаны рецепторы в виде кустиков (Семенова, 1957). Рецепторные образования в примордиальных фолликулах не обнаружены, а в атретических фолликулах их количество резко уменьшено.

При помощи гистохимического, флюоресцентного и тиохалинового методов подтвердились прежние данные о богатой адренэргической и холинэргической иннервации яичников (Семенова, 1969; Леонтьук, 1973, 1974; Jacobowitz, Wallach, 1967; Rosengren, Sjöberg, 1967), которая в связи с циклическими процессами, происходящими в этом органе, подвергается морфологической и функциональной перестройке. В постнатальном морфогенезе симпатического нервного аппарата гонад отмечена закономерность последовательного развития в первую очередь васкулярной адренэргической иннервации и несколько позже — формирования терминальных сплетений в ткани железы. В связи с этим высказывается мнение, что в онтогенезе адренэргическая иннервация по кровеносным сосудам, как филогенетически более древняя и наиболее распространенная форма симпатической иннервации органов (Говырин и др., 1967), возникает раньше, и только в процессе дальнейшей дифференцировки и созревания яичников устанавливаются непосредственные симпатические контакты с их тканевыми структурами (Леонтьук, 1973), как это имеет место в миокарде (Крохина, 1969; Рейдлер, 1971).

К наступлению половой зрелости адренэргический аппарат яичников представлен развитыми нервными сплетениями и окончаниями на артериальных сосудах и терминальными симпатическими сплетениями паренхимы. С постепенным становлением адренэргической иннервации сосудов и железистой ткани яичников значительно нарастает в них активность моноаминоксидазы. Это позволяет предполагать, что моноаминоксидазный путь окисления катехоламинов с возрастом приобретает немаловажное значение в осуществлении действия симпатического медиатора на ткань половой железы (Леонтьук, 1973, 1974). Вероятно, на

ранних этапах постнатального развития влияние симпатических нервов на клетки половой железы происходит путем диффузии их медиатора из симпатических окончаний сосудов. Такой способ симпатических влияний характерен для скелетных мышц. С приближением зрелости к этому способу симпатических влияний присоединяется контактный, характерный для миокарда (Говырин, 1967). Эти два способа взаимосвязаны и лежат в основе симпатического адаптационно-трофического обеспечения яичника (Леонтьук, 1973).

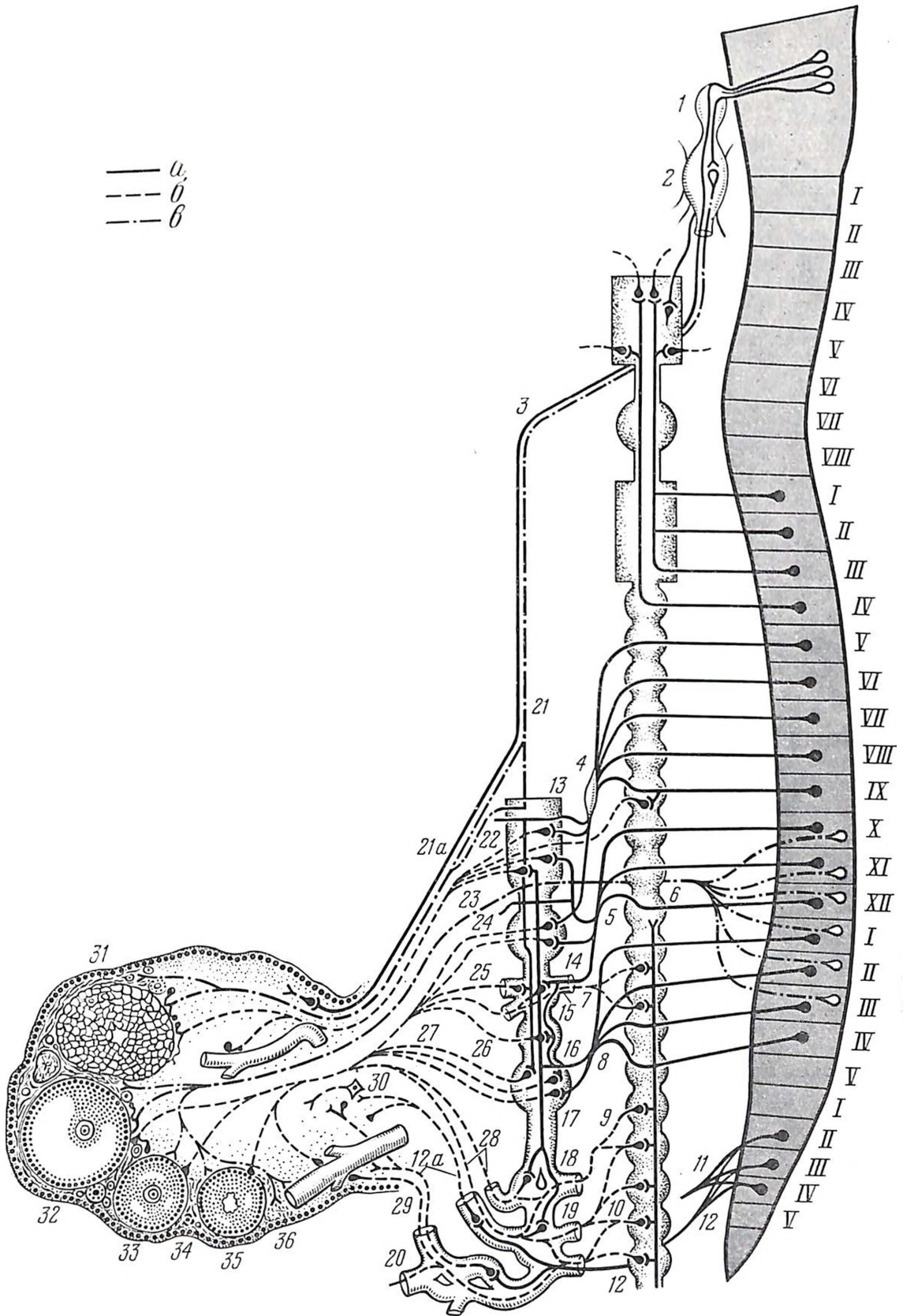
Подтверждением этому являются результаты одной из последних работ, в которой с помощью флюоресцентной микроскопии показано, что в яичниках морской свинки адренэргическая иннервация не ограничена вазомоторными волокнами и включает волокна, окончания которых располагаются на поверхности железистых клеток. Наличие адренэргической иннервации интерстициальных клеток желез подтверждено электронной микроскопией (Svensson et al., 1975).

Формирование адренэргической иннервации яичников сопровождается накоплением в нервных волокнах железы активной холинэстеразы. С возрастом количество холинэргических нервных волокон увеличивается, активность в них фермента возрастает. Холинэстераза локализуется в периартериальных (поверхностных) и адвентициальных (глубоких) нервных сплетениях артерий яичника. Адвентициальные холинэргические сплетения сходны со сплетениями адренэргических волокон, но представлены беднее. Отмечается несколько более раннее, по сравнению с адренэргической иннервацией, формирование терминальных холинэргических сплетений в ткани яичника, сконцентрированных в тех же клеточных популяциях (Леонтьук, 1974).

Для семенников характерен, по-видимому, первый (гуморальный) способ влияния симпатических нервов, так как иннервация этих желез (у человека) осуществляется преимущественно адренэргическими волокнами кровеносных сосудов (Baumgarten et al., 1968). Возможно,

Рис. 23. Источники иннервации яичников (ориг.)

- | | |
|---|--|
| 1 — gnl. jugulare; | Волокна к яичнику — афферентные: |
| 2 — gnl. nodosum; | 21 — от n. vagus (?); |
| 3 — n. vagus; | 23 — от спинальных ганглиев; |
| 4 — n. splanchnicus major (иногда с gnl. splanchnicum); | эфферентные симпатические: |
| 5 — n. splanchnicus minor; | 22 — от gnl. splanchnicum (s. semilunaria); |
| 6 — афферентные волокна от спинальных ганглиев; | 24 — от gnl. mesentericum sup.; |
| 7 — стволы от truncus sympathicus к pl. praeoarticus abdominalis; | 25 — от pl. praeoarticus abdominalis; |
| 8 — стволы от g.g. trunci sympathici к gnl. mesentericum inf.; | 26 — от gnl. renali-aorticum inf.; |
| 9 — стволы от g.g. trunci sympathici к pl. hypogastricus sup.; | 27 — от gnl. mesentericum inf.; |
| 10 — стволы от g.g. trunci sympathici к pl. hypogastricus inf.; | 28 — от pl. pl. hypogastricus sup. и inf.; |
| 11 — pl. sacralis; | 29 — от pl. pl. vesicalis, uterinus, haemorrhoidalis и др.; |
| 12 — n.n. splanchnici sacrales; | эфферентные постганглионарные парасимпатические: |
| 13 — gnl. splanchnicum (s. semilunaria); | 12a — от n.n. splanchnici sacrales (перерыв в узлах pl. hypogastricus inf, pl. vesicalis и т. д.); |
| 14 — gnl. mesentericum sup.; | преганглионарные парасимпатические: § |
| 15 — pl. praeoarticus abdominalis; | 21a — от n. vagus (?); |
| 16 — gnl. renali-aorticum inf.; | 30 — ганглиозные клетки у ворот яичника; |
| 17 — gnl. mesentericum inf.; | 31 — желтое тело; |
| 18 — pl. hypogastricus sup.; | 32 — зрелый фолликул; |
| 19 — pl. hypogastricus inf.; | 33 — созревающий фолликул; |
| 20 — pl. pl. vesicalis, uterinus, haemorrhoidalis и др. | 34 — примордиальный фолликул; |
| | 35 — атретический фолликул; |
| | 36 — интерстициальная ткань |
| | a, б, в — то же, что на рис. 14 |



в связи с этим в семенниках норадреналин выявляется слабо, тогда как в других генитальных органах его концентрация в 10–20 раз выше (Euler, 1956).

Многочисленные клинические наблюдения и результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о большом значении структурной и функциональной целостности центральной нервной системы для осуществления нормальной деятельности половых желез и связанных с ними функций организма. Считается общепризнанным, что основным конечным звеном переноса начального нервного импульса к половым железам являются гонадотропные гормоны аденогипофиза. Вместе с тем давно описан ряд фактов сохранности некоторых половых функций и функций гонад в отсутствие гипофиза, что невозможно объяснить без учета прямых влияний вегетативных нервов на гонады и половые органы. К ним относятся случаи беременности и родов у гипофизэктомированных животных (Карлик, 1939), случаи нормальных менструаций, беременности, родов и лактации у женщины с прерванным стеблем гипофиза (Dandy, 1940), определенное развитие фолликулов и минимальная продукция эстрогенов в отсутствие гонадотропинов (Плахотина, 1963а — в), редкие проявления полового влечения у животных и людей (Бидль, 1915; Ухтомский, 1950) и менструаций у женщины после кастрации, возможность получения течки у кастрированных грызунов не только эстрогенами, но и нейротропными веществами: никотином, морфином, алкоголем, адреналином (Саргин, 1938) и тироксинном (Nallar, Cedeno, 1963), сохранность корнификации эпителия влагалища овариектомированных крыс под влиянием введения животным бромидов (Лузан, 1955; Мамнина, Чупринова, 1963) и длительного повторного раздражения обонятельных рецепторов (Бреславский, 1956), закономерно воспроизводимое у крыс-самок учащение и удлинение периодов течки под влиянием длительного бромирования, которое не вызывает сколько-нибудь достоверного увеличения выработки фолликулолизирующего гормона гипофизом (Алешин, 1971), сохранность корнификации эпителия влагалища гипофизэктомированных крыс при бромировании (Мамнина, Чупринова, 1963), наступление длительной (иногда перманентной) течки после гипофизэктомии у крыс и замедление у этих животных атрофии яичника и матки в результате аппликации целлулоидных пластинок на поверхность коры больших полушарий (Плахотина, 1963а — в; и др.).

Эти факты, а также данные о том, что яичники и семенники получают обильную и сложную иннервацию, воспринимаются как аргументы в пользу того, что передача специфических стимулов от гипоталамуса к гонадам осуществляется не только трансгипофизарно, но и нервно-проводниковым путем (рис. 5, 23, 24). Это стимулировало проведение многочисленных экспериментов, преследующих цель определить значение собственных нервов гонад для их структуры и функции. При обсуждении этого вопроса следует иметь в виду, что у половых желез две специфические функции: продукция половых клеток и биосинтез половых гормонов.

СЕМЕННИКИ

Состояние мужских гонад в условиях имплантации. Гомотрансплантация семенников половозрелых млекопитающих и человека, при которой одновременно отключаются нервные влияния и кровоснабжение и вступают в действие иммуотрансплантационные факторы, не даст

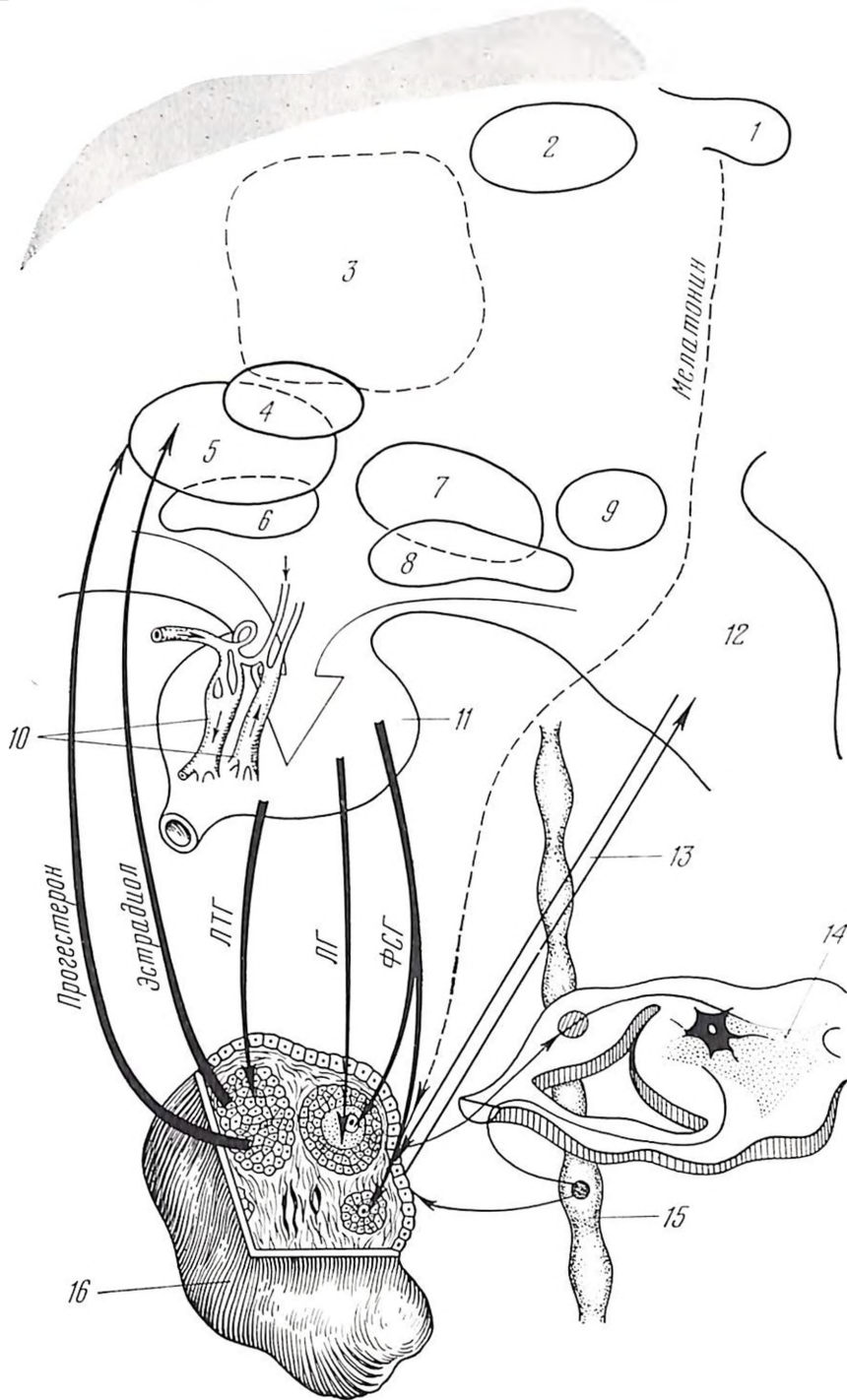


Рис. 24. Регуляция функций яичника крысы (Кириенблат, 1973)

- 1 — эпифиз;
- 2 — медиальное габенулярное ядро;
- 3 — таламус;
- 4 — паравентрикулярное ядро;
- 5 — переднее гипоталамическое ядро;
- 6 — супраоптическое ядро;
- 7 — вентромедиальное ядро;
- 8 — аркообразное ядро;
- 9 — преаммиллярное ядро;

- 10 — кровеносные сосуды передней доли гипофиза;
- 11 — гипофиз;
- 12 — продолговатый мозг;
- 13 — волокна блуждающих нервов;
- 14 — спинной мозг;
- 15 — пограничный симпатический ствол;
- 16 — яичник

положительных результатов даже у предварительно кастрированных реципиентов (Воронов, 1923; Ситенко, 1949; Райцина, Казакова, 1963; и др.). Все клетки сперматогенного ряда и клетки Сертоли погибают. В лучшем случае от гомотрансплантата сохраняется в течение некоторого времени только интерстициальная ткань, которая, по современным представлениям, является наиболее ответственным элементом в гормонотропной функции семенников (Рапопорт, 1927; Fogbes, 1957; Hudson et al., 1967; Schoysman, 1967; и др.). Это можно было бы связать исключительно с нарушением кровоснабжения, так как даже в ранние сроки после перевязки тестикулярной артерии в семеннике наблюдаются резкое снижение активности сукцинатдегидрогеназы, тканевого дыхания и значительные деструктивные изменения со стороны элементов его паренхимы, стромы и сосудов (Чичинадзе, 1964; Грицуляк, 1968; Мельман и др., 1969); по-видимому, не без оснований среди разнообразных причин гипогонадизма циркуляторной гипоксии отводят значительное место (Порудоминский, 1964; и др.).

Вместе с тем в аналогичных условиях гомотрансплантация семенников новорожденных животных дает в ряде случаев иные результаты. Вначале такие гомотрансплантаты претерпевают глубокую дедифференцировку, которая характеризуется полной утратой канальцевой структуры и сохранностью вполне жизнеспособных клеток Сертоли, сперматогоний и интерстициальных клеток в свободном состоянии, а также единичных канальцев на периферии пересаженного органа. Затем в семенниках появляется большое количество мелких канальцев, которые растут и полностью заполняют трансплантаты. Спустя некоторое время в них появляются первые сперматозоиды, а в сперматогониях и интерстициальных клетках — множество митозов (Вольфензон, 1937; Угаров, 1938; Райцина, Казакова, 1963; Райцина, 1970; Гарбатюк, Петросян, 1972).

Реакция семенников на смешанную денервацию. Смешанная денервация семенника у собак путем пересечения нервов семенного канатика (Зелигман, Здиховский, 1971) приводит к уменьшению размеров органа, утолщению белой оболочки, расширению кровеносных сосудов, прекращению сперматогенеза, дистрофии железистого аппарата, уменьшению концентрации в денервированной ткани марганца и алюминия. Перерезка всех видимых нервов в семенном канатике и его оболочках одновременно с экстирпацией узлов солнечного сплетения у кошек (Невструева, 1970) сопровождается расширением сосудов яичка и гемостазом, уменьшением общего количества зрелых спермиев, отслойкой элементов семенных канальцев от базальной мембраны и увеличением количества слушенных клеточных элементов. Затем появляется большое число дегенеративных клеточных форм всех стадий развития половых клеток, в которых наблюдаются пикноз, фрагментация и вакуолизация цитоплазмы. Увеличено число клеток с нарушенным делением, уменьшено количество зрелых спермиев и увеличено число их дегенеративных форм. Интерстициальная ткань подвергается вначале отеку, а затем умеренному разрастанию. Клетки Лейдига переполняются липидами и укрупняющимися гранулами нейтральных мукополисахаридов (Невструева, 1971).

Подобные морфологические изменения в интерстициальной ткани возникают после перерезки большого чревного нерва и других воздействий на нервные образования, являющиеся источниками иннервации семенников (Голуб, Слободин, 1939; Кондратенко, 1960а — в).

Электронно-микроскопические исследования интерстициальной ткани

семенников кошек после экстирпации узлов солнечного сплетения и иссечения нервных стволов, идущих в составе пахового канатика, выявили переполнение клеток Лейдига после таких способов денервации крупными каплями липидов, резкое расширение их агранулярной эндоплазматической сети, уплотнение ядер, неправильные формы последних, расширение перинуклеарного пространства. Матрикс митохондрий уплотняется, их кристы нередко разрушаются. Степень выраженности и длительность этих изменений в большей мере проявляются при экстирпации узлов солнечного сплетения (Невструева, 1974). Вместе взятые, эти ультраструктурные сдвиги в клетках Лейдига рассматриваются автором как признак крайнего функционального перенапряжения клеток, наступающего в результате нарушения адаптационно-трофического обеспечения интерстициальной ткани, изменения ее чувствительности к гонадотропинам и увеличения выработки ГСИК, развивающегося, очевидно, вследствие гормональной гипофункции семенников.

Г. И. Ходоровский (1964) сообщает, что после полной денервации семенников изменения выражаются в уменьшении веса и размеров органа, деструкции и гибели сперматогенных и инкреторных элементов, жировом перерождении ткани, резком снижении ее чувствительности к хориальному гонадотропину.

Целостность солнечного сплетения является необходимым условием нормального функционирования семенников половозрелых животных. Разрушение этого сплетения вело к значительному ослаблению сперматогенеза и дегенерации семенного эпителия с одновременным усилением разрастания интерстициальных элементов гонад (Слободин, 1939). Изменения в семенниках в связи с такой операцией являются следствием не только дезферментации железы, но и перерезки афферентных волокон, проходящих через это сплетение, которая вызывает сосудистые расстройства и дедифференцировку ткани семенников (Волкова, Кондратенко, 1960; Кондратенко, 1960а — в).

Реакция семенников на десимпатизацию. Удаление пограничных симпатических стволов в поясничном и пояснично-крестцовом отделах у морских свинок, белых крыс и кошек влечет за собой уменьшение размеров семенников, гибель сперматогенных клеток, разрастание соединительной ткани, утолщение оболочки семенных канальцев, расширение кровеносных сосудов, уменьшение размеров простаты и семенных пузырьков с нарушением их нормального гистологического строения (признаки ослабления выработки мужского полового гормона), снижение чувствительности семенников к хориальному гонадотропину (Ходоровский, 1964, 1965; Фомина, Грекова, 1973; Takahashi, 1922; Weidemann, 1952; Schirai et al., 1965). При удалении простато-пузырных симпатических нервных узлов гуморальные факторы не способны обеспечить нормальную функцию семенников (Soejard, 1954). Одно- и двусторонняя симпатэктомия у мужчин по поводу эндартерита имела следствием понижение либидо, атрофию семенников, изменение количества и качества спермы (Bandmann, 1949, 1950).

Несмотря на столь значительные изменения своей структуры и функции, семенники сохраняют присущую им высокую гексокиназную активность после десимпатизации путем удаления брюшных симпатических пограничных стволов со всеми узлами. При этом активность дегидрогеназы 6-фосфоглюконата (6-Ф-Г-ДГ) не изменялась, а активность дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф-ДГ) в части опытов возрастала (Фомина, Грекова, 1973). По мнению авторов, ферментные системы начальных этапов метаболизма глюкозы в семенниках в меньшей мере,

чем в других тканях (мышцы, печень), зависит от регулирующего влияния нервной системы (Шаныгина, 1969; Ильин, 1970). По этому признаку тестикулярная ткань в большей степени приближается к эпидидимальной жировой ткани, в которой десимпатизация хотя и приводила к снижению утилизации в ней глюкозы, однако на активности дегидрогеназ пентозофосфатного пути существенно не отражалась (Ильин, Солитернова, 1968), и к почечной ткани взрослых животных, в которой активность ферментов обмена глюкозо-6-фосфата после денервации не изменялась (Мягков, 1966; Ильин, 1970). В отличие от печени и мышц, в семенных железах после десимпатизации тексокиназа, Г-6-Ф-ДГ и 6-Ф-Г-ДГ не только не меняют свою активность, но и сохраняют исходную чувствительность к хоригонину, тестостерон-пропионату, инсулину, адреналину и норадреналину (Фомина, 1973). Изучена в семенниках активность лактат- и сукцинатдегидрогеназы после невротомии (Schirai et al., 1965).

У ювенильных крыс удаление пограничных симпатических стволов в пояснично-крестцовом отделе также сопровождается уменьшением веса семенников, их придатков, семенных пузырьков и простаты, уменьшением количества сперматогенных клеток, отторжением семенных канальцев от их оболочек, разрастанием межканальцевой соединительной ткани, снижением чувствительности тестикулярных желез к хориальному гонадотропину и их гормональной активности (Семен, 1958; Ходоровский, 1964, 1965). Однако, как считает Г. И. Ходоровский (1965), в период созревания воздействия на симпатические нервы оказывают более сильное влияние на семенники, чем у взрослых особей.

Реакция семенников на перерезку блуждающих и тазовых нервов. После субдифрагмальной перерезки блуждающих нервов наблюдаются уменьшение веса и размеров семенников (недостоверно), количества сперматогенных клеток, задержка образования сперматозоидов, накопление веществ липоидного характера в семенных канальцах, снижение выработки мужского полового гормона, уменьшение веса простаты и семенных пузырьков, снижение чувствительности семенников инфантильных крыс к хориальному гонадотропину. Двусторонняя перерезка тазовых нервов оказывает аналогичное влияние на структуру и функцию семенников (Ходоровский, 1964).

Реакция семенников на деафферентацию. Для нормального функционирования как семенников, так и других органов необходима полная сохранность принадлежащих им афферентных нервных волокон. Морфологический анализ состояния деафферентированного семенника показал, что в нем при этом виде денервации резко нарушаются процессы спермио- и сперматогенеза (Кондратенко, 1960а — в). Как и в любом органе, деафферентация вызывает расширение артерий и вен, переполнение их кровью, обязательное увеличение содержания лейкоцитов в сосудах, краевое стояние лейкоцитов. Но, как и в деафферентированном яичнике (в отличие от других деафферентированных органов), в семеннике не происходит пролиферации лейкоцитов через стенку сосудов и инфильтрация ими органа.

Итак, наиболее выраженные структурные и функциональные изменения в семенниках развиваются после полной их денервации. Менее выраженные изменения наблюдаются после перерезки тазовых нервов и удаления пограничных симпатических стволов в пояснично-крестцовом отделе. Наиболее слабые изменения возникают после перерезки блуждающих нервов. Последнее обуславливается, по-видимому, слабым участием блуждающего нерва в иннервации семенников, веточки которого

подходят к органу в составе внутреннего семенного сплетения или прямо (Числовский, 1958). Вместе с тем очевидно, что выключение источников как симпатической, так и парасимпатической иннервации приводит к одному и тому же эффекту: угнетению функции семенников и снижению их чувствительности к гонадотропным гормонам. Наряду с этим симпато- и парасимпатотропные вещества вызывали неодинаковые изменения в семенниках (см. главу 13). Такое действие этих веществ

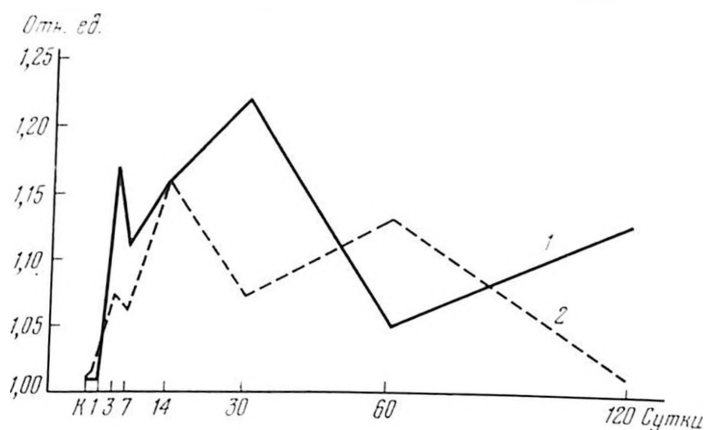


Рис. 25. Отношение веса левого семенника к весу правого семенника кроликов в различные сроки хронического «одностороннего» раздражения нервной системы

1 — перерезка левого седалищного нерва и введение в его проксимальный отрезок 2%-ного раствора формалина;

2 — аллергическое воспаление левого седалищного нерва;

К — контроль; 1-120 — сутки после повреждения нерва

обусловлено тем, что они оказывают свое влияние на семенники не только прямо, но и через одновременное вовлечение в процесс гонадотропной функции аденогипофиза, которую они изменяют по-разному. Это заставляет относиться с осторожностью к результатам опытов с применением упомянутых веществ при изучении роли собственных нервов семенников в регуляции их структуры и функции. По всей видимости, нервы семенников не несут секреторной функции. Оказывая влияние на трофическое состояние тестикулярной ткани, они тем самым изменяют ее чувствительность к гонадотропным гормонам. Различной степенью трофических сдвигов, и следовательно чувствительности к гонадотропным гормонам левого и правого семенников, можно объяснить асимметрию изменений веса и физико-химических параметров органа в ответ на одностороннее раздражение нервной системы путем создания хронического очага воспаления в одном из седалищных нервов, которое приводит к асимметричным изменениям структурного и функционального состояния нервной системы и ее непосредственного трофического влияния на все, и в том числе эндокринные парные органы (Ажипа, 1961, 1970, 1974) (рис. 25).

ЯИЧНИКИ

Для изучения роли нервной системы в регуляции формообразовательных процессов яичника и его функциональной деятельности предпринимается различная степень денервации органа. Полная денервация яичника достигается при его эксплантации и трансплантации, и, хотя

при этом железа одновременно полностью лишается кровоснабжения, данные, полученные в таких экспериментах, способствуют выяснению значения непосредственных нервных стимулов для поддержания ее морфологической и функциональной полноценности.

Гормоногенез в яичниках в условиях эксплантации. В ряде исследований показано, что срезы желтых тел яичников человека и животных при инкубации продолжают синтезировать стероиды (Suzuki et al., 1962; Kaiser, 1964; Rice et al., 1964; Gospodarowicz, 1965; и др.). Изолированные фолликулы из яичника половозрелых крольчих, инкубируемые в течение 7 ч, не теряли за это время способности продуцировать и выделять в инкубационную среду эстрогены, андрогены и прогестины (Young Lai, 1974). Стероидогенез резко усиливался в срезах желтых тел и в изолированных фолликулах после добавления в инкубационные среды гонадотропинов. Таким образом, создавалось впечатление, что основные репродуктивные и гормонотропные элементы яичника могут обходиться без нервных влияний.

Структура и функция яичников в условиях имплантации. Аутотрансплантация яичника, несмотря на одновременное лишение его тканей нервных влияний и кровоснабжения, заканчивается в большинстве случаев (в 80% и выше) приживлением органа (Преображенский, 1900; Замков, 1928; Сердюков, 1930; Павленко, 1934; Ефимова, 1952, 1962; Грасгоф, 1954; Гиллорыбов, 1958; Волкова, 1961, 1970; Уколова, 1962, 1972; Сергиенко, 1966, 1967; Parkes, 1956; Ingram, 1957; и др.). Процесс приживления трансплантата протекает в форме двух сменяющих друг друга фаз: первой — дегенеративной и второй — регенеративной. Дегенеративная фаза длится первые две недели; в середине этой фазы начинается процесс регенерации. Вначале на первый план выступают резкие нарушения кровообращения: застойные явления, отек, расширение и переполнение кровью сосудов, кровоизлияния, повышение проницаемости капилляров. Подвергаются деструкции в той или иной степени все ткани трансплантата, в том числе и половые клетки, находящиеся на разных стадиях развития. В первую очередь деструкции подвергаются ооциты графовых пузырьков и растущих фолликулов; ооциты примордиальных фолликулов сохраняются несколько дольше. Периферическая часть коркового вещества наименее изменена по сравнению с другими участками трансплантированного яичника. Некрозов в этой зоне, как правило, не бывает. Глубокие части коркового вещества и все мозговое вещество уже к концу первой недели после операции представляют собой сплошную зону некроза.

Зачатковый эпителий в одних трансплантатах погибает, в других становится резко уплощенным, в третьих остается неизменным. Наиболее сохраняемая часть коркового вещества приобретает вид то более узкого, то более широкого слоя по всей поверхности яичников. Иногда она обильно васкуляризирована, очевидно за счет быстрого врастания кровеносных сосудов из окружающей соединительной ткани, и всегда содержит мало- или совсем неизмененные примордиальные фолликулы. Только эта часть трансплантата сохраняет в фазу дегенерации в определенной мере свою структуру и обмен веществ.

В случае приживления трансплантата в конце второй недели наряду с явлениями дегенерации начинается регенеративный процесс, который первоначально выражается врастанием в область ворот яичника фибробластической ткани с кровеносными капиллярами и нервными волокнами и прорастанием соединительной ткани из коркового вещества

водили в предварительно денервированную область, или экспериментов с подшиванием в ворота яичника центральных концов предварительно перерезанных симпатического либо парасимпатического нервов.

В аутотрансплантированных яичниках кошек в предварительно денервированные путем удаления полулунных узлов солнечного и мезентерального сплетений салыник и широкую связку матки дегенеративный процесс протекает более длительное время и заканчивается гибелью почти всех, в том числе примордиальных, фолликулов. Только единичные примордиальные фолликулы остаются в корковой части отдельных трансплантатов в сохраненном состоянии. Замедлено начало формообразовательных процессов и изменено их обычное течение. Они характеризуются образованием в основном соединительнотканной основы яичника, резким уменьшением количества развивающихся фолликулов, что свидетельствует о значительном снижении репродуктивных способностей органа, и повышением частоты полного рассасывания трансплантата с формированием соединительнотканного рубца. Первые волокна появляются в трансплантатах в таких экспериментах только в поздние сроки по ходу кровеносных сосудов (Волкова, 1970). Денервация селезенки крысы, в которую пересаживали яичник, также приводила в большинстве случаев к угнетению репарации трансплантата. В ряде же случаев размеры трансплантатов, напротив, заметно превышали размеры контрольных, но представляли собой кисты с резкой пролиферацией фолликулярного эпителия (Бордюшков, 1962; Уколова, 1972).

Подшивание к воротам трансплантированного яичника центральных концов перерезанных в области солнечного сплетения больших чревных нервов, одновременно блуждающего и симпатического нервов (пересеченных в шейной области) приводило к ускоренной регенерации пересаженного органа и более полноценному восстановлению структуры его тканевых элементов. Одновременно наблюдалось ускоренное врастание через ворота яичника крупных нервных стволов, разветвления которых проникают в корковый слой органа и тоненькими волоконцами оплетают примордиальные и растущие фолликулы (Волкова, 1970). Приживление подшиваемых к внутриселезеночному и внутрипочечному трансплантатам яичников нервов восстанавливало потерянную пересаженными органами чувствительность к гонадотропинам (Уколова, 1962).

Результаты этих опытов, а также четкий параллелизм между восстановлением структуры трансплантата и регенерацией его нервных элементов в обычных условиях аутотрансплантации указывают на прямую зависимость дегенеративных и регенеративных процессов в трансплантате от полноты и полноценности восстановления его нервных связей, которые в итоге, по-видимому, все же остаются несовершенными. Во внутриселезеночных трансплантатах яичника, начиная с третьего месяца развития пересаженного органа, обнаруживаются единичные измененные нервные волокна в соединительной ткани и по ходу кровеносных сосудов с упрощенными концевыми образованиями. Рецепторные нервные приборы отсутствовали (Бордюшков, 1962; Уколова, 1972). Из приведенного очевидно, что успех аутотрансплантации яичников зависит не только от быстроты васкуляризации органа, но и от полноты его ренинервации.

Значение нервной системы для трансплантационного эффекта яичника видно из результатов опытов с нейротропными веществами: карбохолин и адреналин способствовали росту трансплантата, пахикарпин задерживал его развитие и в некоторых случаях приводил к рассасыванию пересаженного органа. Введение холинэстеразы крысам через 2 мес вызывало уменьшение внутриселезеночных трансплантатов яичников.

Отмена введения холлиэстеразы, как и продолжение ее введения в течение еще двух месяцев, дали противоречивые результаты: увеличение размеров трансплантатов у одних животных и их уменьшение у других (Бордюшков, 1962; Уколова, 1972).

Аутотрансплантация яичников широко используется как метод получения экспериментальных опухолей этого органа у грызунов. Идея состоит в том, чтобы создать для пересаженного в какой-либо орган и лишенного таким образом первичных регуляторных влияний и кровоснабжения яичника условия для гиперплазии его ткани под влиянием длительной стимуляции гонадотропными гормонами. Создание таких условий достигается удалением второго яичника, что освобождает гипофиз от тормозящего влияния эстрогенов. Наиболее изученными и получившими широкое применение в экспериментальной онкологии являются опухоли яичника, развивающиеся при его трансплантации в селезенку (Гарднер, 1955; Приживойт, 1956; Снегирев, Гончарова, 1960; M. Biskind, G. Biskind, 1944; Fels, 1956; Furth, Sobel, 1947a, b; и др.). Однако опухоли яичника могут быть воспроизведены из трансплантатов железы в другие органы и ткани гемикастрированных животных (Ирд, 1964; Li, Gardner, 1947a, b; Fels, 1955; Lipschuts, 1957; Gardner, 1958; Ber, 1970). Возможно получение опухолей при гомотрансплантации яичника в яичко как односторонне кастрированных, так и интактных самцов (Gardner, 1958). Фелс (Fels, 1955) показал, что развитие опухоли яичника можно вызвать с помощью наложения лигатуры на сосудистую ножку одного из яичников при удалении другого. В основе опухолевого перерождения яичника лежит, по-видимому, извращенная в результате полной денервации и прекращения кровоснабжения чувствительность органа к гонадотропным и другим гормонам (гормоны коры надпочечников и соматотропин).

Большое значение для выяснения роли непосредственных нервных влияний в регуляции структуры и функции яичников имеют результаты опытов со смешанной и селективной денервацией железы. На основании данных, представленных в ряде работ раннего периода, делается заключение, что нервная система не имеет непосредственного отношения к основным функциям яичников (Киршенблат, 1950; Goltz, 1874; Vasco, Vrouha, 1932), или же она может регулировать функцию уже работающего органа при наличии интактного гипофиза (Nordmeier, 1952). Результаты других, более тщательно проведенных исследований свидетельствуют о значительных последствиях для половой сферы различных воздействий на собственные нервы яичников.

Влияние перерезки спинного мозга на функцию яичников. Поперечная перерезка спинного мозга (рис. 4, 23), хотя и не препятствует осуществлению циклических процессов в яичниках, приводит к изменениям ритмической деятельности в течение того или иного времени (Павленко, 1938; Киршенблат, 1953; Корпен, 1951a — с; и др.) и секреции эстрогенов железой (Markee et al., 1936). Степень и характер изменения деятельности яичников зависит от уровня перерезки спинного мозга. Сечение мозга на уровне L_3 — L_4 заметных нарушений ритма половых циклов у крыс не вызывало, тогда как перерезка на уровне D_{13} — L_1 задерживала наступление очередной течки на различные сроки, иногда на 17 сут (Vickenbach et al., 1952). Последующее восстановление циклических процессов не было полным, что выражалось в удлинении фаз течки за счет укорочения других фаз цикла и в неравномерности промежутков между течками. У крольчих перерезка спинного мозга на уровне D_{12} — L_3 препятствует овуляции в ответ на спаривание и на

электрическое раздражение области серого бугра (Brooks, 1948; Nowakowsky, 1950), а у самок морских свинок сечение спинного мозга препятствует наступлению обычно возникающих изменений в половой сфере в ответ на раздражение чувствительных нервных окончаний яичника и мезовария (Agon, 1951).

Перерезка спинного мозга на уровне последнего поясничного и первого крестцового сегментов, затрагивающая каудальный парасимпатический отдел нервной системы, вызывала значительные изменения функции желез эндометрия и задержку обратного развития постовуляторных желтых тел (Höllk et al., цит. по: Волкова и др., 1974). У птиц перерезка спинного мозга на уровне предпоследнего грудного позвонка сопровождается уменьшением веса яичников (с 42 до 1,6 г), веса и длины яйцевода (с 44 до 2 г и с 62 до 19 см соответственно). У оперированных в неполовозрелом возрасте птиц половые органы остаются недоразвитыми, и к 10—11 мес их жизни ни одной яйцеклетки у них не развивалось (Назарян, 1964).

У женщин с органическими заболеваниями и травматическими повреждениями спинного мозга имели место нарушения менструальной функции в виде гипогормональной аменореи различной длительности и незначительная насыщенность их организма эстрогенами. Характер шитологической картины влагалищных мазков также свидетельствовал о гипофункции яичников и нарушении пролиферативных процессов в матке (Додонова, 1973; Волкова и др., 1974). Перерезка спинного мозга у самок белых крыс на уровне грудного и поясничного отделов приводила к нарушению чередования фаз эстрального цикла, выпадению отдельных фаз, удлинению фазы покоя до 9—12 сут, патологической течке свыше 3 сут. Наблюдалась резкая атрофия наружных и внутренних половых органов. Атрофические процессы в матке протекали на фоне некроза и лейкоцитарной инфильтрации ее стенок. Строение матки оказалось таким, какое бывает при низкой концентрации эстрогенов. В яичнике наблюдались расширение вен и артерий, переполнение кровью капилляров, атрофия фолликулов и малое количество развивающихся фолликулов, обилие желтых тел в различных стадиях развития (Волкова и др., 1974). В противовес перечисленному приводятся данные, что перерезка спинного мозга на уровне D_{12} у половозрелых девственных крыс сопровождается своевременным открытием влагалища без изменения эстрального цикла (Andona et al., 1961).

В работе Л. Г. Додоновой (1973) показано, что у крыс после перерезки спинного мозга на любом уровне нарушается гормональная деятельность яичников, течение фаз эстрального цикла, трофика тканей ниже уровня перерезки мозга. У беременных животных сечения спинного мозга вызывают нарушение течения беременности, которая заканчивается обратным развитием или самопроизвольным выкидышем.

Структура и функция яичников при смешанной денервации. Перерезка спинного мозга на уровнях от D_{12} до L_4 приводит к смешанной, но не полной денервации яичников. Более надежная денервация органа достигается путем перерезки его экстраорганных нервных путей перед их входом в железу (Павленко, 1938; Аракелян, Павлов, 1953; Чудновский, 1955; 1961а, б; 1962, 1964; Волкова, 1970; Уколова, 1972; Aschner, 1913; Kraul, 1927; Forti, 1932; и др.).

После перерезки всех видимых нервных стволиков, идущих к яичнику крыс в области его ворот, наблюдалась задержка созревания фолликулов (Kraul, 1927). У крольчих двухмоментное пересечение широкой связки матки приводило к уменьшению не только числа созревших

фолликулов, но и количества овулирующих фолликулов и желтых тел после спаривания. При односторонней денервации меньшее количество овулировавших фолликулов и желтых тел сохранялось в яичнике на стороне операции. В роге матки этой стороны количество плодов было меньше (Аракелян, Павлов, 1953).

Более полное нарушение нервных связей яичника путем отделения его от широкой связки матки с последующим пришиванием на прежнее место, очищения сосудов от наружной оболочки и тщательного их протирания 5%-ным водным или спиртовым раствором карболовой кислоты вызывали у крольчих любого возраста и в любой сезон значительные морфологические и функциональные изменения гонад. В 25% случаев наступало полное рассасывание яичников, в остальных случаях их величина через 2—4 мес составляла менее 40% по сравнению с контролем. Распадались зрелые и созревающие фолликулы. В процессе восстановления герминативной функции появлялось значительное количество геморрагических фолликулов (до 29,7%), а количество овулировавших яйцеклеток составляло 43,6% по сравнению с контролем. Только 44,4% этих яйцеклеток давали эмбрионы, а из числа родившихся крольчат только 65,6% оказались живыми. После спаривания или введения гонадотропного гормона в денервированном яичнике овуляция наступала позже, чем в интактном. Уменьшение плодовитости, возможно, связано с поздним переходом яйцеклеток в яйцевод, когда сперматозонды уже частично утрачивали свою оплодотворяющую способность. Более чувствительными к такой операции были яичники неполовозрелых животных, что свидетельствует о большей значимости в раннем постнатальном периоде непосредственных нервных влияний для регуляции структуры и функции желез. Перечисленные изменения в яичниках связываются с понижением их реактивности к гонадотропным гормонам, наступающим в результате нарушения непосредственно нервнотрофического обеспечения ткани гонад (Чудновский, 1955, 1961а, б; 1962, 1964). Денервация одного яичника делала его менее чувствительным к гонадотропину по сравнению с интактным (Чудновский, 1961а, б; 1964).

Денервация яичника у крыс путем перерезки нервов, идущих к органу, его отделения от рога матки и смазывания сосудистого пучка 96%-ным спиртом при удалении второго яичника приводила через 8 мес к различным предопухолевым изменениям в железе (Уколова, 1972). Они выражались в диффузном разрастании гранулезных клеток, местами с выраженной атипией и тенденцией к образованию фолликулоподобных структур; в образовании фолликулярных кист с двухъядерной эпителиальной выстилкой; в разрастании гранулезы атретических фолликулов и желтых тел с резким изменением величины и формы ядер клеток. В опытах с денервацией яичника упомянутым способом и с одновременным введением прогестерона в указанные сроки развивались гранулезоклеточные опухоли органа. Результаты этих опытов вскрывают роль нарушений иннервации яичников в их опухолевом перерождении. Денервация изменяет чувствительность яичника к гормональным влияниям, и те же самые дозы прогестерона, которые вызывают в интактных яичниках атрофические изменения, в условиях денервации железы приводят к ее опухолевому перерождению.

После пересечения всех тканей, идущих к яичнику, за исключением одной крупной артерии и вены, наружные оболочки которых после предварительного разрушения или же без такого разрушения смазывались 96%-ным спиртом, спустя 2—10 дней в железе, как правило, наблюдались тяжелейшие сосудистые расстройства, кровоизлияния, тромбы в со-

судах и некрозы. Нервные волокна в большинстве случаев в органе отсутствовали или же были резко изменены (Волкова, 1970).

Все упомянутые выше способы денервации яичника чрезвычайно травмируют сосудистую систему железы, что затрудняет выделение из реакции яичника на такие воздействия изменений, зависящих от перерыва нервных связей или травмы сосудистого русла и изменений, связанных с временным перерывом в кровообращении. Это в свою очередь затрудняет понимание значения нервной системы для регуляции структуры и функции женской половой железы, а также расшифровку отношений между различными элементами нервного аппарата органа и между нервными и гормональными регуляторными влияниями. В большей степени решению этих вопросов способствуют результаты опытов, в которых применяются способы денервации яичников, не затрагивающие непосредственно их сосудистого русла. К ним относятся способы раздельного или комбинированного выключения источников эфферентной и афферентной иннервации половых желез путем повреждения нервных образований, отдаленных от ворот яичника. К таким основным источникам иннервации яичников, как уже отмечалось, относятся пограничные симпатические стволы, пре- и паравертебральные симпатические ганглии, чревные, блуждающие и тазовые нервы, а также спинномозговые узлы и задние корешки спинного мозга.

Структура и функция яичников после удаления солнечного сплетения. В ряде исследований смешанная денервация яичников, не затрагивающая непосредственно сосудистого русла органа, достигалась удалением узлов солнечного сплетения, через которое проходят, не прерываясь, чувствительные волокна спинномозговых узлов, имеющие отношение к иннервации яичников. Основным источником спинальных чувствительных волокон солнечного сплетения являются спинномозговые узлы D₇—L₃ (Ландшман, 1960; Лобко, 1966). Через него проходят и в нем берут начало эфферентные волокна к женским половым железам.

В ранних работах, посвященных изучению влияния на яичник удаления узлов солнечного сплетения, как и удаления пограничных симпатических стволов, каких-либо нарушений функции и структуры женских половых желез установлено не было (Cannon et al., 1929; Sweet, Thorp, 1929; Васц, Вроуна, 1932; Hynsey, Markee, 1933; Brooks, 1937; и др.). Вместе с тем в клинике при поражениях солнечного сплетения давно известен так называемый «солярный синдром», включающий в себя симптомы нарушения нормальной деятельности и структурной целостности полового аппарата. Повреждение солнечного сплетения (Петров-Маслаков, 1952), его раздражение (Кармышева, 1958а, б) или экстирпация (Волкова, 1957, 1962, 1965, 1970) ведут к значительным структурным и функциональным сдвигам в яичниках и изменениям их чувствительности к гонадотропным гормонам.

В связи с поражением солнечного сплетения после введения в него уксусной кислоты отмечены уменьшение размеров и атрофические изменения женской половой железы, прекращение созревания крупных фолликулов, их кистозное перерождение и в некоторых случаях лютеинизация, а также резкие дистрофические изменения в матке (Петров-Маслаков, 1952). Блокада нервных ганглиев у котят пахикарпием приводит к глубоким изменениям и гибели половых клеток, к нарушению нормального течения оогенеза и созревания фолликулов, кистозному перерождению гонад (Кармышева, 1958а, б).

Вслед за удалением солнечного сплетения в эксперименте на кроликах, собаках, кошках и крысах развивается полнокровие яичников

и маточных труб. В течение месяца полнокровие исчезает, и к этому времени происходит атрофия желез и маточных труб. Гистологически в яичниках отмечаются отек тканей, расширение кровеносных сосудов, гемостаз, увеличение количества лейкоцитов в сосудах, дистрофические изменения гладкомышечных волокон артериальных и венозных стволов. Резко выражена дегенерация фолликулов, особенно только начавших развитие или уже развивающихся, которая заканчивается во многих случаях их гибелью. Гибель фолликулов происходит частично путем атрезии, свойственной физиологическому состоянию яичника и протекающей неодинаково у животных различных видов, а также путем атрезии атипичной, присущей только денервированному яичнику. Нормально развивающиеся вторичные фолликулы и графовы пузырьки единичны, основная масса их находится на той или иной стадии дегенерации. Через 2—6 мес в яичнике выявляются кистозидобные фолликулы с резко истонченными стенками. Истинных желтых тел в стадии расцвета не наблюдается, так как беременности у животных не наступает. В ранние сроки обнаруживаются старые желтые тела, а в поздние сроки они отсутствуют. Одним из ранних признаков дегенерации ооцита и фолликулярных клеток являются огрубление, потеря пластичности и связи с другими клеточными структурами аппарата Гольджи. В ооцитах накапливаются крупные ШИК-положительные гранулы, сливающиеся затем с блестящей оболочкой. Клетки фолликулярного эпителия разрываются или уплотняются и, отходя от стенки, могут даже оседать в полости. Прекращается митотическое деление фолликулярных клеток. Появляется пикноз их ядер, уменьшаются размеры ядрышек, разрушаются митохондрии, уменьшается содержание РНК. Вначале усиливается, а в более поздние сроки постепенно исчезает ШИК-положительная окраска клеток, ослабляется и затем исчезает активность цитохромоксидазы, постепенно исчезают фосфолипиды, но появляются грубые суданофильные гранулы, обнаруживаются активность щелочной и кислой фосфатаз и гранулы аскорбиновой кислоты (Волкова, 1970).

В ранние сроки после удаления солнечного сплетения отмечается общая гипертрофия ткани *theca interna*, функциональное назначение которой заключается в продукции стероидных гормонов. Расширяются капилляры и увеличиваются количество и размеры клеток теки. Они содержат круглые ядра, увеличенное количество митохондрий, РНК и аскорбиновой кислоты. В них появляется небольшая активность щелочной фосфатазы и сукцинатдегидрогеназы, несколько увеличивается количество АТФ, особенно в кровеносных сосудах теки, сохраняется активность цитохромоксидазы, увеличивается количество липидов, особенно холестерина и фосфолипидов. Перечисленные изменения позволяют предполагать, что в ранние сроки после денервации яичника интенсивность выделения текой стероидных гормонов усиливается. В более поздние сроки количество теки прогрессивно уменьшается. Расширенность капилляров исчезает, ослабляется ферментативная, особенно цитохромоксидазная, активность, резко уменьшается количество РНК. Клетки теки уплощаются, капилляры заустевают. При этом, надо полагать, уменьшается и продукция гормонов текой денервированного яичника.

В первый месяц после удаления солнечного сплетения в яичнике заметно увеличивается количество интерстициальных клеток. В этих клетках падает активность сукцинатдегидрогеназы, но нарастает количество гранул аскорбиновой кислоты, суданофильных капель, которые включают фосфолипиды, холестерин и его эфиры. В поздние сроки после денервации (5—8 мес) остается незначительная часть интерстици-

альной ткани и преобладает разросшаяся соединительная ткань. В соответствии с мнением об участии интерстициальной ткани в процессе гормонообразования высказывается предположение, что в период разрастания этой ткани после денервации яичника продукция половых гормонов усиливается, а в дальнейшем, по мере замещения ее соединительной тканью, уменьшается (Волкова, 1970).

Насколько соответствует действительности это предположение, можно судить по изменению пролиферативных процессов в матке, являющейся органом-«мишенью» для эстрогенов. В первую неделю после удаления узлов солнечного сплетения развиваются отечность и гиперемия матки, затем возникают и нарастают атрофические изменения, выражающиеся в истончении рогов матки и их малокровии. Особенно истончается слизистая органа, теряется ее складчатость, гипоплазируются покровный и железистый эпителий. В клетках последнего исчезают митозы, понижается концентрация РНК, активность фосфатазы и сукцинатдегидрогеназы, содержание зерен гликогена и количество гликопротеидов, увеличивается количество суданофильных гранул, огрубляется и теряется пластичность аппарата Гольджи. Наряду с этим испытывают атрофические изменения соединительнотканная строма и мышечный слой матки. Поскольку удаление узлов солнечного сплетения приводит к прямой денервации матки, перечисленные изменения в органе могут быть следствием не только уменьшения количества эстрогенов в организме, но и дефицита непосредственных нервных влияний. Вместе с тем при такой денервации основную роль в атрофических изменениях в матке играет снижение продукции гормонов яичниками (Волкова, 1970), так как преобладающая часть нервных волокон, обеспечивающих иннервацию матки, поступает к органу не от солнечного сплетения, а из других источников (Брауде, Шапиро, 1954; Шмелева, 1954; Александрова, 1956; Светлов, Корсакова, 1959; Гурвич, 1960а — в; Зорина, 1965; Волкова, 1970; Langley, Anderson, 1895; и др.).

Прямым отражением низкой эстрогенной функции денервированных яичников являются не только атрофические процессы в матке, но и нарушение периодичности эстральных циклов. Последнее выражается в увеличении продолжительности циклов, особенно фазы диэструса и слабо выраженного эструса. Нарушение эстрального цикла не было связано с прямой денервацией влагалища (Волкова, 1970). Описанные выше изменения в яичниках и матке, а также нарушение половой циклической деятельности после удаления узлов солнечного сплетения значительным образом отражались на плодовитости животных. Она сильно снижалась, что связывается с резкими нарушениями имплантации зародышей, причиной чего являются общее малое число созревающих и овулирующих яйцеклеток, биологическая неполноценность яйцеклеток и атрофические изменения в матке (Светлов, Корсакова, 1959).

При одностороннем удалении узлов солнечного сплетения в яичнике противоположной стороны также возникают описанные выше структурные изменения фолликулов, интерстициальной ткани и соединительнотканной стромы, однако выражены они всегда значительно слабее и ликвидируются быстрее, чем на стороне операции. Это свидетельствует о наличии перекрестной иннервации яичников и о быстром восстановлении нервного обеспечения яичника контрлатеральной стороны за счет гиперфункции нервных волокон, подходящих к нему непосредственно по той же стороне (Волкова, 1970).

Структура и функция яичников после удаления солнечного и нижнего мезентериального сплетений. Смешанная денервация, производив-

шаяся путем одновременной экстирпации узлов солнечного сплетения и нижнего мезентериального сплетения, через которое также проходят, хотя и в небольшом количестве, чувствительные волокна к яичникам от спинномозговых узлов (Волкова, 1970), или же денервация путем одновременного удаления солнечного сплетения и обоих пограничных стволов в пояснично-крестцовом отделе (Гречишкина, Полотай, 1958) приводили к более тяжелым нарушениям структуры и функции яичников и матки, а также эстральных циклов, чем экстирпация только лишь узлов солнечного сплетения или же одного нижнего мезентериального ганглия. В последнем случае резко нарушалась имплантация зародышей (Светлов, Корсакова, 1959).

В связи со сказанным выше обращают на себя внимание сообщения о том, что воздействие на солнечное сплетение диатермией неизменно сопровождается успехом в лечении заболеваний яичников (Шполянский, 1939; Петров-Маслаков, 1952). На отношении узлов солнечного сплетения к дистрофическим нарушениям в яичнике косвенно указывают результаты работ, в которых экспериментально доказана возможность нарушения трофики других органов малого таза в связи с повреждением этого сплетения (Пильщик, 1937; Альтшулер, 1940).

Структура и функция яичников после удаления пограничных симпатических стволов. Работы, в которых производилось раздельное выключение различных источников иннервации яичников, позволили уточнить значение эфферентных и афферентных нервов для регуляции структуры и функции органа. Как в ранних работах, так и в исследованиях последнего времени после удаления пограничных симпатических стволов у взрослых животных не обнаружено значительных изменений структуры яичников и их циклической деятельности. Удаление пограничных симпатических стволов в пояснично-крестцовом отделе или не вызывало у взрослых крыс статистически достоверных изменений продолжительности полового цикла (Гречишкина, Полотай, 1958; Киршенблат, 1973), или приводило к его удлинению (Гречишкина и др., 1962). При этом наблюдались персистенция функционирующих желтых тел и изменения в эндометрии, характерные для ложной беременности. В других работах, наоборот, отмечено укорочение полового цикла после десимпатизации (Гоциридзе, 1960) и обнаружено нарушение имплантации зародышей (Светлов, Корсакова, 1959). Слабый и неопределенный эффект удаления пограничных симпатических стволов объясняется, по-видимому, тем, что полная десимпатизация органа вообще невозможна, а кроме того, роль симпатического эфферентного звена могут выполнять циркулирующие в крови катехоламины.

Вместе с тем в других вариантах опытов установлено, что целостность симпатической иннервации является необходимым условием роста, развития, структурной и функциональной полноценности яичников. Это прежде всего проявляется в экспериментах на инфантильных самках животных, т. е. в тот период постнатального развития, когда ведущим фактором регуляции структуры и функции половых желез выступают нервные влияния, а не гонадотропные гормоны. Оказалось, что яичники инфантильных крыс более чувствительны к десимпатизации, чем яичники взрослых животных. Двустороннее удаление пограничных симпатических стволов в пояснично-крестцовом отделе у крыс в возрасте 3—5 нед сопровождалось уменьшением веса яичников и общего числа фолликулов, а также веса матки (Семен, 1958; Гречишкина и др., 1962; Мыслицкий, 1971).

Еще Брукс (Brooks, 1938) отметил, что механическое или электри-

ческое раздражение шейки матки не вызывало, как обычно, наступления рефлекторной овуляции у кроликов после удаления пограничных симпатических стволов. В опытах на половозрелых крысах удаление пограничных стволов в пояснично-крестцовом отделе приводило к статистически достоверным изменениям продолжительности полового цикла только тогда, когда одновременно раздражались рецепторы матки (Гречишкينا, Полотай, 1958). Хроническое раздражение рога матки шелковыми лигатурами, парафиновыми шариками или стеклянными бусами при интактной иннервации яичников вызывает у крыс лютеинизацию желез, удлинение первого полового цикла и образование децидуом в месте раздражения эндометрия. Десимпатизация приводила к тому, что те же раздражители рога матки увеличивали продолжительность всех последующих половых циклов, усиливали лютеинизацию и учащали образование децидуом (Гречишкина и др., 1962; Киршенблат, 1973).

Парафиновые шарики, помещенные в рог матки крольчих, не вызывают образования желтых тел в яичнике. Десимпатизация изменяла реакцию яичника на этот раздражитель, и у некоторых самок в половой железе появлялись желтые тела, что объясняется повышенном чувствительности яичников к гонадотропным гормонам при дефиците симпатических влияний. В подтверждение этого приводятся данные о том, что после удаления симпатических стволов в пояснично-крестцовом отделе пролактин вызывал у крыс увеличение продолжительности ложной беременности (Киршенблат, Сербенюк, 1966). Выключение симпатических влияний ускоряет иногда реакцию яичников на гонадотропные гормоны (Киршенблат и др., 1961). Перечисленное рассматривается как доказательство того, что симпатические волокна несут к яичникам тормозные импульсы, снижающие реактивность женской половой железы по отношению к специфическим гормональным влияниям (Киршенблат, 1973).

Влияние перерезки и раздражения блуждающего нерва на структуру и функцию яичников. У взрослых крыс перерезка обоих блуждающих нервов, произведенная в фазу течки, приводила к значительному удлинению первого полового цикла, только в 1,5—2 раза увеличивала продолжительность второго и третьего циклов, не препятствовала наступлению нормальной беременности, не изменяла ее продолжительности и не нарушала родового акта и лактации. Несмотря на наличие персистирующих желтых тел в яичнике, уменьшались размеры матки и наступали атрофические изменения в эндометрии (Гречишкина и др., 1962; Чигрина, 1962). У взрослых крольчих перерезка одного блуждающего нерва в области шеи уменьшала чувствительность обоих яичников к хориальному гонадотропину. Это проявлялось через 48 ч после введения гормона в меньшем количестве геморрагических фолликулов и желтых тел и в меньшем весе яичника на стороне перерезки по сравнению с железой на контрлатеральной стороне (Чигрина, 1960а, б).

Введение пролактина взрослым крысам сразу же после двусторонней ваготомии вызывало, судя по проявлениям ложной беременности (обусловленной стимуляцией функциональной активности желтых тел), такой же эффект, как и у интактных крыс. Через 2 мес после двусторонней ваготомии, когда периферические концы преганглионарных парасимпатических волокон блуждающего нерва полностью дегенерируют, а половые циклы нормализуются благодаря включению компенсаторных приспособлений, действие пролактина на яичники оказывалось ослабленным (Киршенблат, Сербенюк, 1966).

У самок крыс в возрасте 5—6 нед двусторонняя ваготомия задер-

живала открытие влагалища в среднем на 11 дней и наступление первой течки. Частота течки в течение ближайших 2 мес уменьшалась в 12 раз. Контрольная лапаротомия вызывала подобные, но менее выраженные и быстрее проходящие изменения (Чигрина, 1962). Перерезка обоих блуждающих нервов под диафрагмой сказывалась на яичниках инфантильных крыс гораздо сильнее, чем перерезка этих нервов в области шен. После субдиафрагмальной ваготомии происходило уменьшение веса обоих яичников, а их реакция на хориальный гонадотропин оказывалась более слабой. После нескольких введений этого гормона на фоне субдиафрагмальной ваготомии пузырьчатые фолликулы достигали более крупных размеров, однако количество и размеры желтых тел были меньше. Контрольная лапаротомия у инфантильных крыс, напротив, приводила к увеличению веса яичников и повышению их чувствительности к хориальному гонадотропину (Гречишкина и др., 1962; Чигрина, 1965; Мыслицкий, 1971), что объясняется влиянием на яичники повышенной секреции АКТГ и глюкокортикоидов, вызванной хирургической травмой (Киршенблат, 1973).

Перерезка одного блуждающего нерва в области шен у инфантильных самок крыс почти не отражалась на весе яичников и на числе компактных фолликулов, но приводила к увеличению числа пузырьчатых фолликулов. Правосторонняя ваготомия на шее значительно сильнее влияла на чувствительность обоих яичников к хориальному гонадотропину, чем левосторонняя. Но в том и другом случае число желтых тел было гораздо меньше, чем у интактных крыс, получавших ту же дозу гормона (Чигрина, 1964).

Раздражение индукционным током периферических концов правого и левого блуждающих нервов у инфантильных самок крыс сразу же и на 4-й день после перерезки нервов приводило к ослаблению реакции обоих яичников на хориальный гонадотропин (Чигрина, 1964). У взрослых самок кроликов раздражение периферического конца перерезанного блуждающего нерва вслед за перерезкой также приводило к ослаблению реакции яичника на хориальный гонадотропин. Если же раздражение производилось через 4 дня после перерезки нерва, чувствительность яичников крольчих к хориальному гонадотропину оказывалась повышенной. Изменение чувствительности к хориальному гонадотропину испытывали оба яичника крольчих, но выраженнее оно было в яичнике на ипсилатеральной стороне. Это свидетельствует о том, что каждый блуждающий нерв, хотя и посылает часть волокон к яичнику противоположной стороны, преимущественно иннервирует яичник одноименной стороны (Чигрина, 1960а, б). После введения никотина необходимо было увеличить дозу гонадотропина в 2 раза, чтобы добиться созревания овоцитов и вызвать овуляцию у всех подопытных самок выюна (Киршенблат, 1950).

Реакция яичников на пельвикотомию. Двусторонняя перерезка тазовых нервов у взрослых крыс вызывает уменьшение количества пузырьчатых фолликулов в яичниках и задержку инволюции желтых тел, следствием чего является увеличение средней продолжительности половых циклов. Несмотря на наличие желтых тел, наблюдаются уменьшение размеров матки и атрофические изменения в эндометрии. У взрослых крольчих через 6—8 дней после той же операции вес яичников и число пузырьчатых фолликулов оказывались значительно меньшими, чем у контрольных самок. Двусторонняя пельвикотомия ослабляла рефлекторные реакции яичников крыс на раздражение рога матки шелковой лигатурой, что проявлялось в уменьшении числа функционирующих

желтых тел в железе и в исчезновении децидуальных изменений в матке. Раздражение рога матки стеклянными бусами на фоне перерезки тазовых нервов также вызывало ослабленную реакцию: число желтых тел оказалось значительно меньше, а децидуомы были развиты слабее. У взрослых крольчих двусторонняя перерезка тазовых нервов предотвращала увеличение размеров обоих яичников и числа пузырчатых фолликулов в них в ответ на хроническое раздражение рога матки стеклянными бусами или даже обуславливала уменьшение размеров яичников и количества пузырчатых фолликулов в них (Гречишкина, Карпова, 1961; Гречишкина и др., 1962; Киршенблат и др., 1962; Carlson, 1962).

У инфантильных самок крыс в возрасте 4—6 нед пельвикотомия приводила к уменьшению веса яичников, замедленному развитию пузырчатых фолликулов и задержке открытия влагалища. Лапаротомия без перерезки тазовых нервов не вызывала изменений в весе яичников, но задерживала развитие фолликулов, хотя в гораздо меньшей степени, чем пельвикотомия (Гречишкина и др., 1962; Киршенблат и др., 1962).

Реакция яичников на деафферентацию. Все перечисленные выше способы разобщения яичников с центральной нервной системой, с одной стороны, не обеспечивают полной денервации органа (кроме аутопластики), а с другой — затрагивают не один вид нервных проводников. Удаление солнечного и нижнего мезентериального узлов, перерезка блуждающего нерва, механическая и химическая обработка кровеносных сосудов у ворот яичника приводят не только к эфферентной, но и к афферентной денервации органа. Высказанное в последнее время И. А. Булыгиным (1964) заключение о том, что и в пределах симпатической нервной системы возможно осуществление рефлекса, позволяет предполагать, что удаление пограничных симпатических стволов также приводит к смешанной (эфферентной и афферентной) денервации яичника. В связи с этим представляют большой интерес данные о том, какие изменения в яичнике после его смешанной денервации относятся за счет выпадения эфферентной импульсации, а какие за счет деафферентации. Такие данные получены в опытах с изолированной экстирпацией спинномозговых узлов на уровне грудных и поясничных сегментов от D₆ до L₅, приводящей к массивной чувствительной денервации яичников (рис. 4, 23).

Такая деафферентация приводит в яичнике к структурным и функциональным изменениям, подобным тем, которые развиваются в связи с экстирпацией узлов солнечного и нижнего мезентериального сплетений. Они затрагивают, как и при смешанной денервации, кровеносные сосуды яичников, примордиальные, развивающиеся и созревшие фолликулы, элементы интерстициальной ткани, структуру и функцию матки и отражаются на продолжительности эстрального цикла и его фаз, на биологической полноценности овулирующих яйцеклеток и плодовитости животных. Изменения, вызываемые массивной деафферентацией, выражены в меньшей степени, чем после удаления солнечного и мезентериального сплетений. Это объясняется тем, что в последнем случае к изменениям, вызываемым нарушением связи яичника с чувствительными спинномозговыми узлами, присоединяются резко выраженные сосудистые расстройства, наступающие в результате одновременно перерыва эфферентных сосудодвигательных волокон, за которыми следуют, как отмечалось выше, вторичные изменения структуры и функции денервированного органа (Волкова, 1970).

Представляется возможность считать, что яичники являются одним

из немногих органов, которые могут служить иллюстрацией того, что первичные влияния на ткани осуществляются не только посредством прямых контактов нервных окончаний с тканевыми элементами, но и путем изменения тонуса сосудов, т. е. уровня кровоснабжения. Чувствительная денервация ведет к расширению артерий и вен и к переполнению кровью сосудов и капилляров, увеличению количества лейкоцитов в сосудах. Характерным является то, что лейкоциты не проникают через стенки сосудов и не инфильтрируют ткани органа. В этом проявляется специфика реакции сосудистой системы репродуктивных органов на деафферентацию. Однако имеется краевое стояние лейкоцитов. Для смешанной денервации характерно еще более глубокое структурное и функциональное нарушение сосудистой системы. Более резко выраженные нарушения сосудов, образуются тромбы и наступает гемостаз, повышается проницаемость капилляров и выход плазмы в ткань. Позднее возникают дегенеративные изменения клеток мышечного слоя сосудов, особенно их ядер.

В меньшей степени, чем после указанной выше массивной деафферентации, нарушения структуры и функции яичников наблюдались при удалении трех нижнегрудных и трех верхнепоясничных узлов. Но степень их выраженности была большей, чем после удаления спинномозговых узлов на уровне $D_{10} - L_1$, и еще большей, чем после удаления узлов на уровне $D_6 - D_{10}$. Было очевидным, что максимальные изменения соответствуют максимальной деафферентации, и наоборот. Если спинные узлы удалялись только с одной стороны, то дегенеративные изменения отмечались в обоих яичниках, однако в яичнике на стороне операции они были выражены в значительно большей мере. Этот факт свидетельствует о наличии перекрестной афферентной иннервации яичников.

При перерезке чревных нервов, в которых есть и чувствительные волокна яичников, развивается комплекс изменений, которые по качественным особенностям и динамике соответствуют в основном нарушениям при удалении спинномозговых узлов, но отличаются от последних более слабым проявлением и быстрым исчезновением. Ко 2—3-му месяцу стихают сосудистые явления. Значительная часть фолликулов в это время находится на той или иной стадии активного развития, а стадия ранней атрезии затрагивает небольшое количество их. Морфологическая картина дистрофических изменений в яичнике в этом случае свидетельствует о том, что она обусловлена в основном деафферентацией. Сравнительно быстрая ликвидация дегенеративных изменений при перерезке чревного нерва может быть объяснена реиннервацией яичника за счет прорастания волокон этого нерва. Меньшая выраженность процесса приводит к выводу о том, что по чревным нервам к яичнику поступает только часть чувствительных волокон, остальные идут к органу по другим проводникам (Волкова, 1970).

Даже массивная деафферентация яичников путем удаления спинномозговых узлов от D_6 до L_5 не лишает полностью железу ее афферентных связей, так как импульсы от рецепторов яичников могут передаваться в центральную нервную систему по афферентным волокнам блуждающих нервов. Если это действительно так, то надо полагать, что и эфферентные волокна блуждающего нерва участвуют в иннервации яичников. И тогда становится понятным, почему поперечные перерезки спинного мозга не прекращают обычного осуществления циклических процессов в яичниках, а только изменяют их ритм и продолжительность некоторых фаз цикла, которые вскоре нормализуются (Киршенблат, 1973).

Несмотря на то что мнение о прямых нервных связях блуждающего нерва с яичниками оспаривается (Волкова, 1970), полная деафферентация железы, по-видимому, невозможна из-за полисегментарной иннервации органа. Однако даже небольшой степени афферентной разобщенности яичника с центральной нервной системой, по-видимому, достаточно, чтобы в нем возникли структурные и функциональные изменения. Это заключение относится в равной мере и к эфферентной денервации органа.

Механизмы прямых нервных влияний на яичники. Приведенные данные не оставляют сомнения в том, что нормальное репродуктивное и гормональное функционирование яичника возможно только в условиях полной сохранности его нервного аппарата, и свидетельствуют о тесной зависимости структуры и функции гонад от целостности их афферентных и эфферентных связей с центральной нервной системой. Однако конкретные механизмы участия собственных нервов женской половой железы в регуляции роста и созревания фолликулов, овуляции и образования желтых тел, а также секреции половых гормонов остаются во многом не выясненными.

Большинство авторов склоняются к тому, что прямые нервные импульсы непосредственного отношения к специфическим функциям половых желез не имеют и регулируют лишь трофику этих органов через изменение в них неспецифических звеньев обмена веществ, от которых зависит уровень чувствительности специфических физико-химических систем к гонадотропным гормонам. В соответствии с результатами собственных экспериментов Я. Д. Киришенблат (1973) приходит к выводу, что исключение парасимпатических влияний понижает чувствительность яичников к гонадотропным гормонам, а дефицит симпатических импульсов повышает ее, хотя Репсиус и Саувард (Repcius, Sauvard, 1956) после двусторонней поддиафрагмальной ваготомии не обнаружили отклонений в чувствительности яичника кролика к гонадотропину. Известно, что конечным специфическим передаточным звеном в рефлекторной реакции яичника на механическое или электрическое раздражение матки являются гонадотропные гормоны. Оказалось, что десимпатизация и перерезка парасимпатических волокон оказывают противоположные влияния на эти рефлекторные реакции яичника при раздражении матки, и если после удаления солнечного сплетения и пограничных симпатических стволов эти реакции усиливаются, то после перерезки блуждающих или тазовых нервов они ослабляются.

В опытах О. В. Волковой (1957, 1961, 1965, 1967, 1970) удаление солнечного и мезентериального узлов, т. е. смешанная денервация, приводило к понижению чувствительности яичников к хориальному гонадотропину. По сравнению с интактными яичниками в денервированных железах после введения животным этого гормона в меньшей степени гипертрофируется фолликулярный эпителий, в меньшем количестве выявляются растущие фолликулы, появляются неактивные в функциональном отношении кистоподобные фолликулы вместо геморрагических их форм. У асцидий разрушение нервного ганглия предотвращает выбрасывание половых продуктов из гонад этих животных. Перерезка всех нервов, отходящих от ганглия, за исключением нервного стволика, идущего в область гонад, не препятствует выбрасыванию половых клеток, перерезка же этого стволика прекращает реакцию (Carlisle, 1951). Прогестерон, вызывающий в норме атрофические изменения в яичниках крыс, после смешанной денервации органа приводил к опухолевым изменениям в нем (Уколова, 1972).

При трансплантации яичников, т. е. условиях тотальной денервации органа, в одних экспериментах обнаружена пониженная реакция железы на гонадотропные гормоны (Deanesly, 1954, 1956; Krohn, 1955a, b; и др.), а в других — полное или почти полное ее отсутствие (Уколова, 1962, 1972; Sterba, 1957). Вместе с тем установлено, что чувствительность яичников к гонадотропинам сохраняется в опытах *in vitro* (очевидно, в связи с лучшим контактом последних с тканью яичников) (Suzuki et al., 1962; Kaiser, 1964; Rice et al., 1964; Gospodarowicz, 1965; и др.), что выражается в стимуляции стероидогенеза в срезах желтых тел яичников человека при добавлении в среду лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина.

Более того, чувствительность к специфическим раздражителям сохранялась *in vitro* и у изолированных фолликулов, которые брали из яичника половозрелых крольчих и инкубировали в течение 7 ч. В этом исследовании лактотропный и адренкортикотропный гормоны не влияли на продукцию стероидных гормонов фолликулами. Если же фолликулы инкубировали с лактотропным гормоном (20—60 мкг/мл), а затем в инкубационную среду добавляли ЛГ (5 мкг/мл), то секреция эстрогенов и особенно андрогенов и прогестиннов резко возрастала. ФСГ активировал секрецию всех стероидов. Добавление в эту инкубационную среду ЛГ одновременно с ФСГ приводило к увеличению секреции прогестиннов еще на 40%, а андрогенов на 12%. Секреция же эстрогенов при этом не изменялась. Максимальная стимуляция эстрогенов имела место при инкубации фолликулов в течение всего времени только с ФСГ и ЛГ (Young, Lai, 1974). Обращает на себя внимание, что, в отличие от трансплантата, эксплантат женской половой железы или ее фрагменты не теряют способности отвечать специфической реакцией на гонадотропины. Сохранение чувствительности к гонадотропным гормонам фолликулов и желтых тел яичников при их эксплантации лишний раз подтверждает, что данные, полученные в опытах *in vivo*, могут не отражать истинных изменений в половой женской железе при нарушении ее иннервации, которые маскируются эффектами действия на яичники параллельно развивающимися сдвигами в других системах организма. Вместе с тем мало вероятно, чтобы уровень чувствительности эксплантатов яичника оставался таким же, как и при существовании его в виде трансплантата в условиях целостного организма. Однако данные о том, с какой интенсивностью и в каком направлении изменяется чувствительность к гонадотропинам культивируемых женских гонад, отсутствуют.

При всей неоднозначности результатов приведенных выше исследований очевидно, что целостность нервного аппарата яичников является необходимым условием адекватного их взаимоотношения со специфическими гуморальными раздражителями. Даже небольшие нарушения в системе собственных нервов гонад приводят к изменению реакции органа на эти раздражители. Из этого следует, что даже в том случае, когда количество гонадотропных гормонов в организме не изменяется, функция яичников в зависимости от вида денервации может быть ослабленной или усиленной. Развивающиеся в результате неадекватной реакции структурные и функциональные изменения в яичниках накладываются на ранее возникшие и еще больше изменяют их реактивность до тех пор, пока не произойдет рассасывания органа (при ауто-трансплантации и массивной денервации) или восстановления его нервных связей.

Зависимость уровня чувствительности яичника к гонадотропным гормонам от целостности его нервного аппарата видна из того, что при-

живление подшиваемых к внутриселезеночному и внутрипочечному трансплантатам яичников нервов восстанавливает потерянную железой чувствительность к гонадотропинам (Уколова, 1962, 1972).

В связи с этим обращают на себя внимание данные о становлении чувствительности яичников к гонадотропным гормонам в процессе онтогенеза. В первые дни постнатального периода яичники мышей, крыс, кроликов и других животных на гипофизарную стимуляцию не реагируют вообще. В дальнейшем, в период полового созревания, чувствительность к гонадотропным гормонам постепенно усиливается (Smith et al., 1934; и др.). Н. Б. Медведева (1946) объясняет это степенью подготовленности половых желез, степенью их функциональной зрелости. Вполне возможно, что она определяется зрелостью как тканевых элементов яичника, так и нервных приборов органа (Чудновский, 1964), развитие которых, как известно, заканчивается в постнатальном периоде не сразу после рождения и запаздывает по сравнению с нервным аппаратом других органов (Кочергинский, 1946; Гамбашидзе, 1948; Хватов, 1950). Так, у неполовозрелых животных снижены рефлексы с яичников (Гамбашидзе, 1948).

Основой изменения чувствительности яичников к специфическим гуморальным раздражителям после денервации являются, несомненно, метаболические и субцеллюлярные изменения в органе. Такие изменения обнаружены после чувствительной (иссечение спинномозговых узлов) и смешанной (экстирпация узлов солнечного и нижнего мезентерального сплетений) денервации женских гонад. Наряду с резкими гистологическими сдвигами в паренхиме и строме органа выявляются изменения в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме, мембранах фолликулов и ооцитов, а также нарушения метаболизма макро- и микроэлементов, липидов, фосфолипидов, аскорбиновой кислоты, АТФ, ДНК, РНК, пластических белков, щелочной и кислой фосфатаз, сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы и других веществ (Волкова, 1970).

Подобные изменения возникают, по-видимому, и при других способах денервации яичников. Однако конкретные механизмы участия собственных нервов гонад в формировании этих субклеточных и физико-химических сдвигов также остаются неясными. Чтобы представить, насколько затруднительно решение этого вопроса, достаточно вспомнить, что только после одной лишь деафферентации любого органа одновременно включается ряд факторов, эффекты действия которых составляют комплекс дистрофических изменений.

Н. Н. Зайко (1966а, б) называет пять факторов патогенеза тканевых дистрофий при деафферентации тканей путем перерезки тройничного нерва. Можно полагать, что их количество может быть увеличено при деафферентации других тканей. В нормальных условиях чувствительное нервное волокно осуществляет передачу информации о событиях, происходящих в тканях, в центральную нервную систему и оказывает антидромные влияния на ткани при помощи тока аксоплазмы в дистальном направлении. После перерезки афферентного волокна центры головного и спинного мозга перестают получать сведения о метаболизме в деафферентированной ткани и тем самым лишаются возможности управлять метаболизмом, формообразующими процессами и функцией (первый фактор). Одновременно центральные отрезки афферентных волокон начинают испытывать ретроградное перерождение, а конец проксимального отрезка перерезанного чувствительного нерва преобразуется в невром. Таким образом, дистальная часть проксимального отрезка нерва превращается в источник ложного и патологического потоков сигнализации в центральную нервную систему, откуда

ткань по эфферентным нервнопроводниковым и гуморальным путям получает необычные стимулы, не исправляющие, а еще больше нарушающие метаболизм, формообразование и функцию ткани (второй фактор).

Одновременно происходит перерождение периферического отрезка чувствительного нерва и возникновение в связи с этим патологических антидромных стимулов, вызывающих в тканях ряд неадекватных эффектов (третий фактор). После перерождения дистального отрезка нерва ткань лишается не только искаженных, но и нормальных антидромных влияний, которые обеспечиваются в обычных условиях током аксоплазмы в дистальном направлении (четвертый фактор). Поскольку полная деафферентация ткани затруднительна, возникающие в связи с действием перечисленных факторов дистрофические изменения ткани выступают в виде источника длительного необычного раздражения инteroцепторов оставшихся нетронутыми афферентных волокон, которое является дополнительной причиной неадекватной эфферентации ткани (пятый фактор).

Перерезка чувствительного нерва приводит к дистрофическим изменениям чувствительных ганглиев и афферентных центров спинного и головного мозга, осуществляющих регуляцию соответствующего интактного тканевого образования. Эти нервные дистрофии нарушают процессы трансформации и переработки всей сигнализации, проходящей через центры к деафферентированной ткани, и тем самым содействуют еще большему повреждению ее структуры и функции (шестой фактор). Перечисленные факторы, вызывая нарушение обмена веществ, процессов формообразования и функции, приводят к изменению чувствительности тканей к эфферентным нервнопроводниковым и гуморальным влияниям, и любое из них в связи с этим может оказать губительное действие на деафферентированную ткань (седьмой фактор). Деафферентированная ткань претерпевает не только количественные, но и качественные изменения в обмене белков, нуклеиновых кислот и других веществ, что нарушает их антигенные свойства. Эти вещества превращаются в аутоантигены, вызывают выработку антител, которые включаются в патогенез процесса, развивающегося после чувствительной денервации, поддерживая его хронический характер (восьмой фактор). Перерыв чувствительных волокон нарушает регуляцию тонуса кровеносных сосудов ткани и тем самым ее кровоснабжение, изменение которого может вести не только к дистрофическим сдвигам тканевых элементов, но и к их гибели (девятый фактор).

При смешанной денервации тканей к перечисленному добавляется в первую очередь фактор выпадения эфферентных нервнопроводниковых влияний. При этом ткань лишается непосредственной нервной стимуляции клеток ее паренхимы и стромы по аксессуарным волокнам и нормальных влияний, опосредуемых изменениями местного кровообращения, поскольку смешанная денервация всегда сопровождается перерывом сосудодвигательных нервных волокон, который влечет за собой парез кровеносных сосудов, образование тромбов, гемостаз, изменение проницаемости сосудистой стенки, отек тканей и инфильтрацию тканей лейкоцитами со всеми вытекающими отсюда последствиями для паренхиматозных клеток.

Какой из перечисленных факторов, включающихся после смешанной денервации яичника, является ведущим в патогенезе трофических расстройств в органе, сказать трудно, так как никому не удавалось наблюдать результаты их действия изолированно друг от друга. Неизвестно, например, каким образом реализуется выпадение эфферентных влия-

ний; что является более пагубным для паренхимы органа: выключение прямых контактов вегетативных волокон с ооцитами, фолликулами и желтыми телами или нарушение тонуса кровеносных сосудов. Выше отмечалось, что повреждение сосудистого русла яичника может привести к тяжелым последствиям для органа вплоть до его рассасывания и замещения соединительной тканью. Поэтому то, что выключение эфферентной иннервации чревато разрывом стенки сосудов, образованием тромбов и гемостазом, по-видимому, может быть принято как доказательство повреждающего влияния дезафферентации через изменение кровоснабжения. Вместе с тем известно, что в тех случаях, когда наступает персистенция желтых тел, в частности как следствие хронического раздражения матки, развиваются в первую очередь дегенеративные изменения нервных волокон яичника в виде варикозного набухания, частичной фрагментации и т. д. И наоборот, нормализация в нервных волокнах совпадает с началом редукции длительно персистирующих желтых тел, откуда следует, что одним из условий своевременного обратного развития желтых тел является интактное состояние периферической иннервации яичника (Лисогор, 1958а, б; Лисогор, Стобецкая, 1959, 1964).

Как уже отмечалось, последствия деафферентации и смешанной денервации яичника отличаются тем, что в первом случае сосудистые расстройства выражены менее сильно, чем во втором. Вместе с тем отмечено, что степень дистрофических изменений в органе усиливается с увеличением количества экстирпируемых спинномозговых узлов. В связи с этими фактами можно было бы думать, что при афферентной денервации в качестве ведущего патогенетического фактора дистрофии яичника на первый план выступает вначале усиление и затем выпадение антидромных прямых влияний на паренхиму, а не нарушение кровообращения. Однако при анализе механизмов дистрофических расстройств в деафферентированных яичниках необходимо учитывать то, что перерезка чувствительных волокон резко нарушает поступление информации о структурном и функциональном состоянии органа в головной мозг, в частности в гипоталамус и гипофиз, и, как будет видно из данных главы 10, изменяет трофику и реактивность этих образований. Это, несомненно, должно каким-то образом изменять реакцию последних на нарушения, происходящие в яичниках, в частности на возникающее после денервации уменьшение секреторной деятельности гонад. И действительно, несмотря на то, что функция денервированного яичника снижена и в крови циркулируют низкие концентрации эстрогенов, увеличения фолликулостимулирующей функции гипофиза не наблюдается. Следовательно, только гормональная (эстрогенная) сигнализация без нервной не способна обеспечить осуществление принципа «обратной связи» между яичником и аденогипофизом. Это указывает на то, что нервнопроводниковое афферентное звено является обязательной частью механизма функционирования обратной связи.

Эти данные, а также тот факт, что хроническое механическое раздражение матки, вызывающее в нормальных условиях резкие изменения структуры и функции яичников, после гипофизэктомии, как правило, подобного действия на женскую половую железу не оказывали (Гречишкина, Карпова, 1964), позволяют предполагать, что как при чувствительной, так и при смешанной денервации яичников значительную роль в развитии дистрофии органа играют помимо указанных выше факторов изменение его чувствительности к гонадотропным гормонам и неадекватная реакция клеток аденогипофиза, вырабатывающих гонадотропины, на структурные и функциональные сдвиги, происходящие в

денервированной железе. Поскольку никому еще не удавалось предотвратить нарушение функции и структуры яичников после гипофизэктомии путем воздействий на собственные нервы яичников и на другие участки нервной системы, можно полагать, что эти нарушения в гонадах после их денервации связаны прежде всего с изменениями гонадотропной функции гипофиза и чувствительности яичников к гонадотропинам.

Основываясь лишь на данных о том, что денервация яичников приводит к снижению чувствительности органа к гонадотропным гормонам, и не придавая должного значения другим данным, свидетельствующим о том, что при иных способах денервации женской половой железы ее чувствительность к гонадотропинам может усиливаться, О. В. Волкова (1970) высказывает мнение, что изменение реактивности яичников после их разобщения с центральной нервной системой обуславливается нарушением непосредственного восприятия специфическими структурами железы действия гонадотропных гормонов в результате повреждения молекулярных механизмов рецепции этих веществ и уменьшением количества нервных приборов, через которые гонадотропины якобы оказывают свое влияние на соответствующие популяции клеток органа. Резкое уменьшение количества этих приборов или их отсутствие после денервации или аутотрансплантации яичника, по мнению автора, является основной причиной понижения чувствительности железы к гонадотропным гормонам. Эта гипотеза не имеет достаточного фактического обоснования. Остается непонятным, окончания каких нервных волокон воспринимают специфическое действие гонадотропинов и как воспринятый таким образом стимул передается на тканевые элементы яичников. Данные о том, что гормоны, в том числе и гонадотропины, могут оказывать рефлекторное действие, не дают ответа на этот вопрос, так как при рефлекторном действии гормонов только нервнопроводниковым путем теряется большинство их специфических особенностей как раздражителей и эффектор получает трансформированный неспецифический стимул. В таком случае суть рефлекторного действия гонадотропинов состоит в том, что оно изменяет всего лишь концентрацию передатчиков нервного возбуждения в симпатических и парасимпатических эффекторных окончаниях. Если же «рефлекторное действие гонадотропинов» мыслится как опосредованный через гипоталамус процесс, изменяющий функциональную активность аденогипофиза, то необходимость в допущении какого-то особого механизма действия гонадотропного гормона на яичник через нервную систему отпадает.

Согласно данным Милку и сотр. (Milku et al., 1952), в яичниках *in situ* наблюдается повышенное содержание ацетилхолина в самом начальном периоде гонадотропной реакции на аденогипофизарные гормоны. Увеличение количества ацетилхолина в яичнике под влиянием гонадотропина отмечено и в другой работе (Чигрина, 1963). Однако не только гонадотропные, но и половые гормоны вызывают повышение количества ацетилхолина в нормальных яичниках (Харченко, 1966). По отношению к трансплантатам яичников такая закономерность отсутствует (Квакина, 1965). Синэстрол приводил к снижению как содержания ацетилхолина, так и активности холинэстеразы в ткани аутотрансплантата половой железы.

Поскольку инъекции половых гормонов приводят к снижению гонадотропной функции гипофиза, а гонадотропины, повышая содержание ацетилхолина в яичнике, одновременно активируют гормональную функцию последнего, можно полагать, что действие гонадотропинов на

обмен медиатора в железе опосредуется половыми гормонами. То, что специфическое действие гонадотропинов на яичник опосредуется не медиаторами, следует из того, что ни ацетилхолин, ни катехоламины в любых дозах не в состоянии воспроизвести всю гамму специфических эффектов действия любых, в том числе гонадотропных гормонов. Можно лишь допустить, что гонадотропины одновременно со специфическими прямыми влияниями на яичник оказывают активирующее действие на парасимпатическую нервную систему, которая при помощи своего медиатора — ацетилхолина поддерживает трофическое состояние тканей яичника на оптимальном уровне. Если это действительно так, то придется признать, что гормоны одновременно со специфическими функциональными стимулами несут с собой и неспецифические трофические стимулы, действуя в последнем случае на ткани прямо или через нервную систему рефлекторно. Признание же за гормонами способности оказывать специфическое действие на ткани через нервную систему ставит под сомнение целесообразность приобретения организмом таких дистантных средств гуморальной передачи раздражения, как гормоны, и противоречит тому взгляду, в соответствии с которым продукты секреторной деятельности эндокринных органов рассматриваются как средство расширения спектра трофического влияния нервной системы.

Основную роль в механизмах вовлечения эндокринной системы в нейротрофическую реакцию организма на его раздражение играет гипоталамус. На уровне этого отдела головного мозга трофический нервный импульс трансформируется в специфические гуморальные активности, которые обладают способностью возбуждать тропные функции гипофиза. Через кринотропные гормоны преобразованный таким образом нервный стимул активирует гормонотроп в периферических эндокринных органах и благодаря этому рассыпается далее фейерверком на разнокачественные гуморальные раздражители, место избирательного действия которых определяется их химическими свойствами, а также специфическими рецепторами определенных популяций клеток «органов-мишеней». Для гонадотропинов местом избирательного действия являются клетки яичников. Роль же синаптических медиаторов первого возбуждения ограничивается поддержанием оптимального уровня неспецифического метаболизма, необходимого для адекватной реакции специфической физико-химической системы на гонадотропные гормоны. Их можно характеризовать как потенцирующие факторы, которые способствуют проявлению влияния гормонального стимула, но не передают и не подменяют его. Более того, присутствие медиаторов вовсе не обязательно для того, чтобы влияние гормонального стимула осуществилось. Назначение же гормонов состоит в том, что они служат средством раздробления нервного стимула на специализированные активности.

ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА

Иннервация. Вопрос о значении собственных нервов вилочковой железы для регуляции ее структуры и функции находится на самой начальной стадии своего решения, несмотря на то что иннервация органа считается хорошо изученной благодаря морфологическим исследованиям последнего времени (рис. 4).

Нервные волокна, подходящие к вилочковой железе и проникающие в нее, берут начало от средних и нижних шейных симпатических узлов и блуждающих нервов. Многочисленные мякотные и безмякотные нервные волокна проникают в орган через его ворота на границе средней и верхней трети в виде одного, реже двух нервных стволиков, которые отходят от более крупных нервных стволов, сопровождающих аорту и переднюю (верхнюю) полую вену. Прободая вместе с кровеносными сосудами капсулу железы и разделяясь на тонкие стволики, нервы идут по ходу сосудов в капсулу, корковый и мозговой слои органа. Нервный аппарат неодинаково развит в соединительнотканной капсуле, строме и паренхиме железы. Наиболее богат он в капсуле, в которой располагается в виде многочисленных нервных стволиков, пучков, крупно- и мелкопетлистых сплетений, одиночных волокон и окончаний. Рецепторы капсулы представлены простыми свободными нервными окончаниями, которые относят к соединительнотканным, сосудистым и сосудистотканным. Нервы капсулы проникают в строму и паренхиму самостоятельно или вместе с кровеносными сосудами. В строме железы нервный аппарат развит слабее и представлен в основном сосудисто-нервными комплексами в виде пучков нервных волокон, сопровождающих кровеносные сосуды, и периваскулярных сплетений. Нервы стромы делятся на ветви дихотомически. Дольки железы иннервируются главным образом от нервных пучков и сплетений междольковых соединительнотканных прослоек, а периферические их части — и от нервов капсулы. Мозговое вещество богаче нервами. Нервные окончания в нем сложнее по строению. Больше в нем и терминальных образований, непосредственно контактирующих с железистыми клетками. В корковом веществе нервных окончаний меньше, а строение их проще. Терминальные образования представлены в паренхиме различного вида разветвлениями и приборами в виде петелек, пуговок, кустиков, колбочек и т. д. В паренхиме железы обнаруживаются единичные нервные клетки (Иосифов, 1889; Чижев, 1926; Лавров, 1941; Курдюмов, 1948, 1951; Корнилова, 1958; Панков, 1960; Годин, 1960, 1961; Соловьев, 1965; Решетников, 1967; Шкуренко, 1972; Pines, Maimun, 1929; Kostowiecki, 1935; Tcheng, 1950; Knoche, 1955; и др.).

Не решен окончательно вопрос об иннервации телец Гассалья. Большинство авторов не наблюдали деления первичных волокон непосредственно в этих тельцах. Нервные волокна окружают тельца лишь снаружи, т. е. имеет место перикорпускулярная иннервация (Годин, 1960, 1961; Соловьев, 1965; Pines, Maimun, 1929; Kostowiecki, 1935; Tcheng, 1950). В единичных исследованиях обнаружены на клетках телец Гассалья нервные окончания в виде пуговок и пластинок (Корнилова, 1958). У плодов кошек нервные волокна прорастают непосредственно к тельцам и окружают их со всех сторон (Соловьев, 1965).

Высказывается мнение о несомненной нервной регуляции секреторной функции телец Гассалья (Васюточкин, 1915; Часовников, 1926; Зорина, 1948; Юсфина, 1959; Соловьев, 1965), осуществляемой тесным контактом телец с нервными проводниками. Вместе с тем прямых доказательств непосредственного участия собственного нервного аппарата вилочковой железы в регуляции ее структуры и функции пока не существует.

Состояние вилочковой железы в условиях имплантации. Нормальная цитоархитектоника тимуса восстанавливается уже через 2 нед после его имплантации под кожу, где вследствие недостаточного кровоснабжения вначале развиваются обширные некрозы, полностью исчезают лимфоциты, а толщина сохранившейся наружной эпителиальной зоны коркового вещества не превышает поперечника нескольких клеток (Miller, Dukog, 1964). Если мышам, тимэктомированным при рождении, на первой неделе жизни трансплантировать под кожу интактный тимус, взятый у новорожденных мышей, то такие животные развиваются совершенно нормально. По продолжительности жизни, картине крови, состоянию периферических лимфатических тканей и реакции на гомо-трансплантат они не отличаются от интактных животных (Miller, 1961, 1962a — с). При трансплантации тимуса изолированного животного реципиенты приобретали способность к отторжению любого гомологичного трансплантата кожи (Miller, 1962b, c). Подкожно имплантированный тимус молодого животного сохраняет митотическую активность и быстрый рост даже в организме старшего реципиента, собственный тимус которого в это время теряет в весе, подвергаясь глубокой инволюции (Metcalf, Ishidate, 1962). Этот факт позволил предположить, что раздражитель, возбуждающий пролиферацию лимфоцитов тимуса, исходит из самого тимуса и связан с наличием в нем клеток определенного типа. Допускается при этом прямое пространственное подчинение активно пролиферирующих лимфоцитов специализированным ретикулярным клеткам коркового вещества (Miller, Dukog, 1964).

Тот факт, что на процесс регенерации трансплантата вилочковой железы уходит значительно меньше времени, чем его требуется на восстановление нервных связей органа, а также то, что атрофические изменения, наступающие после ишемии тимуса, проходят по мере развития коллатерального кровообращения (Мельман, Шубинец, 1972), как будто бы свидетельствуют о незначительной роли прямых нервных влияний в механизмах регуляции структуры и функции железы и о большой зависимости ее морфофункциональной целостности от интенсивности кровоснабжения. Вместе с тем перевязка внутренних грудных артерий — главного источника васкуляризации вилочковой железы, приводящая к острой ишемии органа, но затрагивающая целостность только части нервных проводников, вызывает лишь атрофию, а не рассасывание тимуса. При этом эпителиальные клетки гипертрофируются, приобретают способность к пролиферации, а количество крупных телец Гассалья увеличивается и они изредка появляются в корковом веществе, чего в норме не наблюдается (Мельман, Шубинец, 1972). Вполне вероятно, что сохранность некоторых клеточных структур железы является следствием неполного перерыва в кровоснабжении, а их активация выступает как проявление компенсаторных реакций ткани органа и что ни то ни другое не связано с регулируемыми влияниями нервов, оставшихся неповрежденными после перевязки внутренних грудных артерий.

Реакция нервного аппарата вилочковой железы на возрастную и акцидентальную инволюцию органа. Обращает на себя внимание поведение нервного аппарата вилочковой железы в процессе возрастной и акцидентальной ее инволюции. Казалось бы, что частичная инволюция паренхимы железы в связи с возрастом должна сопровождаться нечезновенным соответствующей части нервных элементов органа. Однако большинство исследований не подтверждает этого предположения. В жировой ткани железы кошки даже при наличии небольшой части оставшейся паренхимы органа сохраняется обильная сеть сосудов, нервный аппарат которых сохраняет те же черты строения, что и в функционирующей лимфоэпителиальной ткани железы в период ее расцвета. Нераспад и нечезновение, а относительное увеличение количества нервных элементов было характерно для вилочковой железы в период ее выраженной возрастной инволюции. В жировой ткани железы сохраняются не только «транзитные» нервные волокна и стволы, но и концевой нервный аппарат (Соловьев, 1965).

В других работах также обращается внимание на то, что распад нервных волокон в железе при возрастной инволюции — крайне редкое явление (Корнилова, 1958; Knoche, 1955). Единственной особенностью нервного аппарата железы в этот период является повышенная аргентофилия и некоторое огрубление его, что расценивается как проявление возрастных особенностей периферической нервной системы старческого периода (Соловьев, 1965). Наблюдавшиеся же некоторыми авторами (Курдюмов, 1948; Шкуренко, 1972) распад и нечезновение отдельных нервных волокон параллельно инволюции паренхимы железы могут явиться следствием не столько возрастных, сколько акцидентальных сдвигов в органе, так как вилочковая железа очень лабильный орган, реагирующий на любое чрезвычайное раздражение организма изменением своей структуры. Сообщается, например, что при кислородном голодании кошек, сопровождающемся акцидентальной инволюцией, возникают грубые изменения как в концевых образованиях, так и в пучках нервных волокон вилочковой железы (Дружинина, 1965). Какую роль играют подобные изменения нервного аппарата тимуса и сдвига в освобождении концевыми образованиями нервных волокон медиаторов в его акцидентальной инволюции, пока сказать трудно.

Некоторые механизмы нейрогуморальной регуляции вилочковой железы. Зависимость морфофункционального состояния вилочковой железы от уровня функциональной активности симпатико-адреналовой и холинэргической систем отмечена во многих исследованиях. Так, в частности, показано, что введение симпатолитика (вещества, выключающего периферический отдел симпатической нервной системы) мышам однократно из расчета 5 и 10 мг/кг приводит через сутки к торможению пролиферации и ускорению дифференцировки лимфоцитов. Существенно (на 50—70%) снижается число митозов и пролиферирующих клеток и увеличивается количество малых лимфоцитов (Русанов и др., 1970). В этих же дозах симпатолитик способствовал развитию деструктивных изменений в вилочковой железе, наступающих после воздействия на мышей рентгеновыми лучами, и тормозил развитие репаративных процессов в органе (Забалуева, Рябуха, 1972).

Поскольку возбуждение или торможение симпатико-адреналовой и холинэргической систем, возникающие под влиянием стрессоров, введения в организм медиаторов нервной системы, симпатотропных препаратов, затрагивают, как правило, не только периферические, но и центральные адрено- и холинореактивные структуры.

вряд ли эффекты со стороны вилочковой железы можно отнести за счет дефицита или избытка прямого действия на нее симпатических или парасимпатических стимулов. Блокада или возбуждение центральных и периферических адрено- и холинореактивных структур существенно отражается, как мы видели, на функции гипоталамуса, аденогипофиза и периферических эндокринных органов, гормоны которых могут обладать тимиколитической активностью или стимулирующим действием на вилочковую железу.

Известно, что гормоны коры надпочечников обладают способностью вызывать инволюцию вилочковой железы. Наибольшей тимиколитической активностью обладает кортизол, а затем в порядке снижения этой активности следуют кортизон, кортикостерон и 11-дегидрокортикостерон. Дезоксикортикостерон и альдостерон даже в больших дозах не обладают тимиколитической активностью. Отношение кортикостероидов к инволюции вилочковой железы видно из того, что после адреналэктомии большинство стрессоров вызывает гиперплазию железы (Frank et al., 1953; Kumagai, Dougherty, 1954; и др.).

Поскольку степень инволюции вилочковой железы находится в линейной зависимости от дозы глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников, можно считать несомненным, что все те изменения функционального состояния симпатико-адреналовой и холинэргической систем и содержания медиаторов нервного возбуждения в организме, которые наступают в результате стрессорных воздействий, введения медиаторов извне, влияния на организм симпато- и холиномиметических, симпато- и холинолитических препаратов и сопровождаются активацией гипофизарно-надпочечниковой системы, одновременно вызывают акцидентальную инволюцию тимуса.

Тимиколитическое действие возбуждения или торможения симпатико-адреналовой и холинэргической систем, уменьшения или увеличения содержания медиаторов нервного возбуждения в жидких средах организма и в крови может опосредоваться не только глюкокортикоидами, но и половыми гормонами: андростероном, тестостероном, 5-андростендиолом, эстрогенами, а также большими дозами прогестерона. В общем же атрофическая реакция вилочковой железы, согласно общепринятому мнению, определяется не каким-то одним биологически активным соединением, а представляет собой итог взаимодействия различных факторов, обладающих как тормозящим, так и стимулирующим действием (Агеев, 1973; Miller, Dukor, 1964; и др.).

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ И ПАРАФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ С-КЛЕТКИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Общие сведения. Паращитовидные железы находятся в столь тесной анатомической близости со щитовидной железой, что источники их иннервации (рис. 4, 18), кровоснабжения (Добрецов, 1956; Росни, 1965) и лимфообращения (Балашев, Игнашкин, 1964) оказываются общими. Только в последнее время стали понятными физиологическое значение и целесообразность этого топографо-анатомического объединения. Открытие нового гормона щитовидной железы гипокальцемизирующего фактора, который был назван кальцитонином (Copp, Davidson, 1961; Copp et al., 1962; Hirsch et al., 1963; Pearse, 1966; и др.), привело к выводу, что щитовидная и паращитовидные железы исключительно тесно связаны между собой не только топографически, но и антагонистически функциональными взаимодействиями в отношении регулирующих влияний на кальцевый обмен в организме. И если гиперфункция околощитовидной железы проявляется в повышенном содержании кальция в крови, то усиление функциональной активности парафолликулярных (интерфолликулярных) С-клеток щитовидной железы влечет за собой снижение уровня кальция в плазме крови. Следовательно, возврат гиперкальцемии к норме может быть результатом либо усиленного выделения тиреокальцитонина щитовидной железой, либо ослабления деятельности околощитовидных желез, нормализацию же гипокальцемии можно рассматривать как производное либо усиления продукции паратормона, либо ослабления продукции тиреокальцитонина.

Нетрудно заметить, что такие взаимоотношения между щитовидной и околощитовидными железами свидетельствуют о существовании системы обратной связи, которая имеет компенсаторно-приспособительное значение, так как способствует выравниванию уровня кальция крови, когда этот уровень претерпевает изменения в сторону повышения или понижения. Но если в отношении метаболизма кальция действие тиреокальцитонина антагонистично действию паратиреоидного гормона, то на содержание фосфатов в крови и выведение их почками оба гормона оказывают одинаковое влияние (Hirsch et al., 1964; Milhaud et al., 1967). То, что оба гормона имеют одну и ту же точку приложения — депо кальция в костной ткани, в еще большей степени свидетельствует о взаимосвязанности щитовидной и паращитовидных желез. Топографо-анатомическая близость желез, общность их иннервации и васкуляризации, а также общность метаболических мишеней для гормонов, вырабатываемых С-клетками тиреоидной ткани и клетками эпителиальных телеч, подсказывают, что вопрос о нервнопроводниковой регуляции функциональной активности С-клеток щитовидной и клеток паращитовидных желез целесообразно рассматривать одновременно.

Иннервация паращитовидных желез. Как и щитовидная железа с ее парафолликулярными С-клетками, околощитовидные железы получают симпатическую иннервацию от верхних, средних и нижних шейных ганглиев, а также от звездчатых ганглиев, а парасимпатическую — от блуждающего нерва. Аfferентная иннервация околощитовидных желез относится к блуждающему нерву, а нейроны, от которых берут начало чувствительные волокна, располагаются в узловатом

ганглии соответствующей стороны (Бобыкина, 1954; Алешин, 1961; Миленков, 1963; Grollman, 1964). Возможно, что, как и щитовидная железа, парашитовидные железы получают чувствительные волокна от спинномозговых улов C_5-D_2 . Железы обильно снабжены мякотными и безмякотными нервными волокнами. Вдоль кровеносных сосудов они образуют периадвентициальные сплетения.

Многочисленные окончания представлены в парашитовидных железах терминальными разветвлениями безмякотных нервных волокон, которые образуют концевые приборы в виде петелек или пуговок между железистыми клетками паренхимы. Встречаются и более сложные терминальные образования в виде корзиночек вокруг тел оксифильных клеток. Эти корзиночки, вероятно, образованы симпатическими волокнами, идущими от верхнего шейного симпатического узла (Бобыкина, 1954, Алешин, 1961). В соединительнотканых прослойках органа встречаются и инкапсулированные нервные окончания, имеющие форму клубочков.

На том основании, что в ряде исследований перерезка симпатических и блуждающих нервов не влияла на структуру околотитовидных желез и не вызывала существенных изменений в содержании кальция в крови, роль вегетативной нервной системы в регуляции обмена кальция и фосфатов посредством изменения гормонообразующей функции эпителиальных желез ставилась под сомнение. Обобщив аналогичные данные, Н. Б. Медведева (1946) пришла к заключению, что наличие эфферентных нервов не может служить доказательством непосредственного регулирующего влияния нервной системы на секреторный процесс в парашитовидных железах и что функция собственных нервов этих желез ограничивается их влиянием на тонус интраорганных сосудов и скорость кровотока. Изменение же содержания кальция и неорганического фосфора в крови после воздействия на вегетативную нервную систему относится за счет общетрофического влияния нервных стимулов на эндокринные ткани.

Функция и структура парашитовидных желез и С-клеток щитовидной железы в условиях эксплантации и трансплантации. О независимости от вегетативной нервной регуляции биосинтеза гормона околотитовидной железы свидетельствует появление меченых «пропаратгормона» и паратгормона в ткани железы человека и в окружающей ее питательной среде при инкубации с лейцином- 3H и лизином- 3H (Chu Luke et al., 1973). Такой же вывод следует как будто бы и из результатов многочисленных клинических наблюдений и экспериментов с имплантацией околотитовидных желез, которая мало сказывается на структуре и функционировании органа даже в ближайшее после операции время, когда ни о какой реваскуляризации и реиннервации не может быть и речи. Менее убедительны в этом отношении данные, полученные в более поздние сроки после пересадки желез в связи с возможностью быстрого прорастания нервов и сосудами. Однако следует иметь в виду, что прорастание нервов в паренхиме парашитовидных желез не однозначно естественной иннервации. Во всяком случае, определенное время оно может и не обеспечить адекватные регулирующие нервные влияния на клетки эпителиальных телец.

При микроскопическом исследовании свежих парашитовидных желез через 14 дней после пересадки в их паренхиме и строме не было найдено каких-либо морфологических изменений (Sonoda et al., 1968). Хольст и сотр. (Holst et al., 1968a) через месяц после пересадки находили исчезновение структуры желез и рубцы на их месте.

В другом эксперименте на кроликах свежую парацитовидную железу после извлечения пересаживали сразу же в переднюю камеру глаза тому же животному (аутопересадка) или другому (гомпересадка). При микроскопическом исследовании пересаженные кусочки железы обнаруживали сохранность своей структуры как через 8, так и через 17 и 42 дня после трансплантации. Ядра клеток железы окрашивались хорошо, но были несколько сближены вследствие некоторого сморщивания клеток. При этом гомотрансплантаты проявляли даже лучший рост, чем аутопересадки. Это объясняется тем, что при аутопересадке в переднюю камеру глаза животного действовали одновременно два травмирующих фактора: вычленение железы и ее пересадка (Мельникова, Теодорович, 1972).

В опытах на неполовозрелых кроликах и белых крысах установлено, что в имплантатах парацитовидных и щитовидных желез, культивируемых в частично денервированных участках тела реципиентов, наряду с большей выраженностью деструктивных изменений интенсивнее протекают процессы пролиферации эпителия желез с образованием многочисленных индифферентных тяжей. Ни в одном случае при этом не удалось получить органоспецифическую дифференцировку новообразованных структур (Дунаев, Синачева, 1972).

В ряде других исследований получены данные, свидетельствующие о том, что разобщение щитовидной железы с центральной нервной системой не мешает парафолликулярным С-клеткам отвечать активацией своей специфической функции на увеличение содержания кальция в крови.

Результаты перфузий изолированной щитовидной железы кровью, обогащенной кальцием, показывают, что основным фактором, активирующим выделение тиреокальцитонина, является повышение содержания кальция в плазме, что этот фактор действует на щитовидную железу непосредственно и что непосредственные нервные влияния не играют сколько-нибудь значительной роли в регуляции функций С-клеток.

Тиреотропный гормон также не оказывает влияния на образование тиреокальцитонина. После удаления гипофиза содержание этого гипокальцемизирующего агента в тиреоидной ткани не изменяется по сравнению с нормой, в то время как поглощение йода и образование йодтиронинов после удаления передней доли гипофиза резко уменьшается (Milhaud, Moukhtag, 1965).

Полное исключение нервных влияний на парафолликулярные С-клетки щитовидной железы, которое достигается изоляцией этого органа, действительно не отражается существенно, по крайней мере в ближайшее время после операции, на функциональной активности этих клеток. Так, эксплантированный «тиреопаратиреоидный аппарат» собаки, венозные сосуды которого посредством канюли соединялись с наружной яремной веной, продолжал выделять кальцитонин при перфузии аппарата кровью с большим содержанием кальция, на что указывало понижение уровня кальция в системной крови подопытного животного. Этот эффект наступал и в том случае, если эксплантации и перфузии подвергался «тиреопаратиреоидный аппарат» одной стороны, а на противоположной стороне щитовидная и околощитовидные железы оставались интактными. При такой постановке опытов снижение уровня кальция в периферической крови наступало значительно быстрее и выражено было сильнее, чем после тотальной паратиреоидэктомии (Copp, Davidson, 1961; Copp et al., 1962; Cameron, Copp, 1963). Последнее свидетельствует о том, что, хотя гипокальцемический эффект мог явиться результатом ингибирующего влияния повышенной концентрации каль-

ция в крови на функцию денервированных полностью парашитовидных желез, он все же в большей мере обусловлен активацией секреции кальцитонина С-клетками щитовидной железы.

Симптомы гиперпаратиреоза, вызываемого у крыс гомотрансплантацией им большого количества (20—80) околотитовидных желез и проявляющегося гиперкальциемией, а также образованием почечных камней, почти полностью исчезают, если реципиентам одновременно подсадить изологические щитовидные железы (Gittes, Radde, 1966). Это свидетельствует о сохранности функции обеих желез в условиях трансплантации. Поверхностное прижигание аутоотрансплантированной в *m. sternomastoideus* или в мышцы конечности щитовидной железы, которая после пересадки прекращала выделение кальцитонина, вызывает резкое падение содержания кальция в крови уже через час после воздействия. Такое же воздействие на аутоотрансплантированную щитовидную железу у голодных животных приводит к более сильному снижению содержания кальция крови, чем у сытых. Гипокальцемический эффект прижигания щитовидной железы непродолжителен. Он достигает максимума через 1—6 ч после воздействия, а затем уровень кальция начинает постепенно повышаться, возвращаясь к норме в течение 5—24 ч (Mogey, 1966). Следовательно, неспецифическое непосредственное раздражение щитовидной железы, полностью лишенной нервных связей, приводящее лишь к поверхностному некрозу тиреоидной ткани, также может вызывать стимуляцию функциональной активности парафолликулярных С-клеток.

Гипокальцемический эффект прижигания изолированной железы (Mogey, 1966), если это воздействие применялось в первые дни после трансплантации органа, можно отнести за счет раздражения еще не переродившихся нервных, в том числе симпатических, волокон. На возможность участия нервной системы в механизме понижения содержания кальция в крови, т. е. усиления отдачи в кровь тиреокальцитонина после прижигания щитовидной железы, указывают результаты опытов, проводимых *in situ*. Если у половозрелых крыс-самцов, содержащихся в течение 4 дней на рационе, бедном кальцием, хирургическим путем удалить околотитовидные железы, то содержание кальция в крови, как и следовало ожидать, снижалось. Несмотря на низкое содержание кальция в крови, прижигание щитовидной железы на таком фоне приводит к усилению гипокальцемии (Morii et al., 1963). Подобные результаты можно принять как исходные для предположения, что непосредственные нервные влияния являются стимуляторами функциональной активности С-клеток щитовидной железы. Однако исходя из результатов этих опытов, трудно определить, какие нервные влияния причастны к активации функции С-клеток — парасимпатические или симпатические. Определенную ясность в решение этого вопроса вносят другие данные.

Реакция щитовидно-паращитовидного комплекса на изменение прямых симпатических и парасимпатических влияний. Если у собак вызвать гипокальцемию внутривенным вливанием щавелевокислого натрия, то восстановление нормального уровня кальция в крови (т. е. его повышение) заметно ускоряется при раздражении верхних шейных симпатических ганглиев либо при введении адреналина (Morii et al., 1965). Тот же эффект наблюдался и при выключении парасимпатической иннервации (Morii et al., 1963). Вместе с тем травмирование гортанных нервов, которое само по себе не оказывает заметного влияния на содержание кальция в крови (Broulik et al., 1967), в условиях паратиреоидэктомии замедляло развитие гипокальцемии (Hirsch et al., 1963) настолько, что

супрадиафрагмальная ваготомия оказывалась в состоянии ослабить симптомы паратиреопривной тетании (Roby et al., 1940). У кошек раздражение шейного симпатического нерва вызвало гиперкальцемию (Speranskaja-Stepanova, 1931). Из приведенных фактов как будто бы следует, что повышение тонуса симпатической нервной системы либо ослабление парасимпатического тонуса способствует увеличению содержания кальция в крови. Этот гиперкальцемический эффект может развиваться как следствие недостаточного поступления тиреокальцитонина в кровь. Тогда надо было бы признать, что симпатические импульсы снижают продукцию и выделение этого гормона.

Однако, по мнению некоторых авторов (Morii et al., 1963, 1965), симпатические стимулы возбуждают выделение паратиреоидного гормона, т. е. активируют функцию околощитовидных желез. Б. В. Алешин (1969) считает, что ускорение нормализации гипокальцемии под влиянием симпатической импульсации может быть следствием не только усиленного выделения паратиреоидного гормона, но и уменьшения секреции тиреокальцитонина. В определенной мере это подтверждается данными о том, что введение адреналина интактным крысам не отражается на уровне содержания кальция в крови, но вызывает гиперкальцемию у паратиреоидэктомированных животных (Mogey, Kenny, 1964), у которых отсутствие паращитовидной железы само по себе должно сопровождаться гипокальцемией. Поэтому эффект гиперадреналинемии у этих животных следует расценивать, видимо, как результат ослабления продукции и выделения тиреокальцитонина, а не повышения в крови содержания паратиреоидного гормона, поскольку паращитовидные железы удалены.

С этими взглядами хорошо согласуется тот факт, что при экстирпации верхнего шейного симпатического узла у животных возникают гипокальцемия и расширение сосудов околощитовидных желез (Русецкий, 1956). Перерезка шейного симпатического нерва у лошади также вызывала снижение концентрации кальция в крови (Collet, Peres, 1949). На том основании, что у крыс, которые подвергались двусторонней цервикальной ганглюэктомии в раннем постнатальном периоде, развивались катаракты, Л. М. Лепехина (1971) пришла к выводу, что недостаток симпатических влияний приводит к гипофункции паращитовидных желез, усугубляющейся с наступлением половозрелости. Таким образом, можно полагать, что исключение симпатических влияний помимо ослабления функциональной активности паращитовидных желез приводит к повышению функции С-клеток щитовидной железы.

В главе 4, посвященной щитовидной железе, отмечалось, что симпатические импульсы, возбуждая функциональную активность щитовидной железы, связанную с метаболизмом йода и синтезом тиреоидных гормонов, ослабляют пролиферацию тиреоидной паренхимы (Алешин, 1971), в состав которой входят и парафолликулярные С-клетки. В связи с этим возникает вопрос: не является ли это изменение одним из проявлений угнетающего влияния симпатических импульсов на биосинтез тиреокальцитонина и причиной ослабления секреции гормона? В определенной мере положительный ответ на этот вопрос получен в опытах с введенным крысам, подсыновкам и другим животным веществом, которое стимулирует пролиферацию тиреоид-антитиреоидных веществ, которые стимулируют пролиферацию тиреоид-антитиреоидных веществ, которые стимулируют пролиферацию тиреоид-антитиреоидных веществ. Эти вещества наряду с усилением пролиферации приводили к небольшому увеличению содержания тиреокальцитонина в щитовидной железе (Aliapoulios et al., 1965; Care et al., 1966; Yasumura et al., 1967). Хотя и существуют данные, позволяющие предполагать, что тиреостатические вещества, по-видимому, блокируют процесс выве-

дения тиреокальцитонина в кровь, нет оснований отрицать, что усиление интенсивности пролиферативных процессов в щитовидной железе может сопровождаться определенной степенью активации биосинтеза тиреокальцитонина.

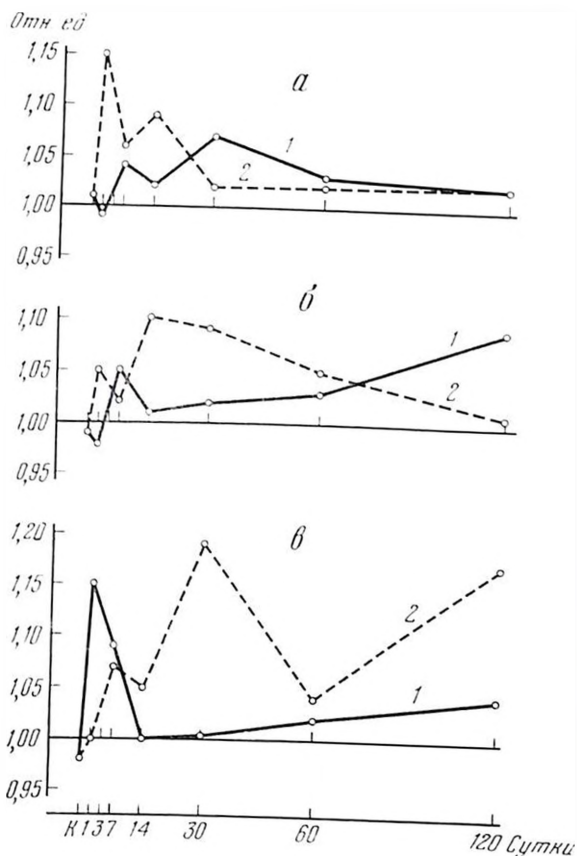
Некоторые механизмы нервной регуляции щитовидно-паращитовидного комплекса и обмена кальция. Перечисленные факты, а также то, что кальцемические эффекты, развивающиеся в результате воздействий на нервы щитовидно-паращитовидного комплекса, не проявляются в условиях тирео-паратиреоидэктомии, позволяют считать, что влияние симпатических и парасимпатических импульсов на содержание кальция в крови реализуется путем их действия непосредственно на эти железы.

Однако это утверждение не совсем правильное, так как при чрезвычайных условиях возможно и непосредственное, без вовлечения тирео-паратиреоидного комплекса, влияние нервных импульсов на обмен кальция и его мобилизацию из депо. Так, Т. О. Мазяр (1940), П. М. Каплан и соотр. (1962) показали, что удаление или хроническое раздражение двигательной зоны коры головного мозга у собак вызывают гиперкальцемию на стороне, противоположной очагу воздействия на кору головного мозга. В опытах с хроническим раздражением седлищного нерва наблюдали увеличение веса паращитовидных желез, изменение содержания в них ДНК и РНК, увеличение концентрации кальция в крови и мягких тканях, уменьшение его содержания в костях и образование почечных камней. Вместе с тем в значительно большей степени потеря кальция проявлялась в костях стопы, голени и бедра той конечности, которая подвергалась денервации. Неравномерно увеличивалось содержание кальция в мягких тканях парных органов, что отражало неодинаковое непосредственное влияние нервных стимулов на обмен веществ в тканях левой и правой сторон тела. В этих опытах отмечена также асимметрия в изменении веса паращитовидных желез и содержания в них ДНК и РНК. Это позволяет считать, что интенсивность физико-химических и пролиферативных реакций паращитовидных желез регулируется не только содержанием кальция в крови, но и непосредственными нервными влияниями на паренхиму органа (Ажипа, 1970, 1974) (рис. 26).

Известно, что удаление околотитовидных желез у различных животных или введение им паратиреоидина вызывают резкие изменения функции и структуры нейронов различных отделов нервной системы, в том числе коры головного мозга (Чечулин, 1929; Волкова, 1936; Зевальд, 1947, 1949; Баранова, 1953, 1954, 1955; Юрьева, 1954; Мартыненко, 1956; и др.). Клинические наблюдения за больными гипо- и гиперпаратиреозом привели к таким же выводам, в результате чего в синдромы этих заболеваний в качестве важных их признаков включены характерные симптомы повреждения нервной системы. Основной причиной нарушения функций нервной системы при гипер- и гипопаратиреозе является изменение концентрации в крови кальция, который играет значительную роль в поддержании основных свойств клеточных мембран и тем самым в формировании процессов нервного возбуждения и проведения. Наряду с непосредственным участием кальция в этих процессах установлено рефлекторное его действие на нервные клетки. Это подтверждается данными о возможности образования условных рефлексов на изменение концентрации кальция в крови, а также данными о влиянии на нервную систему растворов солей кальция различной концентрации при перфузии ими изолированного от общего круга кровообращения паратиреоидного аппарата (Бенетато и др., 1957).

Рис. 26. Отношение концентрации РНК (а), ДНК (б) и веса (в) левой паращитовидной железы соответственно к концентрации РНК, ДНК и весу правой паращитовидной железы кроликов в различные сроки хронического «одностороннего» раздражения нервной системы

- 1 — перерезка левого седалищного нерва и введение в его проксимальный отрезок 2%-ного раствора формалина;
2 — аллергическое воспаление левого седалищного нерва;
К — контроль;
1—120—сутки после повреждения нерва



Тот факт, что раздражение и повреждение верхних шейных симпатических узлов и блуждающих нервов, посылающих свои волокна к С-клеткам щитовидных желез и клеткам паращитовидных желез, оказывают влияние на уровень кальция, но не способны изменить его после тиреоид- и паратиреоидэктомии, позволяет считать, что вегетативные нервы являются одним из важных средств передачи к указанным клеточным популяциям возбуждения, возникающего в центральной нервной системе в результате прямого или рефлекторного действия кальция крови. В связи с этим представляется правомерным предположить, что регуляция биосинтеза и выведения в кровь тиреокальцитонина и паратиреоидина осуществляется при помощи по крайней мере двух механизмов, один из которых основан на прямом, а другой на рефлекторном действии измененной концентрации кальция в крови на паращитовидную железу и парафолликулярные С-клетки щитовидной железы.

С. Г. Генес (1954) полагал, что избыток или недостаток кальция в крови влияет на околощитовидные железы через высшие отделы центральной нервной системы, систему гипоталамус — гипофиз и вегетативные нервы. Однако отношение гипофиза к функционированию околощитовидных желез с достоверностью не установлено, уменьшение же веса паращитовидных желез после гипофизэктомии может быть объяснено выпадением действия соматотропина (Медведева, 1946).

Изложенные выше экспериментальные данные вскрывают сложность существующих взаимоотношений в регуляции деятельности паращитовидных желез и С-клеток щитовидной железы. Несомненными остаются факты влияния симпатической и парасимпатической нервной системы на

процесс поступления паратгормона и тиреокальцитонина в общий кровоток. Предположение же о непосредственном влиянии вегетативной нервной системы на биосинтез этих гормонов, регулирующих уровень кальция и неорганического фосфора в крови человека и животных, нуждается в дополнительных подтверждениях. Вполне возможно, что влияние нервных стимулов ограничивается изменением чувствительности паратиреоидных клеток и С-клеток щитовидной железы к прямому действию кальция и неорганического фосфора.

Как уже отмечалось, паратиреоидэктомия приводит к нарушению функции коры и подкорковых образований головного мозга, его промежуточной части, вегетативных центров, периферического отдела симпатической и парасимпатической нервной системы, в результате чего возможно нарушение нервнотрофической функции. По-видимому, следствием этого являются наблюдавшиеся при гипопаратиреозе трофические расстройства со стороны волос, ногтей и зубов. Механизм нервных расстройств сводится обычно к гипокальцемии, развивающейся в результате недостатка или отсутствия гормона околощитовидных желез, к недостаточному притоку кальция к нервным клеткам. Однако в это никем не оспариваемое заключение должно быть внесено в связи с данными ряда исследований некоторое уточнение. После удаления двух околощитовидных желез происходит одинаковое по степени увеличение хронаксии нервно-мышечного аппарата парных мышц, что объясняется ослаблением интенсивности субординационных влияний центральной нервной системы на периферический нервно-мышечный аппарат под влиянием недостатка паратиреоидного гормона, т. е. гипокальцемии (Маркова, 1953). Если бы это изменение хронаксии было связано только лишь с гипокальцемией, то одностороннее удаление околощитовидных желез давало бы такой же симметричный эффект. В действительности же односторонняя паратиреоидэктомия вызывала удлинение хронаксии мышц в основном на ипсилатеральной стороне. Хронаксия мышцы на противоположной стороне или не менялась, или также удлинялась, но в значительно меньшей степени, в результате чего изменения по этому показателю оказывались асимметричными (Каплан и др., 1954). Этот опыт показывает, что после паратиреоидэктомии выпадают не только гуморальные (недостаток кальция в крови), но и нервнопроводниковые афферентные влияния эпителиальных телец на моторную зону коры головного мозга. В противном случае трудно было бы объяснить отмеченный феномен асимметрии субординационных влияний коры мозга на функциональные свойства одноименных мышц правой и левой стороны тела.

Из приведенных данных следует, что наряду с определенным уровнем кальцемии в механизме поддержания нормального соотношения тормозного и раздражительного процессов в центральной нервной системе значительное место занимает афферентная сигнализация по нервным проводникам, возникающая в рецепторах паращитовидных желез. Возможно, что рецепторы желез воспринимают изменения интенсивности не только неспецифического, но и специфического метаболизма. Основанием для такого предположения являются следующие данные. При удалении околощитовидных желез с одной стороны на фоне асимметрии в содержании кальция в венозной крови конечностей, вызванной предварительным хроническим раздражением моторно-премоторной зоны коры головного мозга той же стороны, эта асимметрия в содержании кальция принимает противоположную направленность. При удалении околощитовидных желез противоположной стороны по отношению к очагу хронического раздражения в коре мозга направленность асимметрии не меняется (Каплан и др., 1954).

О том, что для поддержания оптимального функционирования нервных центров действительно необходим определенный уровень центростремительных нервных влияний со стороны околощитовидных желез, свидетельствуют результаты опытов другого рода. Хроническое раздражение околощитовидных желез приводит к усилению интенсивности субординационных влияний центральной нервной системы на периферический нервно-мышечный аппарат, вследствие чего хронаксия нервов и мышц укорачивается (Маркова, 1953). Хроническое же раздражение одной наружной околощитовидной железы вызывает асимметрию хронаксии нерва, иногда и мышц вследствие укорочения хронаксии на стороне раздражения (Каплан и др., 1954). Установлено также, что упомянутые изменения субординационных влияний обусловлены соответствующими сдвигами в функциональном состоянии определенных участков мозга. При хроническом раздражении паращитовидных желез они возбуждаются, а после частичного их удаления угнетаются (Маркова, 1953). В связи с результатами этих опытов можно считать, что для возникновения изменений в центральной нервной системе не имеет значения, какая афферентная сигнализация с интероцепторов паращитовидных желез выпадает или усиливается: специфическая или неспецифическая. В литературе пока отсутствуют конкретные данные о том, какую роль играет афферентная сигнализация с интероцепторов паращитовидных желез в регуляции структуры и функции самого органа. По аналогии с другими эндокринными органами можно полагать, что она принимает участие в механизмах тонкого приспособления работы околощитовидных желез к ритмическим колебаниям условий внутренней среды организма.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА (ИНСУЛЯРНЫЙ АППАРАТ)

Иннервация. Поджелудочная железа иннервируется ветвями симпатических, блуждающих и спинальных нервов (рис. 4, 27). Не исключено, что в железу проникают и волокна от п. *phrenicus*. Симпатические волокна проходят на своем пути к железе преимущественно в составе больших и малых чревных нервов, солнечного и верхнего мезентерального сплетений, а затем заднего и переднего печеночных, селезеночного и левого почечного сплетений. Преганглионарные симпатические волокна переключаются на нейроны постганглионарных волокон в основном в узлах солнечного и мезентерального сплетений, хотя возможно расположение периферических нейронов симпатической иннервации железы в узлах других перечисленных выше сплетений и в других паравerteбральных узлах. Иннервация рапсгеас из узлов левого почечного сплетения непостоянна. Парасимпатические волокна направляются к поджелудочной железе в составе заднего ствола блуждающего нерва. Как правило, все эти волокна, прежде чем подойти к железе, проходят через солнечное, селезеночное, печеночные и левое почечное сплетения. Изредка (в 10—12% случаев) выделяются прямые нервные ветви из заднего ствола блуждающих нервов к поджелудочной железе. Нейроны постганглионарных парасимпатических волокон располагаются в поджелудочных сплетениях и в самой железе. Аfferентная иннервация органа осуществляется нейронами грудных спинномозговых узлов, преимущественно за счет 7—10 спинальных ганглиев (рис. 4, 27). Основная масса этих аfferентных проводников следует к железе в составе вначале чревных нервов, а затем перечисленных выше сплетений. Кроме того, возможна аfferентная иннервация рапсгеас чувствительными волокнами блуждающего нерва, проходящими через солнечное сплетение, и чувствительными волокнами п. *phrenicus*, которые могут проникать к железе, с одной стороны, от диафрагмального сплетения через селезеночное сплетение, а с другой — от солнечного сплетения, получающего от правого диафрагмального нерва 1—2 веточки (Олеандров, 1940; Воробьев, Синельников, 1948; Петков, Манолов, 1965; Росин, 1965; Акулинин, 1966; Первушин, 1967; Гвазава, 1975; Brugsch et al., 1921; Müller, 1924; и др.).

Подходящие к поджелудочной железе нервные волокна различного происхождения, вступая в ее вещество, образуют поджелудочные сплетения в толще передней и задней поверхности. В толще передней поверхности железы залегает переднее сплетение, которое располагается поверхностнее протоков, распространяясь от хвоста до верхней части головки рапсгеас. В толщу нижней части головки железы со стороны передней ее поверхности вступают ветви от верхнего мезентерального и переднего печеночного сплетений, минуя переднее поджелудочное сплетение. В толще железы со стороны ее задней части различают два сплетения: заднее сплетение тела и хвоста и заднее сплетение головки рапсгеас. Оба задних сплетения развиты лучше по сравнению с передним. По ходу некоторых ветвей, образующих заднее сплетение головки, залегают небольшие нервные узлы, часть которых принадлежат к парасимпатическому отделу нервной системы и являются местом синаптического соединения преганглионарных волокон блуждающего нерва с постган-

лионарными нейронами (Воробьев, Синельников, 1948; Ramon-y-Cajal, Sala, 1891; Brugsch et al., 1921; и др.). Это положение неоднократно оспаривалось (Müller, 1924). Часть волокон задних сплетений проникает в вещество поджелудочной железы независимо от сосудов, а вторая часть — по ходу сосудов.

К задней поверхности головки поджелудочной железы подходят нервы из правой половины солнечного, заднего печеночного и верхнего брыжеечного сплетений. Верхний край и передняя поверхность головки принимают нервные ветви из переднего печеночного, желудочно-двенадцатиперстного, верхнего брыжеечного сплетений и заднего ствола блуждающих нервов. В заднюю поверхность начального отдела тела поджелудочной железы вступают нервные стволы из левой части солнечного, селезеночного и верхнего брыжеечного сплетений. В верхний край проникают нервные ветви из заднего ствола блуждающих нервов и переднего печеночного сплетения, а в нижний край — ветви из верхнего брыжеечного сплетения. В иннервации дистального отдела тела и хвоста участвуют нервные ветви из селезеночного и левого почечного сплетений, которые подходят к верхнему отделу и задней поверхности поджелудочной железы (Гвазава, 1975).

Все ветви, образующие переднее сплетение поджелудочной железы, проходят в ее вещество, не сопровождая сосуды (Воробьев, Синельников, 1948). Волокна задних сплетений железы проникают в орган независимо от сосудов и следуя по ходу сосудов. Обнаружены также интраорганные сплетения в поджелудочной железе. Микрофармакологические исследования иннервации поджелудочной железы привели к заключению о наличии в железе местных скоплений ганглиев, составляющих центры миелинового сплетения, которые находятся на пути блуждающих нервов, центры ремаковского сплетения, связанные с симпатической нервной системой, и центры леонтовичевского и безмякотного периферических нервных сплетений, состоящих из диффузных ядросодержащих нервных сетей, пронизывающих весь орган (Олеандров, 1940). Морфологическое и гистохимическое исследование этих узлов не выявило существенных отличий их от других вегетативных ганглиев (Петков, Манолов, 1965).

Постганглионарные симпатические и парасимпатические волокна оканчиваются в инсулярных островках, ацинусах, выводных протоках и сосудах поджелудочной железы (рис. 27). Описаны периинсулярные сплетения, которые представлены тяжами шванновских клеток с проходящими в них безмякотными волокнами. От периинсулярных сплетений волокна или их коллатерали проникают внутрь островков. Окончания безмякотных волокон, располагающихся между инсулярными клетками, представляют собой простые ветвления с небольшим числом коллатералей и относятся к эфферентным. Рецепторные структуры представлены терминальными ветвями мякотных волокон на ограниченной территории островков (Пинес, 1932а, б; Рабкина, 1955; Первушин, 1967; De Castro, 1923; и др.). Между островковыми клетками встречаются характерные нервные клетки, благодаря чему эти образования получили название нервноинсулярных комплексов (van Campenhout et al., 1954).

Фернер (Ferner, 1954) считает, что α -клетки инсулярного аппарата иннервируются симпатическими нервами и, следовательно, секреция глюкагона может явиться результатом изменения функционального состояния симпатического отдела нервной системы.

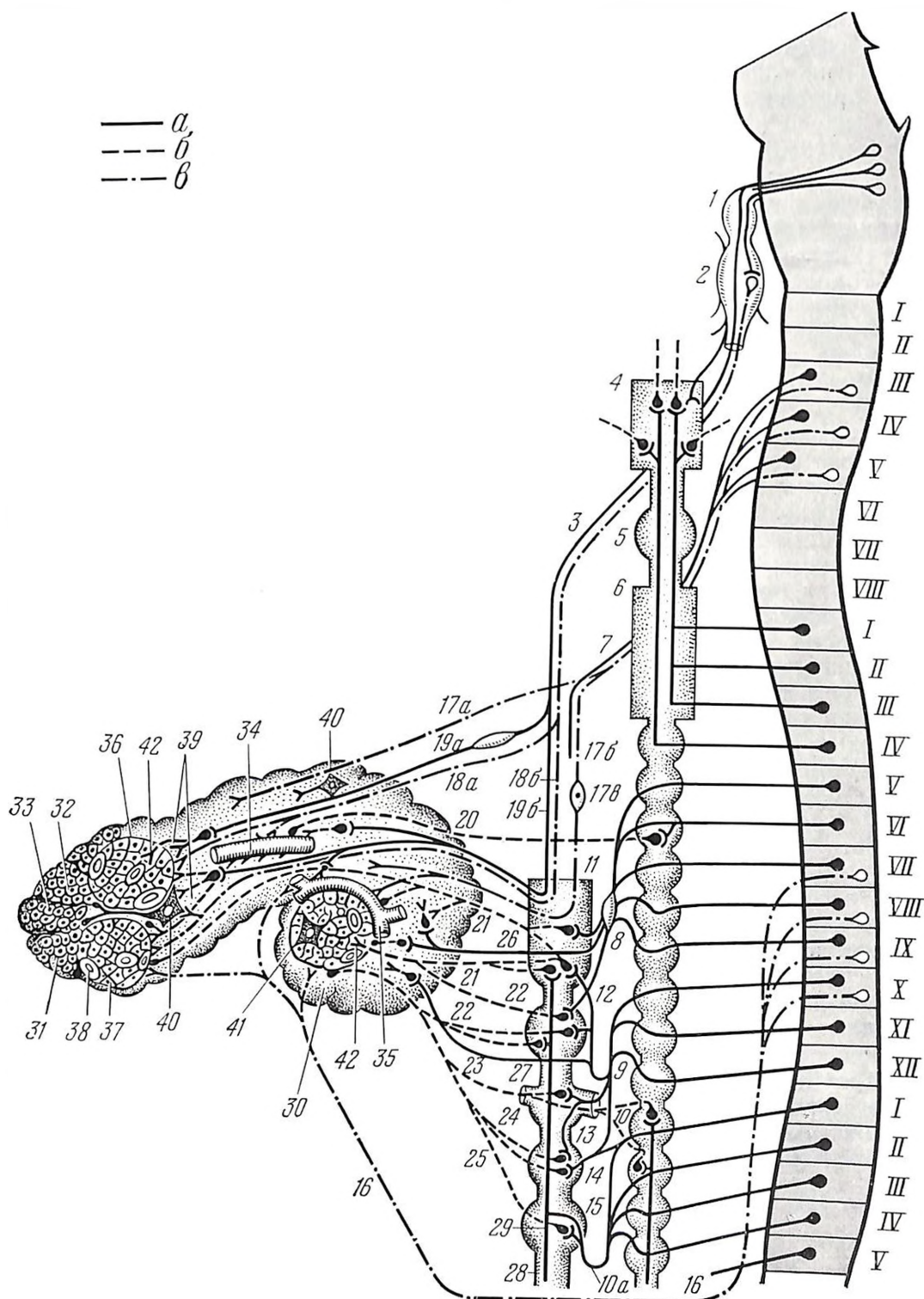
Наличие высокодифференцированного нервного аппарата в поджелудочной железе позволяет предполагать большое значение нервной системы в регуляции ее эндокринной деятельности, тем более что эволю-

ционно эндокринные железы, в том числе, по-видимому, и островки Лангерганса, возникли не раньше нервной системы, а после достижения последней достаточно высокой степени дифференцировки (Алешин, 1958). Однако многие стороны нервной регуляции функции инсулярного аппарата железы остаются до сих пор неясными, что в определенной степени связано с односторонним подходом в анализе экспериментальных данных.

Открытие того факта, что глюкоза стимулирует секрецию инсулина, и продолжительное время существовавшее убеждение, что инсулин не проникает через гемато-энцефалический барьер, тщетность попыток найти для инсулярного аппарата поджелудочной железы тропный гормон гипофиза и гипоталамический реализующий фактор — все это предопределило на многие годы скептическое отношение к возможности существования нервных механизмов влияния на функцию островков Лангерганса и мешало выяснению взаимоотношений между гуморальными и нервными факторами регуляции биосинтеза инсулина. Негативную роль

Рис. 27. Источники иннервации поджелудочной железы (ориг.)

- 1 — gnl. jugulare;
 - 2 — gnl. nodosum;
 - 3 — n. vagus;
 - 4 — gnl. cervicale sup.;
 - 5 — gnl. cervicale medium;
 - 6 — gnl. stellatum;
 - 7 — n. phrenicus;
 - 8 — n. splanchnicus major (иногда с gnl. splanchnicum);
 - 9 — n. splanchnicus minor;
 - 10 — стволки от truncus sympathicus к pl. praeaorticus abdominalis;
 - 10a — стволки от g.g. trunci sympathici к gnl. mesentericum inf. (15);
 - 11 — gnl. splanchnicum (gnl. semilunaria);
 - 12 — gnl. mesentericum sup.;
 - 13 — pl. praeaorticus abdominalis;
 - 14 — gnl. renali-aorticum (inf. et sup.);
 - 15 — gnl. mesentericum inf.
- Нервные волокна к поджелудочной железе — афферентные:
- 16 — от спинальных ганглиев D₇—D₁₀ (для удобства восприятия ход этих волокон вынесен за пределы хода симпатических волокон, отходящих от тех же сегментов спинного мозга и проходящих в составе чревных нервов);
 - 17a — от n. phrenicus sin (?);
 - 17b — от n. phrenicus dex.;
 - 17c — gnl. phrenicum Luschka;
 - 18a — от n. vagus sin.;
 - 18b — от n. vagus dex.;
- эфферентные преганглионарные парасимпатические:
- 19a — от n. vagus sin.;
 - 19b — от n. vagus dex.;
- эфферентные постганглионарные симпатические:
- 20 — от g. g. trunci sympathici (?);
 - 21 — от gnl. splanchnicum (gnl. semilunaria);
 - 22 — от gnl. mesentericum sup.;
 - 23 — от pl. praeaorticus abdominalis (?);
 - 24 — от gnl. renali-aorticum (inf. et sup.);
 - 25 — от gnl. mesentericum inf. (?);
- преганглионарные симпатические волокна, не прерывающиеся в паравертебральных ганглиях:
- 26 — от n. splanchnicus major;
 - 27 — от n. splanchnicus minor;
 - 28 — межбрыжеечный тракт, соединяющий gnl. mesentericum inf. с верхним брыжеечным ганглием pl. solaris и контактирующий с нервами pl. mesentericus;
 - 29 — соединительные ветви между gnl. mesentericum inf. и узлами pl. solaris;
 - 30 — caput pancreatis;
 - 31 — cauda pancreatis;
 - 32 — доляка железы;
 - 33 — междольковая соединительнотканная перегородка;
 - 34 — ductus pancreaticus major;
 - 35 — кровеносный сосуд;
 - 36 — островок Лангерганса;
 - 37 — β-клетка островка Лангерганса;
 - 38 — α-клетка островка Лангерганса;
 - 39 — поверхностное нервное сплетение островка Лангерганса;
 - 40 — ганглиозные нервные клетки в соединительной ткани железы;
 - 41 — нервная клетка между клетками островков Лангерганса, образуя так называемый «нервно-инсулярный комплекс»;
 - 42 — окончания безмякотных эфферентных волокон между инсулярными клетками.
- Перечисленные выше эфферентные и афферентные волокна подходят к железе в составе pl. pl. solaris, hepaticus ant. и post., lienalis, mesentericus sup., renalis sin. и образуют в железе pl. pl. pancreaticus ant., corporis et caudae pancreatis post., capitis pancreatis post. Изображение этих сплетений затруднило бы чтение рисунка. Не показаны также некоторые паравертебральные ганглии, которые, возможно, посылают постганглионарные симпатические волокна к железе.
- a, б, в — то же, что на рис. 14.



в этом отношении сыграли противоречивые данные ранних экспериментов с воздействиями на структуры головного мозга, блуждающий и симпатические нервы, результаты которых учитывались не по содержанию инсулина в крови, а по уровню гликемии, которая является интегральным показателем состояния различных механизмов, участвующих в регуляции обмена углеводов. Все это привело к тому, что до сих пор ряд авторов отвергают возможность существования нервной регуляции секреции инсулина, а регуляторным механизмом его биосинтеза и выделения признается гуморальный фактор — уровень гликемии в периферической крови (Gayet, Guillaumie, 1927, 1933a—c; Houssay et al., 1929, 1941; Miller, 1970).

Функция островков Лангерганса в условиях эксплантации и имплантации. Упрочению мнения о чисто гуморальном механизме регуляции биосинтеза и выделения инсулина способствовали результаты опытов с инкубацией срезов и фрагментов поджелудочной железы, а также с перфузией изолированного органа. Оказалось, что изолированная поджелудочная железа и даже срезы ее реагируют усилением секреции инсулина на возрастание концентрации глюкозы в перфузате или инкубационной среде (Mehiert et al., цит. по: Донскова, 1974; Anderson, Long, 1947; Grodsky et al., 1963; Coore, Randle, 1964; и др.). В частности, Гродски и сотр. (Grodsky et al., 1963) обнаружили, что пропускание через изолированную поджелудочную железу 50—150 мг% раствора глюкозы ведет к немедленной секреции инсулина. Увеличение концентрации глюкозы до 150—500 мг% приводит к дальнейшему усилению отделения гормона. При этом повышается и дегрануляция клеток островковой ткани. Показано также, что изолированные β -клетки островков отвечают повышением своей функциональной активности на изменение в инкубационной жидкости концентрации глюкозы (Vance et al., 1968).

Известно, что поджелудочная железа продолжает выделять значительное количество инсулина в течение нескольких недель после ее пересадки у собак и обеспечивать нормальную гликемию натошак. Однако в дальнейшем функция железы постепенно снижается, а β -клетки неадекватно реагируют на нагрузку глюкозой (Houssay et al., 1947; Ota et al., 1968). Поджелудочная железа, пересаженная человеку, у которого диабет развился еще в юношеском возрасте, также была способна повышать концентрацию инсулина в крови после нагрузки глюкозой или толбутамидом (Kelly et al., 1967).

На основании перечисленных данных некоторые авторы приходят к заключению, что нервные связи железы с организмом для секреции инсулина не обязательны. Однако при этом не учитывается наличие в трансплантированной железе внутриорганный нервный аппарат с микроганглиями и ганглиозными клетками, а также нервноинсулярных комплексов. Упускаются из виду факты постепенного истощения функции пересаженной железы и кратковременности переживания ее фрагментов *in vitro*. Не принимается во внимание и то, что сохранность секреторной функции островков денервированной железы сама по себе не может служить доказательством непричастности нервной системы к образованию и выделению инсулина. Серьезным просчетом является недооценка данных последнего времени, свидетельствующих об отсутствии жесткой корреляции между изменениями содержания сахара в крови и секрецией инсулина при различных воздействиях на организм.

В условиях целостного организма могут проявить себя многие факторы, которые способны оказать прямое или косвенное влияние на сек-

рецию инсулина и маскировать или ослабить непосредственное действие нервных стимулов на β -клетки островков Лангерганса. В связи с этим некоторые исследователи, стремящиеся изучить роль собственных нервов поджелудочной железы в регуляции ее инкреторной функции, прибегают к сложной структуре эксперимента с тем, чтобы исключить другие влияния, кроме нервнопроводниковых.

Влияние раздражения блуждающего нерва на функцию островков Лангерганса. Стимуляция смешанного автономного нерва поджелудочной железы собак повышала выход инсулина, который блокировался предварительным введением атропина. При этом кровотоки, а следовательно и количество контактирующей с β -клетками островков Лангерганса глюкозы снижались. Атропинизация не изменяла кровотока. Из этого как будто бы следует, что усиление секреции инсулина было связано в условиях эксперимента такой структуры с прямым влиянием нервных стимулов на инсулярный аппарат поджелудочной железы, а не с усилением контакта β -клеток островков с глюкозой. Об этом свидетельствует также и то, что у атропинизированных животных введение им глюкозы из расчета 0,1 г/кг на фоне одновременной стимуляции нерва (40 имп/с) приводило к снижению освобождения инсулина на 40%. При стимуляции нерва током 40 имп/с максимальный эффект усиления секреции отмечался через 1 мин с постепенной нормализацией, несмотря на продолжающуюся стимуляцию. Порте и сотр. (Porte et al., 1973) считают в связи с этими данными, что раздражение парасимпатических нервов активирует секрецию инсулина, а раздражение симпатических нервов затормаживает ее.

Бергман и Миллер (Bergman, Miller, 1973) исследовали действие электрической стимуляции вагуса (ток 50 Гц, 5 мА, 17—60 В, интервал 1,5 мс, монофазная квадратная волна) на секрецию инсулина и общую секрецию панкреатического сока изолированной *in situ* и перекрестно перфузируемой поджелудочной железы (рис. 28). Кровь от бедренной артерии больших собак (25—32 кг) поступала в панкреатическую артерию маленьких собак (2—3,2 кг), у которых изолировали поджелудочную железу, желудок и начальный сегмент тонкой кишки от общего кровообращения, перерезали левую и правую ветви блуждающего нерва и накладывали на их периферические отрезки электроды. Полноту изоляции поджелудочной железы от общего кровообращения проверяли методом с использованием синьки Эванса. От участка воротной вены изолированного комплекса маленьких собак кровь возвращалась к большим собакам через их бедренную вену. Необходимым условием перекрестного кровообращения в этом эксперименте являлось постоянство артериального давления, скорости кровотока и концентрации глюкозы в системе. Чтобы исключить возможные влияния циркулирующих в крови катехоламинов, непосредственно в артерию поджелудочной железы вводили α -адреноблокатор — фентоламин.

Результаты этого исследования показали, что стимуляция вагуса маленьких собак при концентрации глюкозы в перфузируемой крови 97 ± 6 мг% приводила к повышению секреции инсулина поджелудочной железой этих животных с 35 до 95 нг/мин через 5 мин после стимуляции. Экзокринная секреция при этом повышалась в 6 раз. Увеличение концентрации глюкозы в притекающей крови до 150 мг% само по себе усиливало отделение инсулина изолированной железой. Стимуляция вагуса на этом фоне вызывала еще большее увеличение секреции инсулина (в 3,5 раза по сравнению с предшествующим уровнем). Экзокринная секреция и в этих условиях значительно усиливалась под влиянием сти-

муляция вагуса. Введение в притекающую кровь атропина при высоком уровне глюкозы само по себе не изменяло интенсивности секреции инсулина и панкреатического сока, но полностью блокировало действие стимуляции вагуса на обе эти функции. Через 10 мин после стимуляции вагуса при низкой концентрации глюкозы выделялось 432 нг инсулина, а при повышенной концентрации — 2983 нг гормона. Авторы приходят к выводу, что блуждающий нерв оказывает прямое влияние на секрецию инсулина и что по мере возрастания глюкозы в крови происходит повышение чувствительности β -клеток к прямому действию парасимпатических стимулов. С другой стороны, здесь нельзя исключить возможность повышения чувствительности инсулярных клеток к глюкозе под влиянием нервных стимулов.

Бергман и Миллер (Bergman, Miller, 1973), судя по динамике отделения инсулина после стимуляции вагуса (быстрый пик через 3—4 мин и быстрое снижение до исходного уровня) и после стимуляции глюкозой (ранний пик и затем медленное повышение), считают, что первичное повышение секреции гормона связано с освобождением его из «лабильного» компонента β -клеток. Продолжительная стимуляция поджелудочной железы ацетилхолином также ограничивается первичным повышением секреции инсулина.

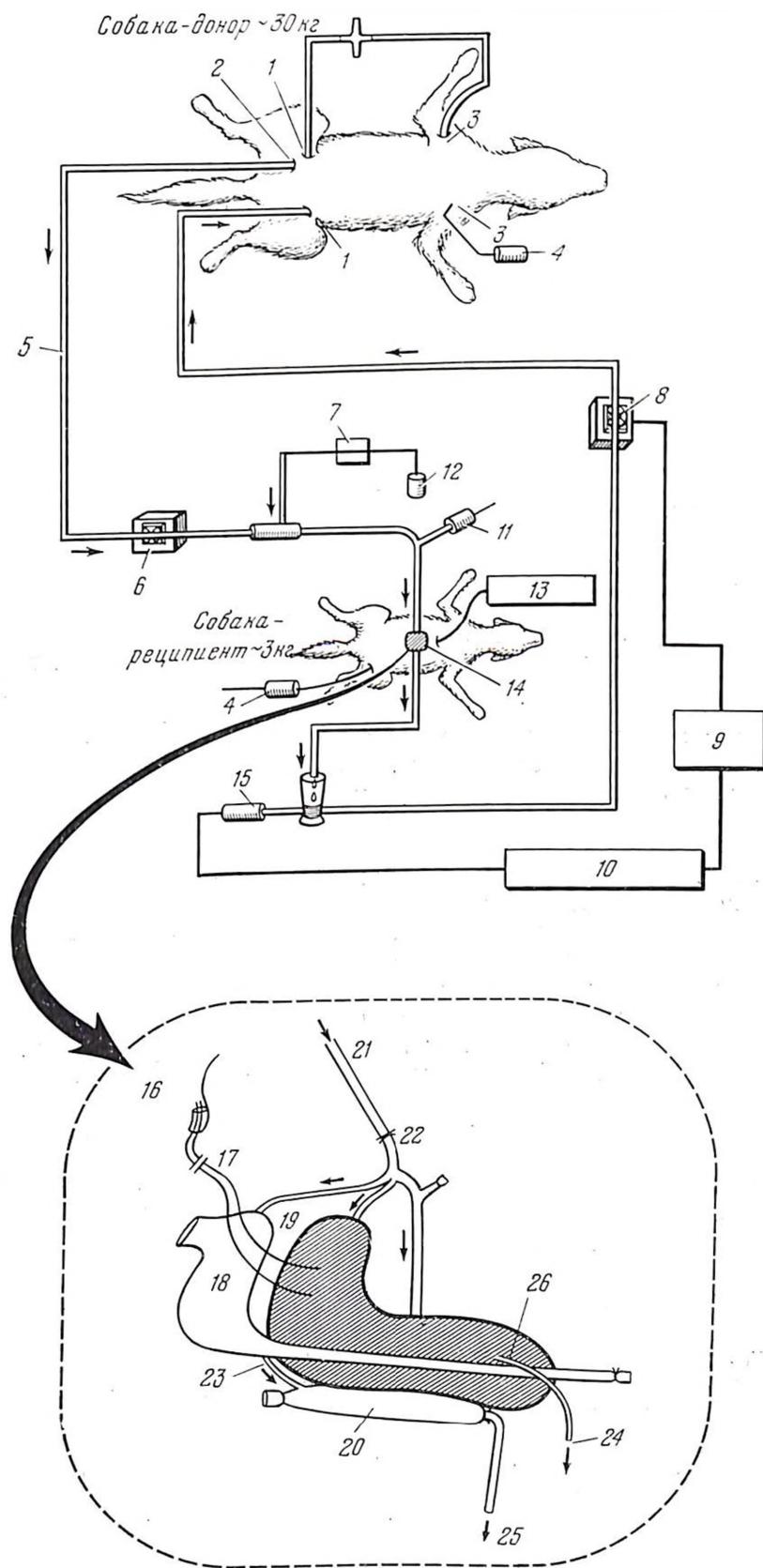
В более ранних работах было показано, что раздражение блуждающих нервов приводит к гипогликемии, и высказывалось мнение, что она является следствием усиленного отделения инсулина (Щербаков и др., 1928, 1932; Corral, 1918; McCormick et al, 1923; Dietrich, 1927; Gieger, 1928; La Barre, Vesselovsky, 1933; Gayet, Guillaumie, 1933 a—c; и др.). Если на фоне гипогликемии, вызванной электрической стимуляцией блуждающего нерва, ввести глюкозу, то это может привести к еще большему уменьшению содержания сахара в крови (Gieger, 1928; Gayet, Guillaumie, 1933 a—c). В связи с этим делается вывод, что парасимпатические стимулы не только стимулируют сами по себе биосинтез и отделение инсулина, но и повышают чувствительность β -клеток островков

Рис. 28. Схема перекрестной перфузии поджелудочной железы

Кровь из правой бедренной артерии собаки-донора подавалась с помощью насоса с постоянной скоростью, проходила через U-образное сочленение и поступала в а. coeliaca перфузируемого *in situ* препарата поджелудочной железы. Оттекающая кровь либо использовалась для изъятия проб, либо поступала в специальный цилиндр, из которого с помощью контролируемого насоса возвращалась в левую бедренную вену собаки-донора. Артериальное давление у собаки-донора и «панкреатической» собаки измерялось автоматически. Стимулирующие электроды накладывались на ветви перерезанных в грудном отделе п. n. vagi. Вынесена схема хирургической изоляции поджелудочной железы (Bergman, Miller, 1973).

- 1 — бедренная вена;
- 2 — бедренная артерия;
- 3 — плечевая артерия;
- 4 — датчики для измерения системного артериального давления;
- 5 — направление кровотока;
- 6 — насос I для поддержания постоянной скорости кровотока;

- 7 — насос для инфузионных растворов;
- 8 — насос II для возврата крови;
- 9 — источник энергии;
- 10 — компьютер;
- 11 — датчик давления при перфузии поджелудочной железы;
- 12 — инфузионный раствор;
- 13 — стимулятор блуждающего нерва;
- 14 — перфузируемые поджелудочная железа и желудок;
- 15 — датчик кровяного давления;
- 16 — электроды на грудных отделах блуждающих нервов;
- 17 — блуждающие нервы;
- 18 — желудок;
- 19 — поджелудочная железа;
- 20 — воротная вена;
- 21 — приток артериальной крови;
- 22 — канюля в а. coeliaca;
- 23 — венозный отток от желудка;
- 24 — отток продуктов экзокринной секреции;
- 25 — общий венозный отток от желудка и поджелудочной железы;
- 26 — канюля в панкреатическом протоке



Лангерганса к действию на них глюкозы. Резкое увеличение секреции инсулина обнаружено не только при стимуляции блуждающего нерва, но и при раздражении протоков поджелудочной железы (Окинака и др., 1971).

Роль блуждающих нервов в секреции инсулина видна также из следующих опытов. Кровь собаки А проходила через голову собаки Б. Туловище собаки Б соединялось с ее головой только посредством блуждающего нерва. Вена поджелудочной железы собаки Б соединялась с яремной веной собаки В. Когда собаке А вводилась глюкоза, то, следовательно, в мозге собаки Б также увеличивалась концентрация сахара. В это время у собаки В наблюдалась гипогликемия, что отражало увеличение секреции инсулина у собаки Б, наступавшее, по всей видимости, в результате повышенного поступления импульсов по блуждающим нервам к поджелудочной железе собаки Б. В подобной структуре эксперимента установлено, что уменьшение концентрации сахара в крови, омывающей мозг животного, вызывает уменьшение секреции инсулина, что, по-видимому, является следствием ослабления импульсации в блуждающем нерве. С помощью методики перекрестного кровообращения было показано также, что при стимуляции правого блуждающего нерва у собаки-донора возникает четкое уменьшение уровня сахара в крови собаки-реципиента. Таким же образом действовало и введение собаке-донору глюкозы. Если же перед введением глюкозы у собаки-донора перерезали блуждающий нерв или вводили ей атропин, то у собаки-реципиента происходило увеличение концентрации сахара в крови (La Barre, 1927 a—c, 1930; Zupz, La Barre, 1927 a—c).

Опыты с перекрестным кровообращением, когда сонные артерии и яремные вены двух собак соединялись таким образом, чтобы из тела собаки А кровь направлялась в голову собаки Б и оттуда возвращалась в тело собаки А, а кровь из тела собаки Б направлялась в голову собаки А и возвращалась в тело собаки Б, были проведены Окинака и сотр. (1971). Достаточная изолированность этих двух систем кровообращения подтверждалась с помощью радиоактивных препаратов. Собаке А внутривенно вводили глюкозу, измеряли уровень сахара в периферической крови и концентрацию инсулина в крови поджелудочной вены. Результаты такого эксперимента привели авторов к выводу, что в мозге существуют центры, ответственные за усиление секреции инсулина при сахарной нагрузке и чувствительные к гуморальным факторам. По их мнению, существуют рефлекторные механизмы, ответственные за усиление секреции инсулина, которые включаются при увеличении потребности организма в этом гормоне. Переключение афферентной импульсации на эфферентную происходит в центральной нервной системе. В связи с этим небезынтересны данные, согласно которым увеличение поглощения сахара рядом тканей и органов сопровождается активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (Кубо; Мори; цит. по: Окинака и др., 1971).

Окинака и сотр. (1971) при десятиминутной электростимуляции периферического конца дорзальной ветви блуждающего нерва у собак наблюдали повышение содержания инсулина в крови поджелудочной вены в 10 раз по сравнению с исходным уровнем. Сразу же после прекращения стимуляции концентрация инсулина возвращалась к норме. Стимуляция вентральной ветви блуждающего нерва не изменяла секреции инсулина. Следовательно, у собак только дорзальная ветвь блуждающего нерва принимает участие в активации секреции инсулина. Сходные данные представлены в другой работе (Канахару, цит. по: Окинака и др., 1971).

В общем, в пользу стимулирующего влияния блуждающих нервов на секретно инсулина говорит так много фактов, что для отказа от такого вывода как будто бы нет никаких оснований (Лейбсон, 1962).

Влияние ваготомии на функцию островков Лангерганса. Это заключение находит подтверждение в результатах опытов с перерезкой блуждающих нервов. Перерезка блуждающих нервов субдиафрагмально влечет за собой угнетение функции островковой части железы у крыс (Ходоровский, 1964; Simionescu, Maxim-Bergsea, 1957), кроликов (Ивич, Елесич, 1955), собак (La Barre, 1927 a—c) и непременно сказывается на уровне содержания сахара в крови (Тетяева и др., 1956). Окинака и сотр. (1971) сообщают, что у собак с перерезанной под диафрагмой дорзальной ветвью блуждающего нерва введенные внутривенно глюкоза, аминокислоты и различные гормоны не вызвали повышения концентрации инсулина в пробах крови из вены поджелудочной железы. Если перерезку дорзальной ветви блуждающего нерва произвести после введения глюкозы, которое уже вызвало усиление секреции инсулина, то повышенная секреция гормона быстро прекращается и восстанавливается ее исходный уровень. Перерезка вентральной ветви нерва не препятствовала усилению секреции инсулина под влиянием глюкозы. У животных с перерезанными блуждающими нервами гипергликемическая кривая достигает более высокого уровня и бывает более продолжительной при сахарной нагрузке по сравнению с контрольными животными (Egnould, 1930; Hoet, Egnould, 1930; Etcheverry, 1937).

При оральной введении глюкозы ненаркотизированным, специально обученным собакам концентрация иммунореактивного инсулина в периферической венозной крови увеличивается еще до возрастания концентрации сахара в крови. Эта первая фаза повышенной секреции инсулина исчезает, если предварительно произвести фармакологическую блокаду блуждающего нерва (Фишер, Хоммель, 1972). У крыс линии Вистар, подвергнутых двусторонней субдиафрагмальной ваготомии в сочетании с пилоропластикой, не выявлено никаких отличий в содержании глюкозы и инсулина в сыворотке крови по сравнению с контролем. После приема глюкозы внутрь прирост ее концентрации в крови у ваготомированных крыс развивался медленнее, но удерживался дольше, чем в контроле. Различий в содержании иммунореактивного инсулина не выявлено, однако отношение концентраций инсулина и глюкозы в крови после нагрузки глюкозой у ваготомированных крыс было ниже через 15 и 30 мин., что указывало на некоторое торможение секреции гормона. Внутривенная нагрузка глюкозой вызывала после ваготомии менее выраженное увеличение концентрации инсулина в крови и более выраженное уменьшение инсулинового индекса, чем у контрольных животных (Häkanson et al., 1971).

Введение крысам метразола вызывает отчетливую гипогликемию. Отсутствие гипогликемии у крыс после перерезки блуждающего нерва и адrenaлэктомии подтверждает чисто нейрогенное происхождение инсулиновой секреции после введения метразола (Гелльгорн, 1948). В аналогичном эксперименте на собаках к таким же выводам пришла И. А. Држевецкая (1966) при использовании диколина. После перерезки блуждающих нервов и денервации поджелудочной железы ложное кормление не оказывает влияния на уровень содержания сахара в крови (Chou Chia-jiu et al., 1957).

О роли блуждающих нервов в регуляции секреции инсулина свидетельствуют опыты с введением атропина, который уменьшал степень усиления секреции инсулина при нагрузке глюкозой (Лондон, 1935).

Введение же ацетилхолина непосредственно в поджелудочную железу вызывает немедленное снижение концентрации сахара крови, которая через 30 мин достигает половины исходной величины (Yung et al., 1957).

Перечисленные и другие данные позволяют говорить о ведущем значении парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции секреции инсулина поджелудочной железой (Гелльгори, 1948; Дурмишьян, 1955; Лейбсон, 1962; Аносова, 1964; Вундер, 1965; Росни, 1965; Генес, 1970; Grollman, 1964; и др.).

Функция островков Лангерганса при дефиците и избытке прямых симпатических влияний. Попытки выяснить значение для функции и структуры островков Лангерганса широко представленных и густо разветвленных в них симпатических волокон, контактирующих с β -клетками железы, до сих пор не привели к достаточно обоснованному выводу, и возможность непосредственного влияния этих волокон на секрецию инсулина пока нельзя считать установленной. Заключение, исходящее из косвенных теоретических посылок, исключают друг друга.

Известное универсальное свойство симпатических нервов оказывать адаптационно-трофическое влияние на ткани позволяет полагать, что симпатические стимулы должны, по крайней мере, содействовать биосинтезу инсулина. Основываясь же на давно установленных фактах, свидетельствующих об антагонистических взаимоотношениях между ваго-инсулярной и симпатико-адреналовой системами, можно думать, что симпатические стимулы должны оказывать прямое ингибирующее действие на функцию β -клеток инсулярного аппарата. Это как будто следует из того факта, что возбуждение симпатико-адреналовой системы всегда сопровождается гипергликемией, а гипогликемия является естественным стимулятором этой системы. Однако, как известно, регуляция содержания сахара в крови довольно сложный процесс, в котором помимо ваго-инсулярной и симпатико-адреналовой систем принимают участие кора надпочечников, соматотропная и адренокортикотропная функции гипофиза. Из этого понятно, что упомянутые здесь факты не могут служить основанием для утверждения о прямом ингибирующем или адаптационно-трофическом влиянии симпатических стимулов на β -клетки поджелудочной железы. Безупречные же доказательства этого отсутствуют, а количество представленных в разное время немногочисленных данных о последствиях повреждения или раздражения симпатических нервов поджелудочной железы недостаточно для того, чтобы судить об их роли в регуляции структуры и функции островков Лангерганса.

В ранних исследованиях после перерезки чревных нервов и резекции солнечного сплетения были обнаружены уменьшение количества островков Лангерганса, деструкция их клеток и резкое расширение сосудов поджелудочной железы (Маньковский, 1900; Загоровский, цит. по: Донскова, 1974). Тотальная брюшная симпатэктомия приводила к уменьшению размеров островков и числа α -клеток, а также к разрастанию соединительной ткани (Сергеева, 1943). Удаление узлов солнечного сплетения вызывало дистрофические изменения в островковом аппарате железы и снижение функциональной активности α - и β -клеток (Романов, 1971, цит. по: Донскова, 1974).

У тридцати- и девяностодневных мышей, иммуносимпатэктомированных путем введения им в течение первых 5 дней жизни антител к фактору роста нервной ткани, обнаружены в поджелудочной железе резкое расширение сосудов различных калибров, в том числе синусои-

дальних капилляров островков Лангерганса, переполнение их кровью, изменения кластков стенки сосудов, кровонезлияния дпанедезного типа. Отмечается меньшая ранимость кровеносных капилляров островков при нарушении симпатической регуляции, чем капилляров экзокринной части. Наблюдается увеличение количества островков Лангерганса и их размеров. Инсулярные клетки переполняются секреторными гранулами различной степени зрелости, агранулярных β -клеток не наблюдалось. Цистерны эндоплазматического ретикулума расширены, изменяется конфигурация ядер и увеличивается перинуклеарное пространство. Увеличивается количество лизосом и свободных рибосом, гипертрофируется аппарат Гольджи, появляются дегенеративные формы митохондрий с резко просветленным матриксом и декомплексированными кристами, обнаруживаются ламеллярные структуры. Описанные изменения, по мнению М. Д. Донсковой (1974), свидетельствуют о высоком уровне обменных процессов в инсулярных клетках, требующих напряжения функции внутриклеточных структур. О высокой функциональной активности инсулярного аппарата поджелудочной железы у иммуносимпатэктомированных мышей свидетельствуют данные о накоплении цинка в β -клетках островков Лангерганса (Донскова, 1974).

Обработка чревных нервов в области вены поджелудочной железы раствором карболовой кислоты в ряде исследований приводила к уменьшению содержания сахара в крови собак (Doppler, Steinmetzer, 1929; Sendrail, Cahnzacs, 1936; Такахаси, цит. по: Окинака и др., 1971). Перерезка чревного нерва у кроликов уменьшала адреналиновую гипергликемию и усиливала инсулиновую гипогликемию (Кумото, цит. по: Окинака и др., 1971). Происхождение этих эффектов объясняется авторами усилением секреции инсулина в результате устранения тормозящего влияния на эту секрецию чревных нервов. В других подобных экспериментах такого эффекта десимпатизации не наблюдалось (de Takats, Cuthbart, 1933). Однако возникновение вторичной гипогликемической реакции после сахарной нагрузки, сопровождающейся увеличением содержания сахара в печени у спланхнотомированных животных, в определенной мере подтверждает мнение о тормозящем влиянии чревного нерва на секрецию инсулина (Фудзии, цит. по: Окинака и др., 1971). Повышение функциональной активности инсулярного комплекса в условиях десимпатизации наблюдали И. А. Шевчук и сотр. (1970) и Л. И. Сандуляк (1972). Одновременная субдиафрагмальная перерезка блуждающего нерва и удаление пограничных симпатических стволов у крыс в пояснично-крестцовом отделе, как и изолированная десимпатизация, сопровождаются активацией функции инсулярного аппарата поджелудочной железы (Ходоровский, 1964).

На фоне перерезки большого и малого чревных нервов с обеих сторон, симпатического нервного ствола, нерва позвоночной артерии, удаления солнечного сплетения сахарная нагрузка сопровождалась меньшим, чем в норме, усилением секреции инсулина. Напротив, перерезка подключичной нервной петли, удаление верхнего шейного ганглия или перерезка нервных путей непосредственно у спинного мозга усиливали секрецию инсулина при сахарной нагрузке (Окинака и др., 1971).

У иммуносимпатэктомированных мышей наблюдается некоторое снижение исходного уровня концентрации сахара крови (с $91,9 \pm 2$ до $79,8 \pm 2,5$ мг%). Одновременно наблюдается повышение реактивности инсулярных клеток, что выражается в более быстрой дегрануляции β -клеток, более отчетливом снижении содержания гомори-положительных гранул в этих клетках в условиях сахарной нагрузки, чем у контрольных животных. Сахарные кривые подопытных животных характери-

зуются плавным подъемом и резким спадом, что указывает на повышенную толерантность десимпатизированных животных к гипергликемии. Полагают в связи с этим, что снижение функциональной активности симпатической нервной системы оказывает стимулирующее влияние на функцию инсулярного аппарата поджелудочной железы (Донскова, 1974).

Под влиянием раздражения симпатического нерва поджелудочной железы кроликов в β -клетках железы происходило увеличение содержания цинка (Wolff et al., цит. по: Окинака и др., 1971). Можно полагать, что это увеличение связано с повышенным накоплением цинка и возрастанием синтеза инсулина; однако оно может быть воспринято и как признак ослабленного использования цинка в результате угнетения продукции инсулина. В ряде исследований при раздражении чревного нерва не найдено ни гистологических изменений в поджелудочной железе (Nomans, 1915), ни изменений уровня сахара в крови (Хоси, цит. по: Окинака и др., 1971; Britton, 1925; Colwell, 1930), на основании чего отрицается прямое влияние чревного нерва на секрецию инсулина. Вместе с тем в других исследованиях при раздражении чревного нерва у собак найдено уменьшение содержания сахара в периферической крови. Поскольку при этом наблюдалось увеличение содержания сахара в печени, было высказано мнение, что чревный нерв оказывает активирующее влияние на секрецию инсулина (Танисима; Сэто; Уэда; цит. по: Окинака и др., 1971). В опытах Окинака и сотр. (1971) электростимуляция периферических отрезков большого и малого чревных нервов не оказывала специфического влияния на секрецию инсулина. Очевидно, такая стимуляция нервов сопровождалась усилением выделения инсулина, но одновременно повышалось и содержание сахара крови.

Центральные звенья механизма нервнопроводниковой регуляции функции островков Лангерганса. Перерезка спинного мозга у собак ниже VI шейного позвонка не влияла на усиление секреции инсулина под влиянием сахарной нагрузки. Однако после перерезки спинного мозга на уровне II—III шейных позвонков усиления секреции инсулина в ответ на сахарную нагрузку не происходит. Перерезка среднего мозга у собак над четверохолмием или у верхнего края моста, как и двустороннее разрушение вентральной части среднего мозга, предотвращает повышение секреции инсулина после сахарной нагрузки. Электростимуляция гипоталамуса у собак в 8 случаях из 29 сопровождалась усилением секреции инсулина. Частичное двустороннее разрушение гипоталамуса препятствовало усилению секреции инсулина после сахарной нагрузки. Стимуляция передней доли червя мозжечка после сахарной нагрузки резко тормозила увеличение секреции инсулина. Такой же эффект наблюдался и при стимуляции задней орбитальной поверхности, а также дорзального и переднего отделов лентовидной извилины. Эти данные, а также результаты опытов с введением внутривенно глюкозы собакам с перекрестным кровообращением, при котором кровь из тела собаки А направлялась в голову собаки Б и оттуда возвращалась в тело собаки А, а кровь из тела собаки Б направлялась в голову собаки А и возвращалась в тело собаки Б, приводят авторов этого систематического исследования (Окинака и др., 1971) к выводу, что существуют нервные рефлекторные механизмы, ответственные за усиление секреции инсулина, которые включаются при увеличении потребности организма в инсулине вследствие изменения обмена веществ. При этом переключение афферентной импульсации на

эфферентную происходит в центральной нервной системе. Окинака и сотр. (1971) высказывают мнение, что усиление секреции инсулина происходит не вследствие прямого действия гуморальных факторов на поджелудочную железу, а рефлекторно. Нисходящий эфферентный путь к поджелудочной железе представлен, по их мнению, дорзальной ветвью блуждающего нерва. Вместе с тем в этой же работе авторы приходят к выводу, что эта ветвь блуждающего нерва, не влияя на уровень базальной секреции инсулина, участвует в механизмах усиления его секреции под влиянием адекватных стимулов, т. е. глюкозы.

Тот факт, что различные воздействия на собственные нервы поджелудочной железы, которые относятся к сегментарной вегетативной нервной системе, оказывают определенное влияние на секреторную деятельность и структурную целостность β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, позволяет полагать, что изменение функционального состояния трофо- и эрготропных структур головного мозга, и в частности гипоталамической области, включающих в себя высшие центры вегетативной иннервации организма, также должно иметь своим следствием нарушение структуры и функции инсулярного аппарата. Это как будто бы подтверждается данными упомянутого выше исследования Окинаки и сотр. (1971). Однако на их основании невозможно составить представление о том, с повреждением каких конкретно образований гипоталамуса были связаны наблюдаемые эффекты, хотя известно, что каждое гипоталамическое ядро отличается в той или иной степени выраженной функциональной дифференцировкой. В отношении вегетативной иннервации обращают на себя внимание прежде всего латеральные гипоталамические области и вентромедиальные ядра гипоталамуса. Для первых установлены нервные связи с парасимпатическими центрами продолговатого мозга (Wang, Borison, 1950; Van, Zuo, 1962), дающими начало эфферентным волокнам блуждающего нерва, которые заканчиваются на β -клетках инсулярного аппарата. Медиальные же отделы гипоталамуса тесно связаны с симпатическими автономными центрами мозгового ствола (Krieg, 1932; Карреге, цит. по: Стульников, 1973; Van, 1966) и через них с сегментарной симпатической нервной системой, которая оказывает, как полагают, тормозящее влияние на функцию β -клеток поджелудочной железы как через повышение секреции адреналина мозговым слоем надпочечников, так и через α -адренэргические окончания симпатических волокон на β -клетках.

В литературе имеются указания на частое поражение гипоталамических структур при сахарном диабете у людей, что привело к постановке экспериментальных исследований роли отдельных гипоталамических центров в регуляции структуры и функции островков Лангерганса. И хотя подобного рода исследования немногочисленны, уже сейчас можно считать, что регуляция секреции инсулина не ограничивается периферическими гуморальными механизмами.

В одном из исследований последних лет (Стульников, 1973) электрическая стимуляция латерального гипоталамуса (ток 50 Гц, 5—6 В, длительность импульса 55 мс, продолжительность стимуляции 20 с с двадцатисекундными интервалами в течение 10 мин) здоровых кошек (самцов), голодавших перед основным опытом 18—24 ч, приводила в условиях уретанового наркоза уже через 3 мин к достоверному увеличению содержания инсулина в крови портальной вены, которое сохранялось в течение 25 мин, а затем снижалось к исходному уровню на 60-й мин. Содержание сахара в крови на 3-й мин не претерпевало при этом заметных изменений, на 25-й мин оно достоверно повышалось, а на 60-й мин его изменения были незначительными. В условиях мио-

релаксации животных раздражение латерального гипоталамуса вызывало такие же изменения в содержании инсулина и сахара в крови, с той лишь разницей, что увеличение содержания сахара в крови было достоверно не на 25-й, а на 3-й мин после раздражения. У бодрствующих животных, у которых лапаротомию не производили и кровь для анализа брали из бедренной вены, стимуляция латерального гипоталамуса привела к таким же результатам, несмотря на то что исходный уровень содержания сахара в крови был в 2—3 раза ниже, чем у животных предыдущих серий опытов. Отсюда следует, что эффект стимуляции латерального гипоталамуса, выражающийся в увеличении содержания инсулина в крови, не зависел от исходного уровня сахара в крови. У наркотизированных и предварительно адреналэктомированных кошек электрическая стимуляция латерального гипоталамуса вызывала увеличение секреции инсулина в такой же степени, как и животных с интактными надпочечниками, несмотря на то что содержание глюкозы в крови не только не увеличивалось, но даже имело тенденцию к понижению. Из этого следует, что увеличение содержания инсулина при раздражении латерального гипоталамуса не является следствием сопутствующего изменения содержания в крови адреналина, кортикостероидов и сахара, наблюдавшегося у животных с интактными надпочечниками. Двустороннее разрушение латерального гипоталамуса путем электрической коагуляции спустя 3,5 ч приводило к достоверному снижению содержания инсулина и сахара в крови (Стульников, 1973).

Электрическая стимуляция вентромедиального ядра гипоталамуса уже через 3 мин приводила к статистически значимому снижению содержания инсулина в крови, однако на 25-й мин оно было несколько выше фонового уровня, а на 60-й мин снова значительно снижалось. Изменения сахара в крови были разнонаправленными и не коррелировали с изменениями содержания инсулина в одних и тех же пробах. Электрокоагуляция этого ядра не вызывала статистически значимого изменения содержания инсулина в крови.

В ответ на сахарную нагрузку при двусторонней коагуляции латерального гипоталамуса отмечались более резкий подъем сахарной кривой сразу же после введения сахара и замедленное возвращение уровня сахара к фоновому уровню. Во все сроки после введения сахара изменения в содержании инсулина были незначительными. Подобным образом реагировал организм на сахарную нагрузку по показателям содержания сахара и инсулина в крови и на фоне разрушенных вентромедиальных ядер гипоталамуса (Стульников, 1973).

Раздражение заднего гипоталамического ядра электрическим током или путем введения в его структуру инсулина (0,025 ед/кг веса) вызывало значительное увеличение содержания инсулина в крови. При этом отмечалась активация латерального гипоталамуса и вентромедиальных гипоталамических ядер (по данным ЭЭГ). Если перед введением в заднее гипоталамическое ядро микродоз инсулина в это ядро инъектировали 0,02 мл 5%-ного амизила (центральный М-холинolitik), повышения содержания инсулина в крови не происходило, а в отдельные сроки исследования оно было даже снижено, несмотря на то что в эти сроки содержание сахара в крови было статистически значимо повышенным. Б. В. Стульников считает, что действие инсулина на секрецию этого же гормона β -клетками опосредуется в заднем гипоталамическом ядре М-холинорецепторами, а на обмен углеводов — другими рецептивными структурами.

После разрушения латеральных гипоталамических образований воздействие микродозами инсулина на заднее гипоталамическое ядро не

сопровождалось увеличением содержания инсулина в крови, напротив, в 80% случаев имело место его снижение, что автор относит за счет включения в этот процесс интактных вентромедиальных ядер, биоэлектрическая активность которых в данном случае повышалась. Электрическая стимуляция переднего гипоталамуса сопровождалась разнонаправленными изменениями содержания инсулина и сахара в крови, которые к тому же были статистически недостоверны.

На основании результатов этого исследования Б. В. Стульников (1973) считает, что изменения в содержании инсулина и сахара в крови в ответ на стимуляцию или разрушение латерального гипоталамуса являются самостоятельными и всего лишь сопутствующими друг другу феноменами. Анализ возможных механизмов, посредством которых раздражение вентромедиальных ядер могло бы тормозить секрецию инсулина, позволяет полагать, что один из них реализуется через возбуждение автономных симпатических центров ствола головного мозга и сегментарной симпатической системы, а также через усиление секреции адреналина мозговым веществом надпочечников и выделения норадреналина α -адренэргическими окончаниями симпатических волокон на β -клетках островков Лангерганса. Второй механизм торможения секреции инсулина может быть основан на реципрокных отношениях между вентромедиальными ядрами и латеральным гипоталамусом, поскольку между ними существуют анатомические связи (Sutin, Eager, 1969), и электрическая стимуляция каждого из них тормозит нейронную активность в другом образовании (Oomiga et al., 1967; Hamburg, 1971). В связи с этим торможение секреции инсулина при раздражении вентромедиального ядра может быть следствием одновременного усиления симпатической активности и ослабления парасимпатической.

В последнее время было показано, что инсулин проходит через гематоэнцефалический барьер (Покрышкин, 1971; Deckert et al., 1966; Debons et al., 1970). Было установлено также, что наибольшей чувствительностью к инсулину обладают хеморецепторы заднего гипоталамического ядра (Покрышкин, 1972). Это позволяет полагать, что инсулиночувствительные рецепторы гипоталамических нейронов являются одним из важных звеньев в прямой нервнопроводниковой регуляции секреции инсулина. Это вовсе не означает, что они играют более важную роль, чем рецепторы клеток гипоталамуса, воспринимающие изменения в крови катехоламинов и глюкозы.

Изучив влияние денервации и ганглиоблокаторов на обмен веществ в инсулярном аппарате поджелудочной железы, Л. И. Сандуляк (1969) приходит к заключению, что все подобные вмешательства не прекращают специфических функций органа, но нарушают его функциональную целостность и интегрирование деятельности с другими органами.

На основании тщательного анализа литературных данных и результатов собственных исследований влияния нервно-вегетативной блокады на секрецию инсулина, вызванную внутривенным введением глюкозы, И. А. Држевецкая и Н. Н. Транквилиати (1973) приходят к заключению, что значение нервной регуляции островков Лангерганса состоит в обеспечении максимально быстрого и адекватного изменения секреции инсулина при повышении или понижении уровня сахара в крови.

ЭПИФИЗ

Эпифиз, который был известен уже древнеиндийским философам и Галену и основательно исследован морфологами XIX века, до сих пор является в ряду других желез внутренней секреции наименее изученной железой, особенно в отношении его нейрогуморальной регуляции.

Железой внутренней секреции эпифиз стал считаться с развитием эндокринологии. Наиболее сильный импульс исследования этого органа получили в начале XX века, после того как в нем были обнаружены, хотя и не идентифицированы, физиологически активные вещества (Цион, 1903) и высказано предположение о связи опухоли шишковидной железы с явлениями преждевременного полового созревания (Margburg, 1907). С тех пор появилось большое количество работ, результаты которых лежат в основе современных представлений об эволюции, онтогенезе, строении и функции эпифиза, о его взаимоотношениях с другими частями организма и о нейрогуморальных механизмах регуляции его структуры и эндокринной функции.

Иннервация эпифиза. Эпифиз у большинства низших позвоночных связан с остальным мозгом. В процессе эволюции эпифиз претерпевает значительные изменения и у большинства млекопитающих постепенно теряет часть анатомических связей с мозгом, за исключением связей от эпифизарного стебля. Предполагается, что у некоторых животных (крыс) непосредственная анатомическая связь эпифиза с мозгом теряется полностью. Ариенс Кэпперс (Ariëns Kappers, 1960, 1964) сообщает, что у этих животных некоторые волокна комиссуральных нервов достигают эпифизарного стебля. Однако они возвращаются в мозг, не образуя в паренхиме железы синаптических окончаний. Результаты ряда других исследований свидетельствуют о том, что связь эпифиза с остальным мозгом у млекопитающих сохраняется, хотя, видимо, для нее характерны значительные видовые отличия.

Известно, что эпифиз высших позвоночных не теряет способности реагировать на освещенность внешней среды. Однако информацию об освещенности шишковидная железа этих животных получает не непосредственно, а от клеток-рецепторов сетчатки глаза, что само по себе постулирует существование анатомических связей эпифиза с мозгом. Такие связи у высших позвоночных действительно существуют и имеют большое значение, по-видимому, не только для самого эпифиза, но и для тех нервных образований, с которыми он связан. Информация об освещенности поступает к эпифизу по нервным волокнам, которые воспринимают импульсы от клеток-рецепторов сетчатки и идут вначале в составе оптического тракта, образуя добавочный нижний оптический тракт. Сразу же за зрительным перекрестом он отделяется от основного тракта и идет в латеральном гипоталамусе среди волокон медиального пучка переднего мозга в средний мозг (Nayuhov et al., 1960).

Перерезка этого нижнего добавочного оптического тракта в пределах мозга сопровождается «ослеплением» эпифиза, в то же время зрение у животных сохраняется (Mooge et al., 1968). После введения в стекловидное тело глаза меченого 5-окситриптофана радиоактивность обнаруживали в гипоталамусе, особенно в районе прохождения меди-

ального пучка переднего мозга (O'Steen, Vaughan, 1968). В связи с этим предполагают, что волокна добавочного оптического тракта по своей природе серотонинэргичны.

Уже давно известно, что нервные волокна центрального происхождения подходят к эпифизу из внутренней капсулы, зрительных трактов, узлов Мейнерта, задней комиссуры *striae medullaris* (Darkschewitsch, 1886a, b), а также из *gangl. habenulae, thalania thalami* и пластинки четверохолмия. В одних работах описываются два пучка (верхний и нижний) центральных нервных волокон (Marburg, 1907), а в других три пучка: дорзальный, средний и вентральный (Пинес, 1927). У обезьян обнаружено сплетение в переднем отделе эпифиза (*plexus nervorum intrapineales*), образуемое центральными нервными волокнами (Cutore, 1912). Описаны афферентные и эфферентные связи эпифиза-эпифизарной системы и волокна от уздечки, носящие исключительно адренэргический характер (A. Soulaigac, M. Soulaigac, 1963).

Мякотные волокна в эпифизе человека и животных проходят обычно комиссурально. При гиперплазии пинеоцитов некоторые пучки мякотных нервов оказываются между передними группами клеток железы. В глубине эпифиза мякотные нервные стволы не обнаруживались (Хелимский, 1969). В. Ф. Дудченко (1974) сообщает, что у мышей мякотные нервные волокна располагаются в основном в области поводков эпифиза. Отдельные тонкие извитые волокна, встречающиеся в паренхиме железы, идентифицируются этим автором как безмякотные. В другой работе также сообщается, что среди клеток паренхимы эпифиза человека обнаруживаются лишь отдельные безмякотные волокна. Основная же масса безмякотных нервных волокон сопровождает в железе кровеносные сосуды (Салийчук, 1953, 1962).

Окольные нервные связи эпифиза с головным мозгом осуществляются через верхние шейные симпатические узлы (см. рис. 4). Постганглионарные симпатические волокна от этих узлов по кровеносным сосудам подходят к мягкой мозговой оболочке, прилегающей к эпифизу, и отсюда проникают в эпифиз, образуя шишковидный нерв — *p. pinealis*. По данным Пастори (Pastori, 1928), в мягкой мозговой оболочке, прилегающей к заднему отделу эпифиза, имеется симпатический узел — *gangl. conarii*. Это означало бы, что какая-то часть преганглионарных волокон подходит к эпифизу, не прерываясь в верхнем шейном симпатическом узле. Внутри эпифиза постганглионарные симпатические волокна в большом количестве обнаружены у человека, собак и кошек. У цыплят их оказалось мало (Салийчук, 1953, 1962). Постганглионарные симпатические волокна оканчиваются в железе среди пинеалоцитов, в периваскулярных пространствах и на сосудах эпифиза (Argiëns Kappers, 1960; Owman, 1965; Wurtman et al., 1968; и др.).

Считается, что у большинства млекопитающих эпифиз иннервируется исключительно за счет симпатических волокон верхних шейных симпатических ганглиев. В качестве подтверждения этого приводится тот факт, что у крыс двустороннее удаление верхних шейных ганглиев приводит к тотальной гибели и исчезновению через 2 недели всех нервных окончаний в эпифизе (Arstila, 1966). После эпифизэктомии наблюдается нарастание флуоресценции катехоламинов в симпатических клетках верхних шейных симпатических узлов. Эти факты принимаются как дополнительное подтверждение правильности мнения об адренэргическом характере нервов эпифиза (Owman, 1964a, b). Нервные клетки в самой паренхиме эпифиза обнаруживаются редко и случайно (Хелимский, 1969; Pastori, 1928).

Вместе с тем в одной из работ сообщается, что у некоторых приматов эпифиз получает преганглионарные парасимпатические волокна и содержит в паренхиме ганглионарные клетки (Wurtman et al., 1968). В связи с этим обращают на себя внимание данные, представленные В. Ф. Дудченко (1974). В его исследовании в единичных случаях в тесном контакте с пинеалоцитами обнаруживались образования, окруженные мембраной и заполненные мелкими (450—500 Å) агранулярными пузырьками и немногочисленными митохондриями и рибосомами, т. е. структуры, близкие по строению к нервным окончаниям холинэргического типа. Однако немногочисленность таких находок и сходство этих образований с поперечными срезами отростков пинеалоцитов не позволяют автору признать присутствие парасимпатических проводников и их окончаний в эпифизе.

Изучение ультраструктуры нервных волокон и их окончаний в эпифизе при помощи методов электронной микроскопии, автордиографии, флуоресцентной микроскопии позволило вскрыть ряд особенностей интраорганного нервного аппарата железы. Оказалось, что плюривезикулярные структуры нервных волокон эпифиза напоминают такие же структуры пинеалоцитов. Они состоят из везикул, частично включающих в себя плотные осмиофильные зерна и ограниченных мембранами (Milofsky, 1957). Предполагая, что осмиофильные гранулы содержат катехоламины типа норадреналина, стали считать, что нервные окончания, в которых обнаружены эти гранулы, имеют адренэргическую (симпатическую) природу (de Robertis, Pellegrino de Iraldi, 1961; Wolfe et al., 1962; Pellegrino de Iraldi, Zieher, 1966). Оказалось, что эпифиз содержит норадреналин в больших количествах и что локализуется этот медиатор в пределах симпатических нервных окончаний (Wolfe et al., 1962). В то же время его предшественник — дофамин, в отличие от норадреналина, обнаруживается в нервных окончаниях и в паренхиме шишковидной железы (Pellegrino de Iraldi, Zieher, 1966).

Симпатическим окончаниям эпифиза свойственна важная особенность, отличающая их от аналогичных терминалей в остальных органах. Она выражается в том, что эти нервные окончания железы способны депонировать не только норадреналин, но и серотонин, что установлено в опытах с применением методов гистохимической флуоресцентной микроскопии и цитохимической электронной микроскопии (Bertler et al., 1963, 1964; Owman, 1964a, b; Jaim-Etcheverry, Zieher, 1968b; Wurtman et al., 1968; и др.). Примечательно, что интранейрональный серотонин локализуется в везикулах, которые по своим седиментационным свойствам сходны с синаптическими пузырьками, содержащими норадреналин (Wurtman et al., 1968), и что серотонин содержится в той же самой зернистости пузырьков нервных окончаний в эпифизе, в которой локализуются и катехоламины (Jaim-Etcheverry, Zieher, 1968b). Следует, однако, иметь в виду, что этой особенностью отличаются только адренэргические волокна эпифиза собаки, морской свинки, мыши, крысы (Owman, 1968) и кролика (Smith et al., 1972). Уникален в этом отношении эпифиз крыс, симпатические нервные окончания которого содержат приблизительно в 5 раз больше серотонина, чем норадреналина (Neff et al., 1969). У других млекопитающих симпатические нервы содержат лишь норадреналин (Bertler et al., 1963, 1964). Оуману (Owman, 1968) не удалось выявить гистохимически адренэргическую иннервацию эпифиза у человека и голубей, а у коров и свиней она оказалась слабо выраженной. Это, по мнению автора, свидетельствует о возможности регуляции метаболизма индолов в железе при помощи иных, чем симпатическая иннервация, механизмов. Этому, одна-

ко, противоречат приведенные выше анатомические данные об отношении периферических симпатических нервов к шишковидной железе.

Особенности гормональной функции эпифиза и ее регуляции. Прежде чем перейти к изложению данных об удельном весе симпатических нервов в механизмах регуляции функции и структуры эпифиза, представляется необходимым отметить, что направленное изучение этих механизмов стало возможным лишь после того, как появились сведения о химической природе, биосинтезе, метаболизме, физиологическом действии и значении гормонов и гормоноидов эпифизарной области (Lerner et al., 1959, 1960; Milne, Scerovic, 1959; Giarmen et al., 1959, 1960; Farrell, 1959; Farrell et al., 1959; Axelrod, Weissbach, 1960, 1961; Axelrod et al., 1961; и др.).

Гормон эпифиза впервые был выделен в чистом виде и идентифицирован как 5-метокси-N-ацетилтриптамин (мелатонин) 15 лет назад (Lerner et al., 1959, 1960), в связи с чем стало возможным изучение механизмов биосинтеза действующего начала шишковидной железы, нейрогуморальных механизмов регуляции специфического метаболизма, определяющего этот биосинтез, и биохимических и физиологических эффектов действия эпифизарного гормона. Кроме мелатонина в эпифизе обнаружены и другие индолы. В частности, из эпифизов быков были выделены 5-метокситриптофол, 5-окситриптофол, 5-метоксииндол-3-уксусная кислота и 5-оксииндол-3-уксусная кислота (McIsaac et al., 1965).

В эпифизе обнаружен аденогломерулотропин — фактор, стимулирующий секрецию альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников. Вполне определенно установлено, что эпифиз вырабатывает антигипоталамический фактор, подавляющий функциональную активность ряда ядер гипоталамуса (Юдаев, 1962; Аулов, 1963; Чердынцев, 1964; Milcu, 1957; Milne, Nesuc, 1959; Barbarossa et al., 1960; Milcu, Pavel, 1960; и др.).

Вскоре после открытия мелатонина были изучены биохимические механизмы его синтеза. Циркулирующий в крови триптофан захватывается эпифизарными клетками, окисляется до 5-окситриптофана и затем декарбоксилируется до формы биогенного амина — серотонина. Большая часть серотонина разрушается в эпифизе под влиянием моноаминоксидазы, меньшая же часть его ацетируется в шишковидной железе до N-ацетилсеротонина, который затем превращается в 5-метокси-N-ацетилтриптамин, т. е. мелатонин. Последний этап образования мелатонина происходит под влиянием фермента оксиндол-О-метилтрансферазы (Axelrod, Weissbach, 1960, 1961; Axelrod et al., 1961).

Эпифиз является почти единственным образованием, где обнаружена оксиндол-О-метилтрансфераза. Фермент обнаружен в сетчатой оболочке глаза (Cardinali, Rosner, 1971) и в ганглиональных железах крысы (Cardinali, Wurtman, 1972). Оксиндол-О-метилтрансфераза — это фермент уникальный и в том отношении, что он превращает один класс соединений (оксиндолы) в другой (метоксииндолы). Примечательно также и то, что у млекопитающих оксиндол-О-метилтрансфераза О-метилирует и серотонин, хотя скорость этой реакции ниже скорости О-метилирования N-ацетилсеротонина в 15 раз (Wurtman et al., 1968).

Установление того факта, что мелатонин, являющийся метоксииндолом, находится в родстве с серотонином, относящимся к оксиндолам, и что серотонин является неизменным звеном в цепи превращения триптофана в 5-метокси-N-ацетилтриптамин, позволяет рассматривать серотонин в качестве важного объекта при изучении специфического обмена в эпифизе. В ряде исследований было установлено, что он

содержится в эпифизах всех изучавшихся млекопитающих. Особенно в больших количествах он обнаруживается в шишковидных железах обезьян и крыс (Giargman, Day, 1959; Bertler et al., 1963, 1964; Häkanson, Owman, 1966; Owman, 1968; Wurtman et al., 1968; Neff et al., 1969; Smith et al., 1972; и др.).

Важными являются сведения о локализации серотонина и его обмена в эпифизе. Оказалось, что симпатические нервные окончания, расположенные в паренхиме и в стенках кровеносных сосудов железы, — не единственная локализация этого биогенного амина. В больших количествах он обнаруживается в самих паренхиматозных клетках. Приводятся данные, свидетельствующие о том, что серотонин распределяется между нервными элементами и паренхимой эпифиза приблизительно одинаково (Pellegrino de Iraldi et al., 1963; Bertler et al., 1964; Falk et al., 1964; Owman, 1964a, b), хотя в одной из работ (Neff et al., 1969) получены результаты, на основании которых авторы пришли к заключению, что распределение серотонина между нервными волокнами и пинеалоцитами составляет отношение 30 : 70.

Серотонин в эпифизе млекопитающих отличается высокой интенсивностью обмена. Сообщается, что скорость обмена этого амина в железе в 250 раз выше скорости, которой характеризуются остальные отделы мозга (Neff et al., 1969). Об интенсивности метаболизма серотонина в эпифизе позволяют судить данные, относящиеся к обмену ферментов, участвующих в синтезе и расщеплении этого вещества. В шишковидной железе крыс, кроликов, коров и свиней обнаружена очень высокая активность декарбоксилазы ароматических аминокислот (Snyder, Axelrod, 1964; Häkanson, Owman, 1966), а в эпифизе человека, кролика, коровы и крысы отмечена высокая активность моноаминоксидаз. Декарбоксилаза, как и моноаминоксидаза, локализуется главным образом в паренхиме железы (Häkanson, Owman, 1966). Высокой активностью в эпифизе отличаются триптофан-гидроксилаза (Shein, Wurtman, 1971) и серотонин-N-ацетилтрансфераза (Ellison et al., 1972).

В общем, в настоящее время в распоряжении исследователя имеется достаточно показателей, по которым можно судить о специфических и неспецифических структурных и функциональных эффектах шишковидной железы в связи с прямыми и опосредованными влияниями на нее нервных и гуморальных регуляторных стимулов. Здесь следует упомянуть о двух взглядах на возможные механизмы регуляции функции шишковидной железы.

В настоящее время габенулярное ядро, которое является составной частью эпиталамо-эпифизарного комплекса, относят к нейросекреторным ядрам. Поэтому наличие нервных связей эпифиза с габенулярным ядром позволяет некоторым исследователям утверждать, что комплекс габенула — эпифиз представляет собой систему наподобие системы гипоталамус — гипофиз. Однако механизмы нервной регуляции деятельности эпифиза при помощи нейросекреторных влияний со стороны габенулярного ядра пока что остаются почти не изученными (Хелимский, 1969; и др.).

Данные о том, что у отдельных млекопитающих (крысы) не существует нервных связей непосредственно между эпифизом и мозгом (Agiëns Kappers, 1960, 1964) и что у некоторых животных эти связи несовершенны, послужили основанием для другого заключения о механизмах регуляции шишковидной железы. Ряд особенностей эпифиза высших позвоночных привел к выводу, что этот орган не является истинной железой внутренней секреции. Хотя он и секретирует особый гормон, до сих пор не обнаружено вещество, которое можно было бы

идентифицировать как специфический стимулятор его функции. Это заставляет считать, что шишковидная железа регулируется при помощи нервных, а не гуморальных механизмов. Поскольку же непосредственные связи с мозгом у эпифиза несовершенны или отсутствуют, высказывается мнение, что регулирующие стимулы для эпифизарных клеток представлены нервными импульсами, приходящими к ним по периферическим симпатическим нервам. В связи с этим эпифиз млекопитающих рассматривается как особый тип нейроэндокринных образований, которые в процессе эволюции приспособились превращать поступающие к ним сигналы нервного типа в гормональные (Wurtman et al., 1968; Wurtman, 1969). Следует отметить, что эпифиз в этом отношении не является уникальным нейроэндокринным образованием. Кроме него известны по крайней мере три подобные нейроэндокринные структуры. Наиболее изученной из них является мозговое вещество надпочечников, которое обладает свойством прямо преобразовывать симпатические нервные стимулы в гуморальную активность, представленную адреналином и норадреналином. В качестве второй такой структуры называются супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса, нейроны которых выделяют в ответ на прямую нервную стимуляцию вазопрессин, антидиуретический гормон и окситоцин. Наконец, к таким структурам относят аденогипофизотропную зону гипоталамуса. Нейроны ядер этой гипоталамической зоны секреторируют факторы, реализующие кринотропные функции аденогипофиза в ответ на нервные влияния со стороны других отделов мозга.

Функция эпифиза в условиях эксплантации и трансплантации. Как и другие железы внутренней секреции, эксплантированный эпифиз, т. е. лишенный обычных гуморальных и нервных влияний, не теряет способности осуществлять свою специфическую функцию (синтез мелатонина). Так, показано, что шишковидная железа крысы в культуре ткани может образовывать ^{14}C -мелатонин из ^{14}C -триптамина. Применение ингибитора синтеза белков сопровождалось угнетением образования ^{14}C -серотонина, ^{14}C -мелатонина и ^{14}C -5-оксииндолуксусной кислоты (Axelrod et al., 1969). В другом исследовании (Shein et al., 1967; Shein, Wurtman, 1971) эпифиз крысы *in vitro* не прекращал образовывать серотонин из меченных по углероду триптофана и 5-окситриптофана. Что поддерживает эту «базовую» специфическую метаболическую активность эпифиза в условиях его эксплантации? Это весьма важный вопрос, который возникает при изучении механизмов регуляции функции других желез внутренней секреции. Однако ответить на него однозначно пока не представляется возможным. Сохранение же эксплантированными паренхиматозными клетками шишковидной железы способности синтезировать серотонин, возможно, связано с тем, что процессы гидроксилирования триптофана и декарбоксилирования 5-окситриптофана, т. е. превращения его в серотонин, не является особенностью пинеалоцитов. Эти процессы доступны клеткам ранних эмбрионов различных групп животных в донервной стадии развития (Бузников, 1967) и клеткам различных тканей взрослых животных, что свидетельствует о простоте физико-химических условий, в которых эти процессы протекают.

Ряд данных свидетельствует о сравнительно удачных результатах ауто- и гомотрансплантации эпифиза в переднюю камеру глаза (Аулов и др., 1961; Аулов, 1963), в селезенку и поджелудочную железу (Simpionescu, Goldstein, 1960), что также свидетельствует о возможности его временного функционирования в отсутствие нервных связей с орга-

низм. Вместе с тем в последнее время представлены данные об участии симпатической нервной системы в регуляции сосудистого тонуса, структуры и метаболизма веществ в шишковидной железе.

Реакция эпифиза на десимпатизацию. Перерезка симпатических нервов на шее у морских свинок и двусторонняя экстирпация первого и второго симпатических ганглиев у лягушек приводит к расстройству кровообращения в эпифизе, начинающемуся гиперемией артериол и капилляров и заканчивающемуся через месяц (у лягушек) очаговым запусением и обескровливанием капилляров (Номоконова, Шапиро, 1965).

Обращает на себя внимание обстоятельное исследование В. Ф. Дудченко (1974), в котором производился гистологический, гистохимический, электронно-микроскопический и автордиографический анализ постнатальных морфологических изменений в шишковидной железе мышей линии Balb при поражении симпатического отдела нервной системы. Последнее достигалось путем введения животным антитисыворотки к фактору роста симпатических нервов в первые 5 дней после рождения, что приводит к гибели нервных клеток симпатических ганглиев: в паравerteбральных шейных — до 89—98% и в узлах солнечного сплетения — до 85%. Животные, которым вводили антитела к фактору роста нервов, отличались меньшими размерами и весом тела, замедленным темпом образования волосяного покрова. В условиях такой глобальной десимпатизации наблюдается позднее открытие глаз, отставание в биосинтезе РНК и белка в нейронах наружного и внутреннего ядерных слоев сетчатки глаза, что представляет особый интерес в связи с определенной зависимостью деятельности эпифиза от световых влияний.

В эпифизе десимпатизированных таким способом животных наблюдается распространенная дегенерация нервных элементов органа, что подтверждает мнение о преимущественно симпатической иннервации шишковидной железы. Большинство нервных окончаний, окруженных шванновской оболочкой, опустошены. Органеллы аксонов подвергаются деструкции, увеличивается число лизосом и миелиноподобных структур, гиалоплазма резко просветляется, снижается количество идентифицируемых нервных волокон и окончаний.

Нарушение в интраорганных нервных структурах эпифиза при иммуносимпатэктомии сочетается с отставанием в структурных и, по-видимому, функциональных постнатальных преобразованиях органа. На 7-е сутки после рождения гистохимические показатели эпифиза иммуносимпатэктомированных мышей близки к таковым у новорожденных животных. Клетки железы отличаются уменьшенным объемом цитоплазмы, слабой развитостью внутриклеточных органелл, непостоянным присутствием секреторных гранул, что вместе с другими изменениями свидетельствует о замедлении морфогенеза шишковидной железы при выключении ее симпатической эфферентации. Резко выражены сосудистые расстройства в виде расширения сосудов, переполнения их форменными элементами, стаза, повышения проницаемости сосудистой стенки, отека эндотелиальных клеток и т. д. В пинеалоцитах изменяется конфигурация ядер, расширяется перинуклеарное пространство, нарушается структура митохондрий, увеличивается количество липидных включений. При этом обнаруживается выраженная «вакуолярная» дистрофия, проявляющаяся в резком увеличении количества и размеров вакуолей в цитоплазме. Перечисленные изменения наблюдаются во все сроки эксперимента, но достигают наибольшей выраженности к 30-му дню после рождения.

Анализ автордиограмм выявил отсутствие включения меченого предшественника ДНК — ^3H -тимидина в ядра клеток эпифиза иммуносимпатэктомированных мышей, что наряду с отсутствием фигур митоза свидетельствует о крайне низкой интенсивности процессов пролиферации в десимпатизированной шишковидной железе. Обнаружено также резкое (на 41%) уменьшение включения ^3H -лейцина в цитоплазму светлых пинеалоцитов, что оценивается как признак ослабления не только обычных, но и специфических процессов биосинтеза в этих клетках. В общем, поражение симпатической системы с первых дней жизни животных не только задерживает постнатальное развитие шишковидной железы, но и вызывает выраженные дистрофические изменения в эпифизарных клетках. Перечисленные структурные изменения в железе и ослабление процессов биосинтеза могут быть приняты как свидетельство снижения ее функциональной активности (Дудченко, 1974).

Особенности периферической иннервации эпифиза и почти полная эфферентная денервация органа при иммуносимпатэктомии позволяют полагать, что перечисленные изменения в железе в значительной степени определяются ее десимпатизацией. Вместе с тем при анализе механизмов задержки созревания структуры и функции эпифиза в постнатальном периоде в условиях такого эксперимента следует учитывать возможность опосредованного, вторичного влияния тотальной десимпатизации организма через первичные изменения в многочисленных, зависимых от симпатических влияний тканевых образованиях, к которым относятся тесно связанные в структурном и функциональном отношении с шишковидной железой отделы головного мозга, а также эндокринные органы.

Двустороннее удаление верхних шейных симпатических узлов у различных видов млекопитающих или двусторонняя перерезка п. *caparii* закономерно приводят к значительному уменьшению запасов серотонина в шишковидной железе (Pellegrino de Iraldi et al., 1963; Bertler et al., 1964; Owman, 1964a, b; Snyder et al., 1965a—c; Faik et al., 1966; и др.). Преганглионарная парная шейная симпатэктомия не влияла на содержание серотонина в органе, но облегчала его полное исчезновение после двусторонней перерезки п. *caparii*, иннервирующих железу (Owman, 1964a, b).

Как уже отмечалось, двустороннее удаление верхних шейных симпатических ганглиев приводит к тотальной гибели и исчезновению через две недели всех нервных окончаний в эпифизе (Arstila, 1966), но еще раньше эта операция или двусторонняя перерезка преганглионарных шейных симпатических волокон вызывали снижение содержания в эпифизе крыс катехоламинов, и в частности норадреналина с 7,59 до 0,6—1,58 мкг/г (Pellegrino de Iraldi, Zieher, 1966). Показано, что уменьшение содержания серотонина и норадреналина происходит одновременно и что наряду с этим отмечается исчезновение осмиофильных гранул из плюривезикулярного аппарата отростков пинеалоцитов (Rodin, Turner, 1966). Исчезновение и появление осмиофильных гранул в эпифизе одновременно с соответствующими изменениями в содержании серотонина и норадреналина в органе при тех или иных воздействиях на организм считаются закономерными явлениями (Milcu, Petrea, 1961) и могут быть расценены как доказательство зависимости секреторной деятельности органа, и в частности биосинтеза серотонина, от симпатических влияний.

Наряду с изменением в содержании норадреналина и серотонина в шишковидной железе крыс через 88 ч после ее денервации в гомогенатах эпифизарной ткани наблюдалось значительное увеличение уров-

ня 5-окситриптофандекарбоксилазы, необходимой для синтеза серотонина. Вес тела животных и эпифиза при этом существенно не изменялся (Snyder et al., 1965a—c). Повышение активности этого фермента расценивается как своеобразная «компенсаторная» реакция на потерю эпифизом серотонина в связи с его денервацией.

Механизмы реакций эпифиза на дефицит прямых нервных влияний. По приведенным данным трудно судить о механизмах уменьшения содержания серотонина в эпифизе после его десимпатизации. Из заключения последних работ (Snyder et al., 1965a—c) как будто бы следует, что эпифиз теряет способность удерживать серотонин. Однако в ряде исследований показано, что денервация железы приводит к резкому снижению ее способности синтезировать серотонин (Pellegrino de Iraldi et al., 1963) и мелатонин. Об этом свидетельствуют и результаты опытов, в которых после десимпатизации эпифиза производилось определение активности в его ткани ферментов, участвующих в синтезе и расщеплении серотонина и в его превращении в вещество, являющееся предшественником мелатонина. После денервации шишковидной железы обнаружено изменение активности декарбоксилазы и моноаминоксидазы в ее ткани. При этом установлено, что оба эти фермента локализируются главным образом в паренхиме железы (Näkanon, Owman, 1966). Двустороннее удаление верхнего симпатического ганглия предотвращало уменьшение активности оксиндол-О-метилтрансферазы в эпифизе крыс, наступающее под влиянием освещения (Axelrod et al., 1965). Десимпатизация железы понижала, хотя и незначительно, активность в пищеалочитах аденилциклазы, однако чувствительность этого фермента к норадреналину увеличивалась (Weiss, Costa, 1967).

Как уже отмечалось, при помощи биохимических, гистохимических и электронно-микроскопических методов исследования показано, что серотонин локализуется в двух совершенно различных структурах шишковидной железы: симпатических нервных окончаниях и в паренхиматозных клетках. Между содержанием серотонина в этих двух депо устанавливается динамическое равновесие, которое зависит от интенсивности биосинтеза, разрушения и накопления этого вещества в нейронах и паренхиме органа. Опыты с десимпатизацией эпифиза способствовали расшифровке механизмов становления этих двух депо серотонина и взаимоотношений между ними.

Так, показано, что введение животным резерпина или двустороннее удаление верхних шейных симпатических ганглиев приводят к полному угасанию специфической для серотонина флюоресценции в симпатических нервных окончаниях. В то же время в паренхиме железы флюоресценция хотя и понижается, но в небольшой степени. Паренхиматозные клетки эпифиза после его десимпатизации теряют лишь 11—19% серотонина, хотя общее содержание этого биогенного амина уменьшается на 65% (Bertler et al., 1964; Owman, 1964a, b). Очевидно, что серотонин, локализующийся вне нервных окончаний, только в небольшой своей части находится под контролем симпатической иннервации. О том, что большая часть синтезируемого в паренхиматозных клетках эпифиза серотонина не поддается регулируемому влиянию симпатической нервной системы, свидетельствуют результаты опытов с нагрузкой животных (крыс) 5-окситриптофаном. У интактных животных введение этого предшественника серотонина вызывало увеличение содержания медиатора в эпифизе на 400%. После удаления верхних шейных симпатических узлов способность эпифиза синтезировать серотонин падает, однако и в этих условиях нагрузка 5-окситриптофаном

приводила к увеличению содержания этого биогенного амина в железе на 200% (Pellegrino de Iraldi et al., 1963).

В связи с изложенными здесь данными в определенной мере решается вопрос о том, почему в условиях *in vivo* паренхиматозные клетки шишковидной железы не теряют способности синтезировать серотонин. Сведения же о том, что серотонин присутствует или не является в клетках на самых различных, в том числе и на ранних, донервных стадиях развития животных организмов и играет роль внутриклеточного гормона или вещества-модулятора, позволяют понять определенную «автономность» биосинтеза серотонина в шишковидной железе, «независимость» этого процесса от симпатических влияний. Однако возможность такой «автономности» биосинтеза серотонина может оказаться за пределами формирующихся представлений исследователя. Поэтому, возможно, было высказано предположение, что клетки шишковидной железы сохраняют в значительной мере способность синтезировать серотонин после ее десимпатизации благодаря наличию в самой паренхиме железы норадреналина. В качестве подтверждения этого мнения приводятся результаты опытов, в которых добавление в инкубационную среду, содержащую эпифиз крысы, норадреналина или дибутирил аденозин-3',5'-монофосфата ускоряло синтез серотонина из меченого по углероду триптофана (Shein, Wurtman, 1971). С наличием норадреналина в паренхиматозных клетках эпифиза можно связать и то, что эти клетки сохраняют способность превращать 5-окситриптофан в серотонин и в культуре ткани железы (Shein et al., 1967). Однако это не согласуется с тем, что весь норадреналин эпифиза сосредоточен в окончаниях симпатических волокон (Wolfe et al., 1962).

Результаты этих опытов приводятся также в качестве подтверждения того мнения, что серотонин синтезируется в паренхиматозных клетках эпифиза, а затем поглощается симпатическими нервными окончаниями, замещая в них норадреналин (Owman, 1964a, b).

Эта точка зрения находит как будто бы подтверждение в результатах других исследований. При параллельном использовании гистохимического и биохимического методов тестирования сдвигов в содержании серотонина было установлено, что угнетение его синтеза на стадии гидроксипирования триптофана или на стадии декарбоксилирования 5-окситриптофана сопровождается исчезновением этого вещества из пинеалоцитов через 1—2 ч. В нервных же волокнах каких-либо сдвигов в его содержании в это время не обнаруживалось (Falck et al., 1966). Дезипрамин (вещество, блокирующее перенос биогенных аминов в нейроны) приводит к понижению интенсивности типичной для серотонина флюоресценции только в нейронах, тогда как в пинеалоцитах интенсивность свечения не изменяется. Общее содержание серотонина в эпифизе падает при этом на 23%, но одновременно наблюдается увеличенное его количество в паренхиме по сравнению с нервными окончаниями (Neff et al., 1969). На основании этих данных авторы категорически высказались в пользу того мнения, что серотонин синтезируется в пинеалоцитах, а не в нервных окончаниях и лишь затем проникает в аксоны.

Насколько серотонин конкурентоспособен в его тенденции занять место в синаптических терминалях, остается неясным, поскольку имеются данные, свидетельствующие о том, что преимущество в борьбе за это место остается за норадреналином, который при повышении его концентрации в организме может полностью вытеснить серотонин из нервных окончаний в эпифизе. Так, через короткое время после введения крысам норадреналина в нервах шишковидной железы уже нельзя

обнаружить желтую флюоресценцию, характерную для серотонина, в то время как зеленое свечение, типичное для катехоламинов, резко усиливается. При этом общее содержание серотонина в эпифизе понижается на 49%, хотя никаких изменений ни в цвете, ни в интенсивности флюоресценции в паренхиме железы не наблюдается (Bertler et al., 1964), что свидетельствует о понижении содержания серотонина в эпифизе и в таких условиях за счет опустошения депо этого вещества в симпатических нервных проводниках.

Имеются данные, позволяющие судить о точке приложения действия нейронального норадреналина в биохимической системе синтеза серотонина в пинеалоцитах. Дибутрил аденозин-3', 5'-монофосфат и норадреналин ускоряют синтез серотонина из ^{14}C -триптофана при добавлении их в инкубационную среду, в которой содержится крысший эпифиз. Однако эти вещества не влияют на скорость образования серотонина из меченого 5-окситриптофана (Shein, Wurtman, 1971). Авторы считают, что одной из точек приложения действия норадреналина на синтез серотонина в эпифизе является первый этап — ферментативное гидроксирование триптофана и превращение его в 5-окситриптофан.

Известно, что нервная система, в том числе симпатический ее отдел, у крыс созревает после рождения постепенно и становление ряда ее свойств, присущих нервной системе взрослых животных, заканчивается после третьей недели. Такая закономерность наблюдается и в отношении становления механизмов синтеза серотонина в эпифизе. Показано, что он содержится в шишковидных железах новорожденных крысят. Однако его количество в железах настолько мало, что он определяется химическими методами с трудом (Zweig et al., 1966; Иллерева, 1971). Гистохимические методы в этот период не дают результатов. К трехнедельному сроку после рождения содержание серотонина в эпифизе крысят достигает уровня, характерного для эпифиза половозрелых животных (Näkanson et al., 1967; Иллерева, 1971). Это несомненно связано с созреванием ферментных систем, участвующих в синтезе серотонина. Установлено, что триптофан-гидроксилаза проявляет высокую активность уже у новорожденных крыс, активность же фермента, декарбоксилирующего 5-окситриптофан, четко проявляется лишь на второй неделе постнатального развития (Näkanson et al., 1967). Серотонин-N-ацетилтрансфераза определяется у крыс за 4 дня до рождения, но достигает активности, свойственной взрослым животным, к концу третьей недели (Ellison et al., 1972). Оксиндол-O-метилтрансфераза обнаруживает свою активность сразу после рождения, максимум же ее активности в эпифизе крыс наблюдается на 35-й день постнатального периода. Можно полагать, что ведущим фактором становления биохимической системы, связанной с синтезом серотонина в эпифизе, является созревание нервной системы.

Зависимость биохимических процессов в эпифизе от функционального состояния симпатической нервной системы обнаружена в экспериментах иного рода. Установлено, что при одновременном удалении глаз и шейных симпатических ганглиев у крыс и постоянном освещении животных в течение трех суток содержание мелатонина в эпифизе оказывалось выше, чем при раздельном удалении глаз и верхних шейных симпатических ганглиев. При этом содержание мелатонина при постоянном освещении и одновременном удалении глаз и верхних шейных симпатических ганглиев было повышено в такой же степени, как и у интактных крыс, находившихся в постоянной темноте (Tomatis, Orias, 1967). Авторы полагают, что суммации эффектов повышения содержа-

ния мелатонина в эпифизе, развившихся отдельно под влиянием удаления глаз и шейных симпатических ганглиев, не наблюдалось бы, если бы световые стимулы поступали к эпифизу по одному анатомическому пути.

На роль симпатической нервной системы в регуляции функциональной активности эпифиза указывают данные о том, что удаление верхних шейных симпатических ганглиев исключало вызываемую освещением гипертрофию яичников и матки и предотвращало снижение веса эпифиза в этих условиях и его способности синтезировать мелатонин (Wurtman et al., 1964). Сигналы об изменении степени освещенности во внешней среде приводят к значительным сдвигам активности оксинидол-О-метилтрансферазы. Пребывание животных в темноте в течение двух дней более чем в 4 раза увеличивало вес эпифиза и повышало активность в нем этого фермента по сравнению с животными, находившимися на свету. Двустороннее удаление верхнего шейного симпатического ганглия, подобно двусторонней энуклеации глаз, устраняло влияние освещения на активность фермента (Axelrod et al., 1965).

После двустороннего удаления верхнего шейного симпатического ганглия, а также после децентрализации этих ганглиев значительно нарушался суточный ритм содержания серотонина в эпифизе крыс. Это свидетельствует о том, что суточные ритмические колебания синтеза серотонина находятся в тесной зависимости от симпатических нервных влияний (Snyder et al., 1965a—c, 1967). Активность 5-окситриптофан-декарбоксилазы в шишковидной железе интактных крыс, содержащихся при постоянном освещении, в 2 раза выше, чем у животных, находившихся в темноте. Симпатическая денервация эпифиза оказывала значительное влияние на интенсивность реакции органа по показателю активности этого фермента на освещение (Snyder et al., 1965a—c).

Определение скорости обмена норадреналина в эпифизе крыс путем измерения скорости исчезновения из этого органа ^3H -норадреналина, введенного внутривенно, показало, что содержание нормальных крыс ночью при искусственном освещении резко замедляло скорость обмена норадреналина в ткани эпифиза, удлиняя период его полураспада с 43 мин (ночью без освещения) до 115 мин. Днем период полураспада удлинялся до 111 мин у нормальных крыс и до 117 мин у ослепленных. Удаление верхних шейных симпатических ганглиев снижало поглощение меченого норадреналина эпифизом до 5% по сравнению с нормой. Это свидетельствует о том, что меченый медиатор у нормальных животных захватывается симпатическими окончаниями железы и что изменение условий освещения оказывает влияние на обмен норадреналина в этих окончаниях. Авторы (Brownstein, Axelrod, 1974) считают, что суточный ритм обмена норадреналина в эпифизе обеспечивается эндогенными «часами», расположенными, вероятно, в супрахиазматическом ядре гипоталамуса. Вместе с приведенными выше данными результаты этого исследования свидетельствуют о синхронности суточных изменений обмена мелатонина, серотонина и функциональной активности симпатической нервной системы, что позволяет считать ведущим фактором в механизмах происхождения этой синхронизации суточный ритм симпатической активности.

Данные о широкой разветвленности в головном мозгу нервных волокон, исходящих из верхних шейных симпатических узлов, и об их отношении к регуляции гипоталамо-нейрогипофизарной и гипоталамо-аденогипофизарной систем, шишковидной железы и парашитовидных желез, а также сведения о взаимоотношениях эпифиза с многими железами внутренней секреции позволяют предполагать, что изменения,

развивающиеся в шишковидной железе после экстирпации верхних шейных симпатических узлов, могут явиться результатом прямого и опосредованного действия недостатка или избытка симпатических стимулов. Доказательством прямого влияния периферической симпатической нервной системы на структуру и функцию эпифиза являются данные о сдвигах в железе, наступающих после перерезки п. *серагii* (Owman, 1964a, b).

Ответить на вопрос о том, в какой степени отражается на структуре и функции шишковидной железы нарушение интраорганного кровообращения, наступающее после верхней шейной ганглиосимпатэктомии, пока не представляется возможным. Не представляется возможным также определенно ответить на вопрос о существовании и характере зависимости структуры и функции эпифиза от габенулярного ядра.

О РОЛИ АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ В РЕГУЛЯЦИИ ИХ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ

Общие сведения. Основное назначение чувствительных нервов, каким бы тканям и органам они ни принадлежали, состоит в непрерывной передаче в центральную нервную систему информации о событиях, происходящих в периферических тканевых структурах, т. е. в организации обратной связи между периферией и центром, что является необходимым условием поддержания на оптимальном уровне структуры и функции регулируемых тканевых образований. Нервнопроводниковая афферентация для большинства тканей и органов является единственным надежным способом обратной сигнализации. Обратная связь желез внутренней секреции с центральными регуляторами осуществляется нервнопроводниковым и гуморальным путями (рис. 29—31). Однако изучению роли нервнопроводниковой аффертации в механизмах обратной связи между периферией и центром уделялось в данном случае меньше внимания, чем гуморальной. Тем не менее к настоящему времени накопилось достаточно данных для обсуждения частных и общих вопросов, касающихся роли афферентных нервов желез внутренней секреции в регуляции их структуры и функции. Конкретные вопросы нервной аффертации частично затронуты в соответствующих главах. Общие же вопросы чувствительной иннервации эндокринных органов представлялось целесообразным обсудить отдельно.

Многочисленными морфологическими исследованиями показано, что все железы внутренней секреции обладают богатой чувствительной иннервацией. Для каждого эндокринного органа уточнена сегментарная локализация источников афферентной иннервации (рис. 4, 6, 14, 15, 18, 23, 27). В каждой железе обнаружены чувствительные окончания различной формы, которые принадлежат паренхиме, строме и кровеносным сосудам (см. главы 2—8).

Физиологические исследования также представили доказательства наличия рецепторов в железах внутренней секреции. В качестве таких доказательств приводятся данные о рефлекторных влияниях на органы и ткани с интероцепторов надпочечников, щитовидной, паращитовидных, поджелудочной и половых желез (Аверьянов, 1926; Богомолец, 1926; Медведева, 1926; Адо, Смирнов, 1943; Риккль, 1943; Алексеев, 1944; Гамбашидзе, 1948; Лебедева, 1952; Беллер, 1954; Караев, Кафарова, 1957; Оджахверди-Заде, 1957; Адамович, 1958; Каплан, 1961; Турбинер, 1964; Каплан, Дейнека, 1966; Zimel, 1958; и др.). Этими исследованиями установлено, что раздражение интероцепторов эндокринных органов приводит к изменениям высшей нервной деятельности, функции подкорковых нервных центров, дыхания, артериального давления, сердечной деятельности, двигательной активности, обмена гормонов, медиаторов, витаминов, кальция, сахара и других веществ. При помощи разнообразных механизмов изменения в перечисленных системах и обмене веществ в свою очередь могут отражаться на состоянии эндокринной железы, рецепторы которой подвергались раздражению, и переводить ее на новый уровень функциональной активности, отвечающий текущим гомеостатическим потребностям организма. В работах ряда цитируемых авторов выяснилось, что чувствительные окончания эндокринных органов относятся к хемо-, термо- и барорецепторам. Возможно, кроме

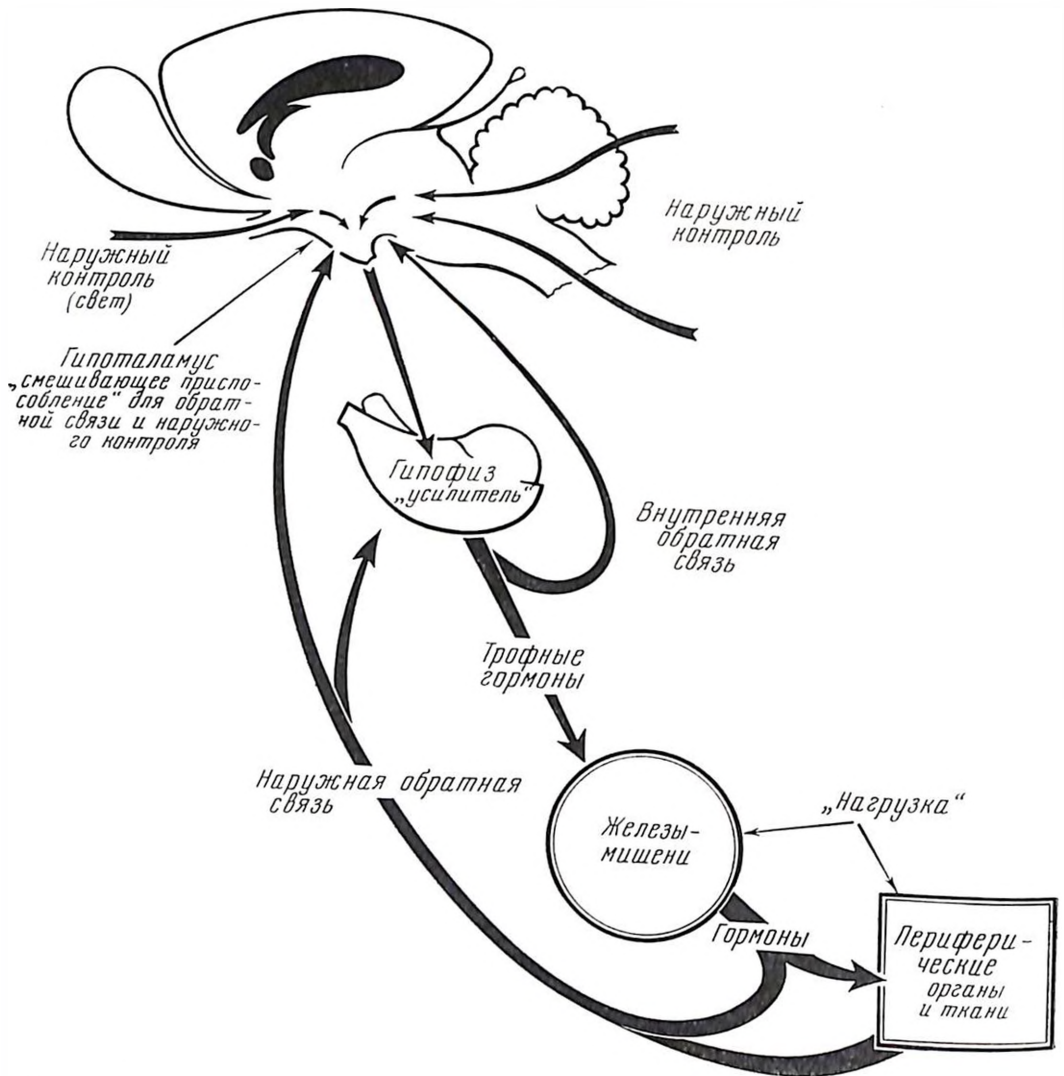


Рис. 29. Общая схема регуляции эндокринной системы по принципу обратной связи (Сентаготаи и др., 1965).

неспецифических хеморецепторов имеются специальные рецепторные приборы, которые обладают свойством воспринимать изменения концентрации гормонов в эндокринной ткани и рефлекторно вызывать специфические сдвиги в определенных частях организма.

Результаты приведенных выше и других работ свидетельствуют о том, что для поддержания своего нормального строения и функционального аппарата и афферентных связей. Перерыв сравнительно небольшой части афферентных волокон, какому бы отделу нервной системы они ни принадлежали, или их раздражение вызывают ряд макро-, микро- и субмикроскопических нарушений в железах внутренней секреции, выраженные сдвиги в неспецифическом метаболизме веществ, изменение процессов биосинтеза и выведения специфических продуктов секреции, сдвиги в восприятии гуморальных и нервных влияний, а также нарушение способности к регенерации эндокринной ткани. Степень этих изменений находится в прямой зависимости от масштабов деаффе-

рентации эндокринного органа или интенсивности раздражения его афферентных нервов, однако даже при массивной чувствительной денервации его гормональная деятельность сохраняется, хотя рабочее состояние железы оценивается как гиподисфункциональное.

Механизмы участия чувствительных нервов в регуляции структуры и функции эндокринных органов. Один из основных вопросов, который возникает при изучении роли афферентных нервов желез внутренней секреции в регуляции их структуры и функции, касается механизмов, при помощи которых осуществляется регулирующая функция чувствительных нервов. Этот вопрос решается в экспериментах с перерезкой и раздражением чувствительных волокон, подходящих к эндокринным органам. Основная часть данных, относящихся к поставленному вопросу, получена в опытах с деафферентацией желез (рис. 32). Как уже говорилось, одной из причин морфологических, метаболических и функциональных нарушений в тканях при деафферентации могут явиться антидромные стимулы, которые возникают в перерождающемся дистальном отрезке перерезанного чувствительного волокна и действуют непосредственно на ткани. Одновременно включаются такие факторы, как выпадение адекватной информации о физико-химических сдвигах в органе, поступающей в нормальных условиях по чувствительным нервам в головной мозг, и передача в центральные отделы нервной системы искаженной импульсации, возникающей в проксимальном отрезке нерва в результате ретроградной дегенерации его волокон. Их влияние на эндокринные железы опосредуется через центральную нервную систему. Эти три фактора включаются после деафферентации одновременно, и на определенном этапе их действие на железы невозможно разделить во времени. Это затрудняет решение вопроса об удельном значении каждого из них в формировании изменений функции и структуры деафферентированных эндокринных органов.

Антидромные влияния чувствительных нервов на эндокринные органы. Вместе с тем имеются данные, позволяющие в определенной мере оценить долю участия каждого из перечисленных факторов в происхождении структурных и функциональных изменений в эндокринных органах при деафферентации. Установленный в последнее время факт тока аксоплазмы по афферентным нервным волокнам в дистальном направлении (этому току отводят роль одного из гуморальных передатчиков нервнотрофических влияний на ткани) позволяет полагать, что ряд изменений (в основном, по-видимому, неспецифических) в деафферентированных эндокринных железах является следствием вначале (пока происходит перерождение периферического отрезка нервного волокна) усиления и извращения этих антидромных влияний, а затем их выпадения. Однако этот фактор не способен вызвать сам по себе специфические сдвиги в эндокринном органе, и результаты его действия ограничиваются стандартными трофическими эффектами, принципиально одинаковыми для всех тканевых образований, в том числе и для желез внутренней секреции. Передача антидромных трофических влияний, надо полагать, осуществляется одними и теми же веществами — медиаторами независимо от типа тканей, которым принадлежат чувствительные волокна, а только генетические особенности той или иной клеточной популяции, определяющие молекулярное своеобразие рецепторного аппарата клеток, могут явиться причиной некоторых различий в их реакции на такого рода стимулы. Вместе с тем наступающих в результате антидромных влияний сдвигов в эндокринном органе, видимо, вполне

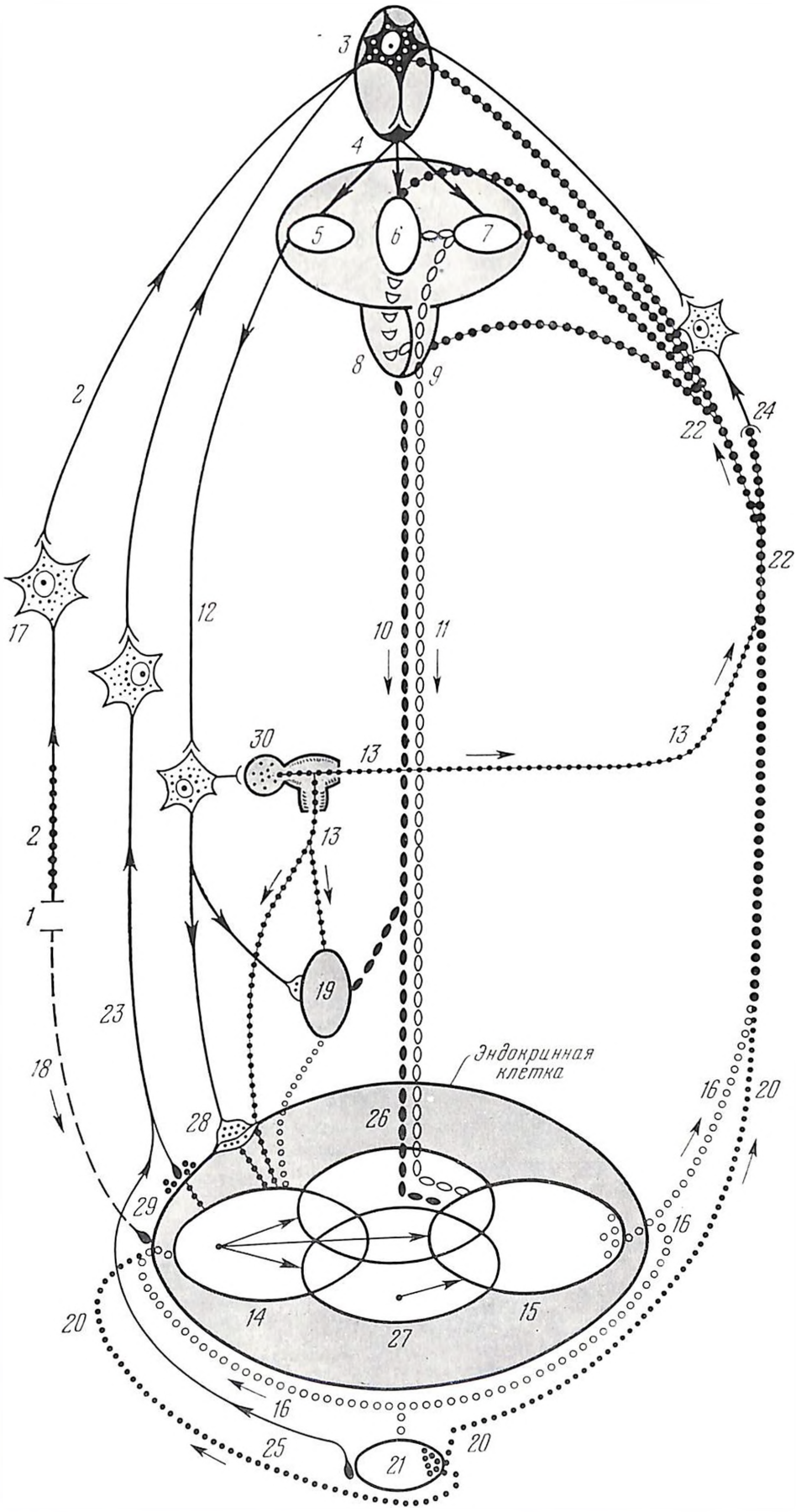
достаточно, чтобы изменить чувствительность железы к нервным стимулам, поступающим к ней по эфферентным проводникам, аденогипофизарным гормонам и другим специфическим гуморальным раздражителям (изменениям концентрации кальция, глюкозы и адреногломеруло-тропина в крови).

Центральные звенья механизмов участия чувствительных нервов в регуляции эндокринных органов. Можно полагать, что вначале извращение, а затем выпадение антидромных влияний вносят такие изменения в реактивность эндокринных органов, при которых даже нормальный уровень содержания специфических гуморальных раздражителей и неизменяющаяся интенсивность импульсации по эфферентным волокнам способны значительно изменить специфическую функцию желез внутренней секреции (рис. 30). Еще больших сдвигов специфической эндокринной функции следует ожидать в том случае, когда чувствительность железы и концентрация гуморального стимулятора изменяются в одном направлении. Такое и противоположное сочетание изменений концентрации тропных гуморальных стимуляторов и чувствительности к ним эндокринных желез при деафферентации представляет собой реальную возможность, поскольку гипоталамус, являющийся местом формирования адекватных регулирующих влияний, и гипофиз, в котором вырабатываются кринотропные гормоны, с одной стороны, перестают получать адекватную информацию о событиях, происходящих в денервированной железе, а с другой — подвергаются воздействию избыточной и необычной импульсации, исходящей из культи проксимального отрезка перерезанного нерва. Насколько значительными могут быть морфофункциональные сдвиги в гипоталамус-гипофизарной системе при деафферентации эндокринных желез и насколько велика роль выпадения или извращения нервнопроводниковой афферентной импульсации в происхождении этих сдвигов, видно из результатов исследований, в которых

Рис. 30. Возможные механизмы влияния деафферентации гипофизозависимых периферических желез внутренней секреции на неспецифический метаболизм и специфическую функцию эндокринных клеток этих желез (ориг.)

Перерезка чувствительного нерва железы (1) прерывает поступление адекватной информации из эндокринной клетки по афферентным нервным проводникам (2) к висгипоталамическим отделам головного мозга (3), а от них по афферентным путям гипоталамуса (4) к его вегетативным нервным «центрам» (5), мелкоклеточным (6) и крупноклеточным (7) ядрам. Это приводит к изменениям функций аденогипофиза (8) и нейрогипофиза (9), количества выделяющихся в кровь кринотропных гормонов (10), нейрогормонов (11), импульсации по эфферентным нервам железы (12) и концентрации (13). Последние два фактора вызывают сдвиги в неспецифическом обмене клетки (14), в системе рецепции и переноса стимулятора ее специфической функции* (26), запасов исходных продуктов биосинтеза гормона (27) и интенсивности этого биосинтеза (15), т. е. в том, что определяет новый уровень чувствительности клетки к специфическому стимулятору, и следовательно продукцию и выделения гормона в кровь (16). Одновременно в процесс включаются: ве-

адекватная афферентная нервная импульсация, возникающая в результате восходящей дегенерации проксимального отрезка нерва (2), гипотрофии и дегенерации нервных клеток соответствующих чувствительных ганглиев (17); вначале (в первые дни после деафферентации) усиление антидромных влияний по перерождающемуся дистальному отрезку нерва, а затем их прекращение (18); влияние на железу собственных гормонов (16), гормонов других периферических эндокринных органов (19) и метаболитов (20) «органа-мишени» (21); опосредованные через центральную нервную систему, гипоталамус и гипофиз гуморальные (22) и нервнопроводниковые влияния (в последнем случае посредством интактных афферентных волокон — 23). 24 — интероцептивные рефлекторные влияния гуморальных факторов; 25 — афферентные нервы «органа-мишени»; 26 — окончание эфферентного нервного волокна; 27 — рецептор афферентного нервного волокна; 30 — депозит медиаторов нервного возбуждения



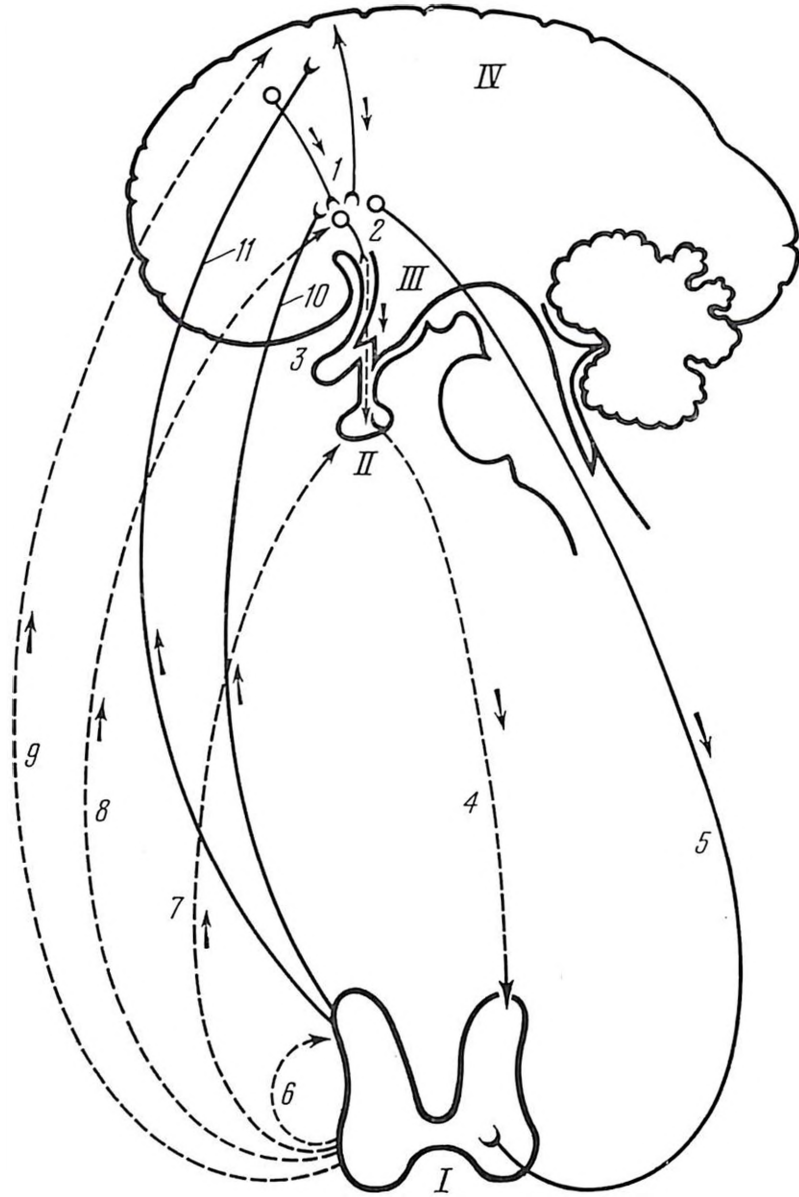


Рис 31. Некоторые из возможных взаимодействий между щитовидной железой и гипофизом (Алешин, 1966)

- 1 — влияние высших отделов головного мозга на гипоталамус;
- 2 — нейросекреторные клетки гипоталамуса;
- 3 — гуморальная передача гипоталамических нейросекреторных продуктов к передней доле гипофиза;
- 4 — действие тиреотропного гормона на щитовидную железу;
- 5 — влияние гипоталамуса на щитовидную железу, передаваемое по нервнопроводниковым эфферентным цепям без участия гипофиза (парагипофизарно);
- 6 — непосредственное влияние тиреоидных гормонов на щитовидную железу;
- 7 — влияние тиреоидных гормонов на переднюю долю гипофиза;

- 8 — влияние тиреоидных гормонов на гипоталамус;
- 9 — влияние тиреоидных гормонов на высшие отделы головного мозга;
- 10 — нервные афферентные сигналы, поступающие от щитовидной железы к гипоталамусу;
- 11 — нервные афферентные сигналы, поступающие от щитовидной железы к высшим отделам головного мозга.

Гормональные влияния обозначены прерывистыми линиями, нервные — сплошными.

- I — щитовидная железа;
- II — гипофиз;
- III — гипоталамус;
- IV — внегипоталамические структуры мозга

различными способами создавались условия для усиления, ослабления или выпадения афферентной сигнализации из желез внутренней секреции (рис. 30—34).

Влияние чувствительных нервов щитовидной железы на гипоталамус. Нанесение на обнаженную щитовидную железу щенков, кошек и кроликов ватки, смоченной охлажденным физиологическим раствором, усиливает биоэлектрическую активность передней и задней частей гипоталамуса. Влияние подогретого физиологического раствора на передней гипоталамус было противоположным, но биоэлектрическая активность заднего гипоталамуса при этом не изменялась. Раздражение барорецепторов железы снижало биоэлектрическую активность заднего и переднего гипоталамуса (Кахана, 1962). Введение в верхнюю щитовидную артерию изолированной в сосудистом отношении железы кошек адреналина и ацетилхолина в дозах от 1 до 25 мкг вызывает усиление импульсации в афферентных нервах органа. Эта импульсация кратковременно, но закономерно изменяет биоэлектрическую активность ядер переднего и заднего гипоталамуса в сторону десинхронизации. Экспериментальный гипотиреоз, вызванный 6-метилтиоурацилом, снижает спонтанную, а также индуцированную адреналином активность в нервах железы, что проявляется в повышении порога чувствительности и латентного периода действия адреналина. Одновременно в ядрах переднего и заднего гипоталамуса возникают двухфазные изменения в спонтанной и вызванной биоэлектрической активности. Первая фаза — фаза угнетения — длится до 16-го дня скормливания препарата, а вторая — компенсаторная — с 16-го до 30-го дня (Попова, 1974). Из этих данных следует, что нервопроводниковая афферентация наряду с гуморальной является неотъемлемой частью непосредственной обратной связи щитовидной железы с гипоталамусом (а опосредованно через гипоталамус — с аденогипофизом).

В условиях тиреоидэктомии наблюдается значительное ослабление секреторной активности клеток супраоптического ядра, тогда как в паравентрикулярном ядре наступает некоторое увеличение объема нейросекреторных клеток (Жукова, 1964а, б; 1969). Есть основание полагать, что эта реакция гипоталамуса является следствием не только дефицита тиреоидных гормонов, но и выпадения афферентной импульсации из щитовидной железы. Значение выпадения афферентной импульсации проявляется в эксперименте с удалением одной доли щитовидной железы. Реакция гипоталамуса в этом случае отличается от его реакции на тотальную тиреоидэктомию. Клетки супраоптических ядер не только не уменьшаются в объеме, но, наоборот, отчетливо набухают, притом в большей степени на ипсилатеральной стороне, чем на контрлатеральной. Наряду с этим клетки паравентрикулярного ядра на ипсилатеральной стороне уменьшаются в размерах, а на контрлатеральной, наоборот, очень сильно набухают (Алешин и др., 1967).

Поскольку после парциальной тиреоидэктомии уровень тиреоидных гормонов в организме сохраняется в пределах нормы, можно считать, что асимметрия реакции ядер гипоталамуса является результатом прекращения потока обычной афферентной сигнализации из удаленной доли щитовидной железы в центральную нервную систему и возникновения искаженной импульсации в проксимальном отрезке нерва, принадлежащего этой доле. Возможно, что дополнительной причиной асимметрии служит усиление сигнализации из оставшейся доли щитовидной железы, которая переживает состояние компенсаторной гипертрофии и гиперфункции. Различия в реакции гипоталамуса на тотальную

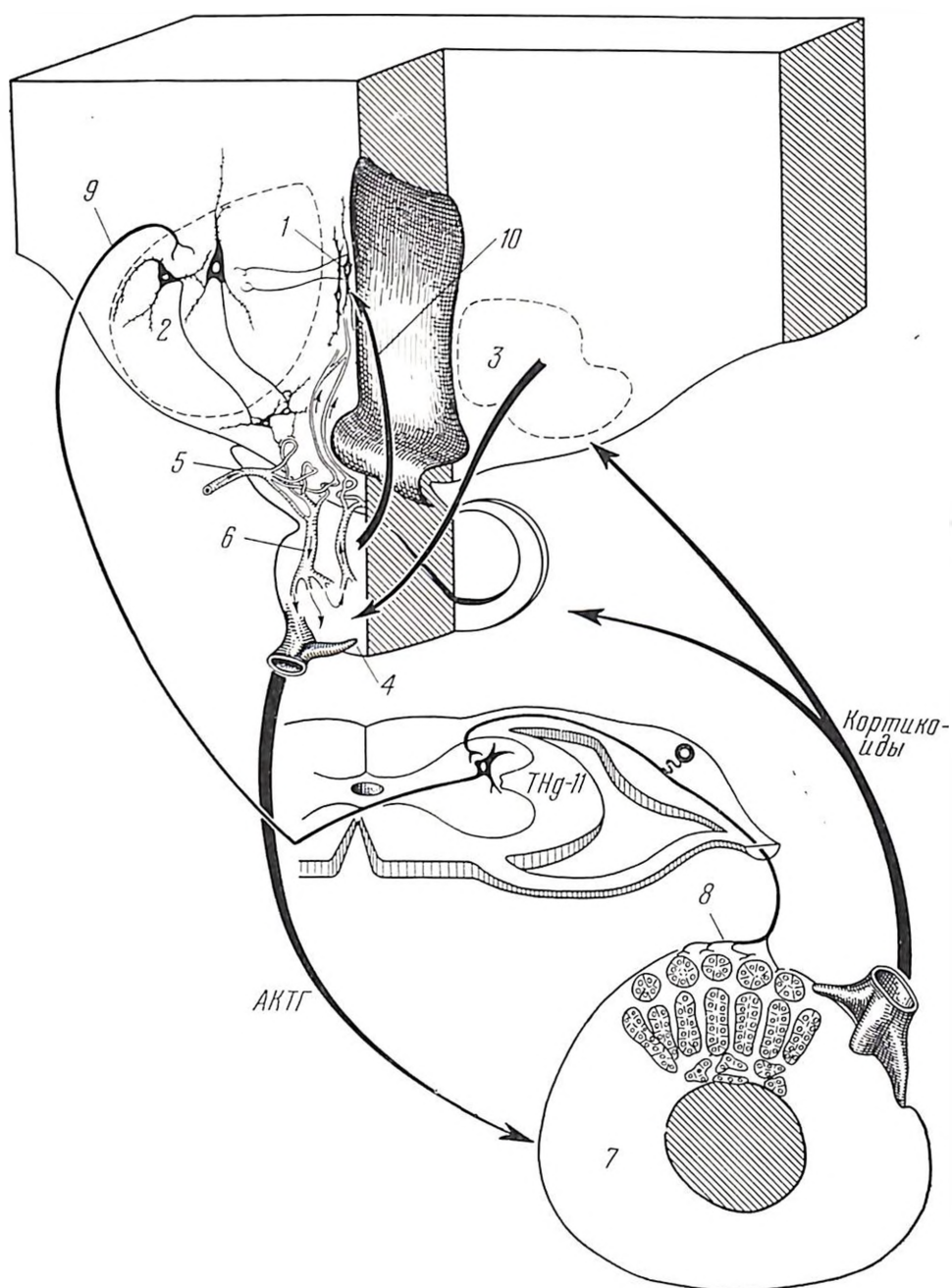


Рис. 32. Различные типы обратной связи, установленные при изучении механизмов регуляции аденокортикотропной функции (Сентаготаи и др., 1965)

- 1 — переднее перивентрикулярное ядро;
- 2 — вентромедиальное ядро;
- 3 — премамиллярные ядра;
- 4 — передняя часть гипофиза;
- 5 — верхняя гипофизарная артерия;
- 6 — портальный сосуд;

- 7 — надпочечник;
 - 8 — рецептор капсулы надпочечника;
 - 9 — нейропроводниковая обратная связь;
 - 10 — внутренняя обратная подача веществ в гипоталамус;
- TNg-II — XI грудной сегмент

тиреоидэктомии и удаление одной доли щитовидной железы, при котором уровень тиреоидных гормонов в организме не изменяется, служит дополнительным доказательством нервнопроводникового механизма возникновения асимметричных изменений в гипоталамических ядрах после парциальной тиреоидэктомии.

Имеются основания полагать, что различия в реакции ядер гипоталамуса на одностороннюю тиреоидэктомию являются следствием не только асимметрии афферентной сигнализации, но и неодинаковой трансформации сигналов в спинномозговых ганглиях и *g. nodosum n. vagi*, расположенных на ипсе- и контралатеральной сторонах по отношению к удаленной доле щитовидной железы. Это предположение следует из того, что в условиях односторонней тиреоидэктомии, которая приводит к компенсаторной гиперфункции оставшейся доли железы, первые клетки чувствительных ганглиев, расположенные на стороне удаленной доли и, следовательно, получающих искаженных на стороне удаленной доли и, следовательно, уменьшенными в размерах, тогда как на противоположной стороне, где узлы получают сигнализацию от тиреоидной ткани, находящейся в состоянии компенсаторной гиперфункции, те же нейроны обнаруживают признаки набухания и раздражения (Алешин, 1966). Эта перестройка чувствительных нервных клеток неизбежно чревата количественными и качественными изменениями в импульсации, поступающей в гипоталамус по нервным проводникам обеих сторон.

Реактивно-деструктивные изменения в регионарных чувствительных ганглиях являются, по-видимому, обязательным звеном механизма вовлечения гипоталамической области в реакцию на любое нарушение структуры и функции тиреоидной ткани. Во всяком случае, гипертрофия щитовидной железы, наступающая под действием 6-метилтиоурацила, сопровождается наряду с гипоталамическими изменениями набуханием и вакуолизацией протоплазмы, укрупнением и разрежением ядер тигроида, увеличением объема ядрышек чувствительных нервных клеток, иннервирующих щитовидную железу (Алешин, 1962, 1966).

Влияние чувствительных нервов надпочечников на гипоталамус. Пересечение нервов, соединяющих надпочечники с симпатической цепочкой и узлами солнечного сплетения, через которые проходят и чувствительные волокна к железе (рис. 33), вызывает точно такие же изменения в размерах ядер клеток в вентромедиальном ядре, как адrenalectomia в размерах ядер клеток в вентромедиальном ядре, наступающая под влиянием эктомии или атрофия коры надпочечников, наступающая под влиянием избытка кортизона. Однотипная реакция гипоталамуса во всех этих, на первый взгляд мало похожих друг на друга, случаях позволяет предположить одинаковый механизм происхождения гипоталамических изменений, в котором основное место занимает выпадение или ослабление афферентной сигнализации из надпочечников и возникновение извращенной импульсации в проксимальной части нерва железы. Наиболее убедительное доказательство этого дает односторонняя адrenalectomia, которая сопровождается увеличением ядер клеток вентромедиального ядра на контралатеральной стороне, тогда как на ипсилатеральной наблюдается сморщивание этих субклеточных образований, характерное для гипертрофии надпочечников (рис. 34). Этот перекрестный феномен для гипертрофии надпочечников (Halasz, 1959). Односторонняя эпинефрэктомия сопровождалась асимметричной реакцией и в супраоптическом ядре гипоталамуса (Алешин, 1971).

Как и в случаях выраженной парциальной и тотальной тиреоидэктомии, изменения в гипоталамических нейронах после односторонней

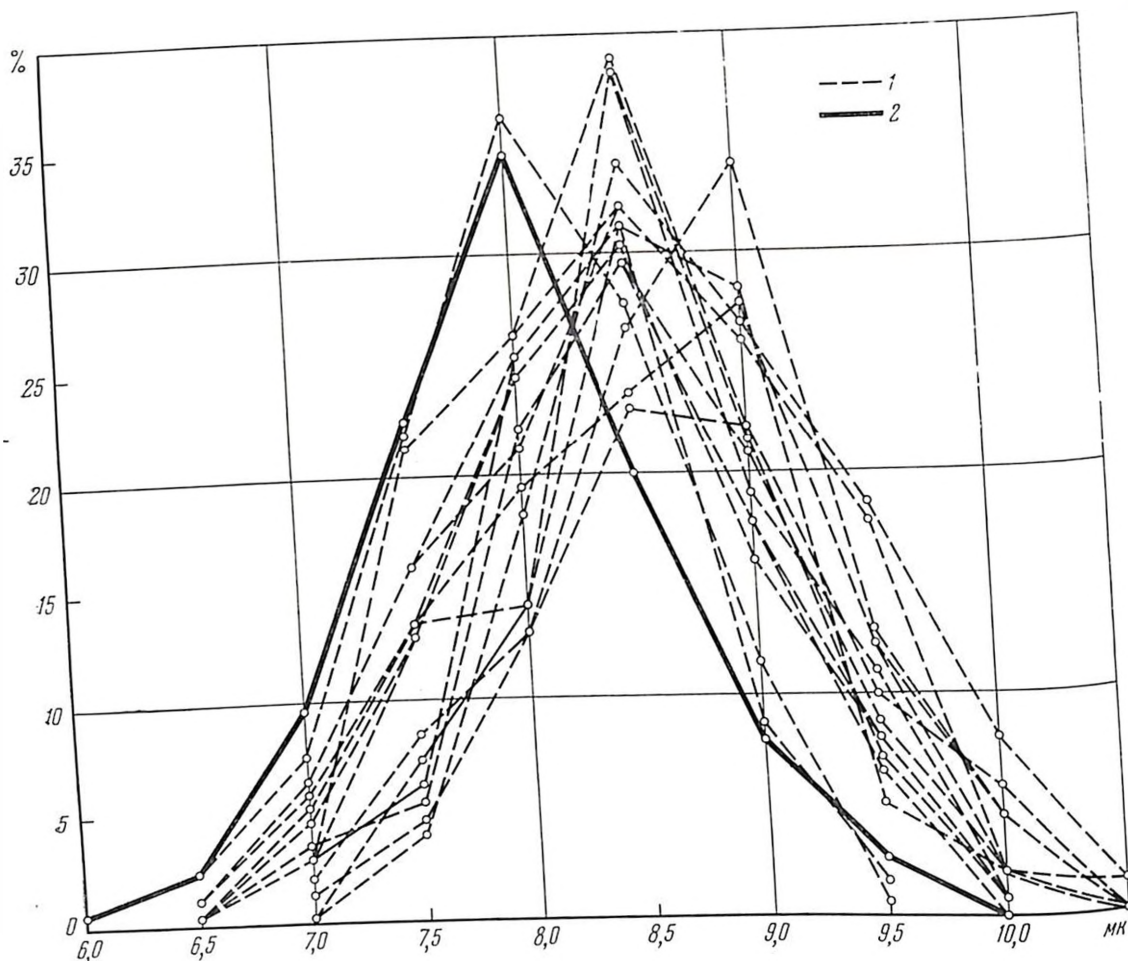


Рис. 33. Спектры размеров клеточных ядер (в мк) в вентромедиальном ядре гипоталамуса после двусторонней денервации надпочечников (1). Спектр средних размеров клеточных ядер 10 контрольных животных (2). Ясно видно увеличение размеров ядер (Halasz, Szentagothai, 1959)

или двусторонней эпинефрэктомии возникают, по-видимому, не столько вследствие исключения афферентной адекватной импульсации, сколько в результате возникновения необычного в количественном и качественном отношении потока афферентных стимулов, зарождающихся в проксимальном отрезке нерва, а также в нейронах спинномозговых узлов, которые претерпевают при эпинефрэктомии ретроградные реактивно-деструктивные изменения (Сахипбаев, 1969). Они проявляются в резко эксцентричном расположении ядер и в центральном хроматолизе, субкапсулярном отеке, вакуолизации перикариона и ядра, в появлении длинных и толстых выростов нейронов и полигональности последних. Появляются парафиты, и наблюдается гибель многих нейронов. Ретроградные изменения в нейронах спинномозговых узлов при односторонней эпинефрэктомии найдены и на контрлатеральной стороне, однако здесь их значительно меньше, чем в узлах ипсилатеральной стороны. Эта асимметрия ретроградных реактивно-деструктивных сдвигов в спинномозговых узлах играет несомненно значительную роль в происхожде-

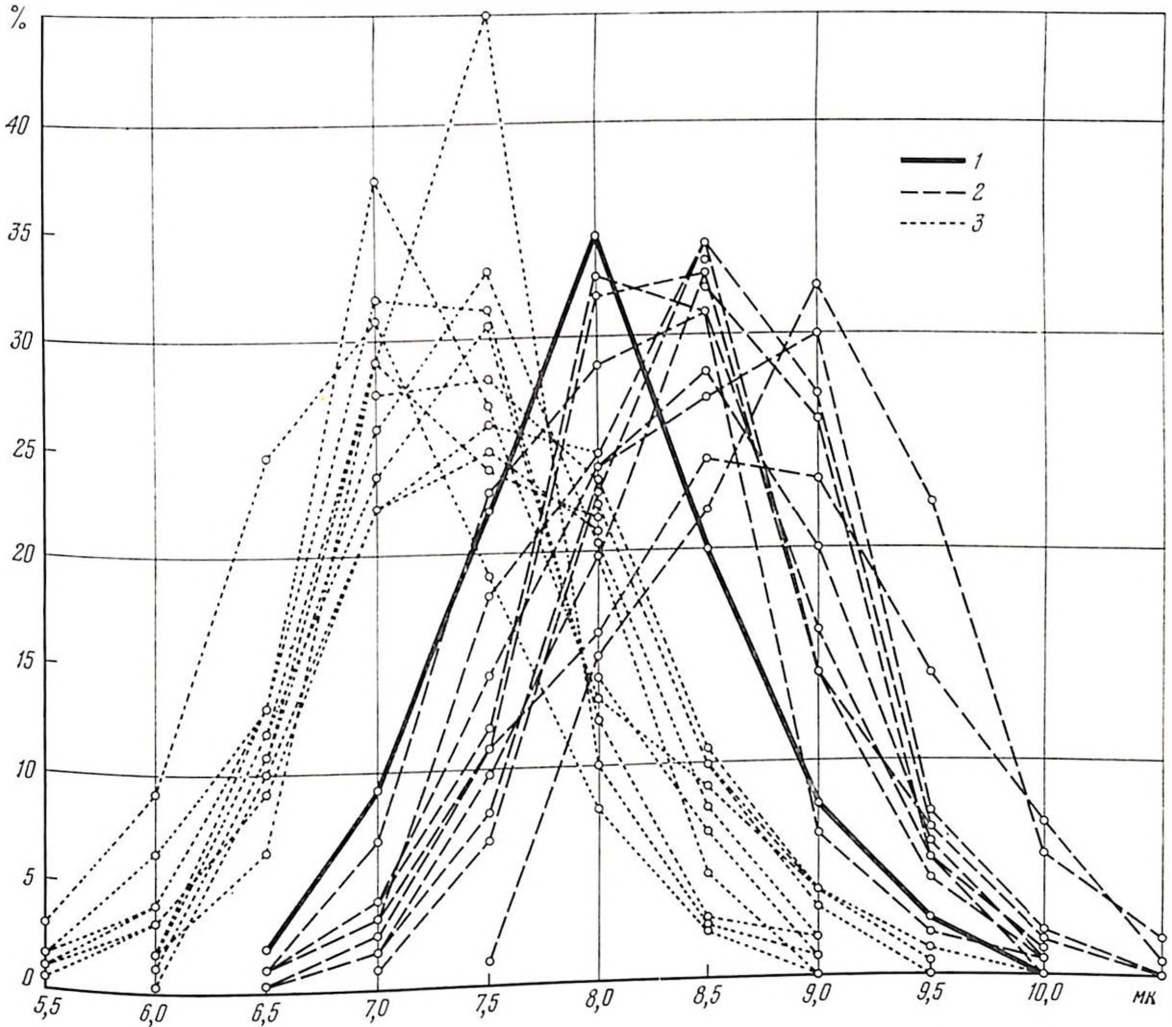


Рис. 34. Спектры размеров клеточных ядер (в мк) в вентромедиальном ядре гипоталамуса после односторонней адреналэктомии

- 1 — спектр средних размеров клеточных ядер 10 intactных контрольных животных;
- 2 — увеличение размеров клеточных ядер в гипоталамусе на контралатеральной стороне от удаленного надпочечника;
- 3 — сморщивание клеточных ядер гипоталамуса

на ипсилатеральной стороне по отношению к удаленному надпочечнику, т. е. контралатерально по отношению к оставшемуся надпочечнику, подвергавшемуся компенсаторной гипертрофии (Halasz, Szentagothai, 1959).

ни неравнозначных изменений в ядрах правого и левого гипоталамуса при односторонней эпинефректомии.

Влияние чувствительных нервов половых желез на гипоталамус. Раздражение рецепторов обоих яичников крыс, которое достигается парированием их шелковой нитью, в скором времени вызывало в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса уменьшение, а в супраоптических — увеличение средней величины площади нейронов (Лисогор, 1966). Через 30 сут после двустороннего прошивания яичников площадь сечения нейронов в паравентрикулярных и супраоптических ядрах увеличивалась по сравнению с площадью клеток гипоталамуса контрольных животных. В супраоптическом ядре эти изменения были выражены в большей степени. При этом увеличивалось количество

крупных набухших нейронов, бедных гомори-положительным веществом, что свидетельствовало, по мнению автора, об усилении их нейросекреторной активности под влиянием раздражения рецепторов яичников (Лисогор, 1968, 1970). Двусторонняя кастрация крыс-самок сопровождается некоторым увеличением размеров нейронов супраоптического ядра и уменьшением величины клеток паравентрикулярного ядра (Лисогор, 1970).

Следует, однако, иметь в виду, что прошивание обоих яичников шелковой нитью кроме раздражения рецепторов вызывает раздражение и эфферентных нервов органа. Последнее само по себе может привести к нарушению гормонопродуцирующей функции железы путем первичного изменения трофического состояния органа и его чувствительности к гонадотропным гормонам. Двусторонняя кастрация, с одной стороны, лишает организм женских половых гормонов, а с другой — приводит к выпадению афферентной импульсации из яичников. Поэтому вопрос о том, влияет ли раздражение рецепторов яичников или овариоэктомия на гипоталамические ядра гуморальным или нервнопроводниковым путем, находит окончательное решение в эксперименте, в котором создавалось одностороннее нарушение афферентных нервных связей яичников с центральной нервной системой.

Вскоре после прошивания шелковой нитью одного из яичников наблюдается увеличение размеров нейронов супраоптического ядра на стороне, противоположной воздействию, и уменьшение размеров клеток паравентрикулярного ядра на ипсилатеральной стороне (Лисогор, 1966). Длительное (в течение месяца) одностороннее раздражение рецепторов железы сопровождалось усилением функциональной активности супраоптического ядра. На ипсилатеральной стороне это изменение было выражено в большей степени, чем на контрлатеральной. В паравентрикулярном ядре, наоборот, наблюдалось ослабление активности нейронов без выраженной асимметрии (Лисогор, 1968, 1970). Поскольку при таком одностороннем вмешательстве уровень овариальных гормонов в организме по сравнению с контролем не изменяется и с обеими частями гипоталамуса они контактируют в одинаковых количествах, происхождение асимметрии может быть объяснено только лишь различной интенсивностью афферентной сигнализации, поступающей в гипоталамус от левого и правого яичника.

После удаления одного из яичников, которое приводит к одностороннему выпадению афферентной сигнализации, но почти не изменяет уровень содержания половых гормонов в организме, через 1 мес обнаруживается в супраоптическом ядре увеличение площади сечения нейронов как на ипсилатеральной, так и на контрлатеральной стороне. Еще в большей степени это увеличение было выражено через 3 мес. При этом через 1 мес изменения в площади сечения нейронов были сильнее выражены на стороне операции, а через 3 мес — на противоположной стороне. Увеличение площади сечения нейронов — на протяжении в такой же мере и в те же сроки в паравентрикулярных ядрах. Резко возрастало количество крупных светлых клеток с небольшим содержанием гомори-положительного вещества в обоих ядрах. Примечательно, что после односторонней овариоэктомии изменения в размерах секреторных клеток были выражены в большей степени, чем после двустороннего прошивания яичников шелковыми нитями, а также после двусторонней овариоэктомии. Такая усиленная реакция гипоталамических ядер на одностороннюю овариоэктомию пока не находит объяснения, однако она несомненно свидетельствует о большой роли нервнопроводниковой сигнализации из яичников в происхождении упо-

мянутых изменений в гипоталамусе, хотя в условиях односторонней овариоэктомии асимметрия реакции ядер подбугорья выражена недостаточно отчетливо (Лисогор, 1970). Из приведенных данных также следует, что возникающие в гипоталамусе изменения после экстирпации любой эндокринной железы являются следствием выпадения не только гормональных, но и прямых нервных влияний на подбугорье.

Раздражение хеморецепторов семенников собак раствором адреналина в разведении 1:1000 и 1:2000 и механорецепторов давленным 60, 80 и 100 мм рт. ст. вызывало синхронизацию ритмов электрической активности сензомоторной коры головного мозга, переднего и заднего гипоталамуса и ретикулярной формации среднего мозга. Такой же эффект вызывало в перечисленных участках мозга раздражение интэрорецепторов семенных желез после введения животным тестостерон-пропионата (10 и 15 мг/кг), который сам по себе приводил к десинхронизации ритмов (Гафулов, 1971). Автор приходит к выводу, что афферентные нервнопроводниковые влияния с рецепторов семенников доминируют над гуморальными и вызывают упорядочение ритма электрической активности различных образований головного мозга, испытывающих десинхронизацию на фоне повышенного содержания половых гормонов в организме.

Приведенные выше данные об изменениях в гомори-положительных и задних ядрах гипоталамуса при нарушении афферентной сигнализации из эндокринных органов свидетельствуют о том, что обратная связь между периферическими железами внутренней секреции и подбугорьем в значительной степени обеспечивается нервнопроводниковым путем и что этот путь доминирует над гуморальным. Однако данные об этих изменениях в названных гипоталамических образованиях не дают возможности ответить на вопрос о том, при помощи какого гипоталамического механизма ослабление, выпадение, искажение или усиление афферентной сигнализации передается к аденогипофизу и через него к щитовидной железе, надпочечникам и гонадам, так как влияние гипоталамуса на эти эндокринные органы определяется не супраоптическим, паравентрикулярным и задними гипоталамическими ядрами, а так называемой аденогипофизотропной зоной базального подбугорья. В рассматриваемых случаях упомянутые ядра гипоталамуса могут вовлекаться в процесс первично и вторично, однако, каким бы путем ни происходила функциональная перестройка этих ядер, она не может осуществляться изолированно. Исходя из данных о тесной анатомической и функциональной связи, существующей в подбугорье между его зонами, возникновение изменений в ядрах переднего гипоталамуса при нарушении афферентной сигнализации из эндокринных органов можно рассценивать как признак возможных структурных и функциональных сдвигов в других гипоталамических образованиях, и в частности в аденогипофизотропной зоне. На это указывают упомянутые сдвиги в вентромедиальных гипоталамических ядрах после воздействий на чувствительные нервы надпочечников. Однако прямые сведения об этом пока что практически отсутствуют. В определенной мере этот пробел восполняется немногочисленными данными об изменениях некоторых кринотропных функций аденогипофиза, наступающих в результате тех или иных воздействий на чувствительные нервы периферических желез внутренней секреции.

Влияние чувствительных нервов периферических эндокринных желез на аденогипофиз. Тестирование гонадотропных гормонов передней доли гипофиза собак на инфантильных мышах-самках показало, что через

1 мес после слабой механической травмы семенного канатика (растяжение, сдавливание), приводящей к возникновению на стороне воздействия неглубоких изменений небольшой части афферентных волокон в семенниках, наблюдается увеличение содержания в аденогипофизе фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и понижение количества гормона, стимулирующего интерстициальные клетки гонад (ГСИК). Нарушения в сперматогенезе и в структуре клеток Лейдига и Сертоли отсутствовали. После ушиба семенников большая часть мякотных волокон железы оказывается в состоянии раздражения. Содержание ФСГ в гипофизе при этом увеличивалось, а ГСИК — уменьшалось. У части животных отмечались злобность, жадность к еде и повышенное половое влечение (Герштенкерн, 1963). В этой же работе высказывается мнение, что всякая травматизация афферентных нервов семенника вызывает специфическую в отношении сперматогенеза реакцию: усиление фолликулостимулирующей функции и увеличение продукции андрогенов, которые тормозят выработку ГСИК. Учитывая то обстоятельство, что между семенниками и аденогипофизом нет прямых нервных связей и что импульсы, возникающие в афферентных нервах этой железы, воспринимаются аденогипофизом через гипоталамус, можно считать, что раздражение этих нервов первично отражается на функциональной активности аденогипофизотропных гипоталамических структур и биосинтезе факторов, реализующих гонадотропные функции гипофиза, и затем уже посредством их на функции гипофиза.

Сдвиги в функциональном состоянии аденогипофизотропной зоны гипоталамуса при усилении или ослаблении интенсивности сигнализации из периферических эндокринных желез проявляются через изменение реакции гипофиза на уменьшение или увеличение концентрации гормонов этих желез в организме. Такие изменения в реактивности гипофиза обнаружены при выяснении характера и степени участия железы, т. е. ее гонадотропных гормонов, в механизмах формирования в яичниках нарушений, наступающих в результате их формирующей денервации. При такой денервации функция яичников ослабевает, что должно было бы сопровождаться усилением гонадотропной функции гипофиза. В действительности же эта гипофизарная функция в данном случае в условиях эстрогенной недостаточности остается без изменений (Волкова, 1967, 1970). Исходя из того, что обратная гуморальная связь между яичником и аденогипофизом осуществляется через гипоталамус, можно полагать, что при дефиците нервнопроводниковой афферентной сигнализации первично ослабевает чувствительность аденогипофизотропной зоны гипоталамуса к понижению концентрации эстрогенов в организме и не наступает изменения биосинтеза факторов, реализующих гонадотропную функцию гипофиза. Если это действительно так, то тогда отсутствие сдвига со стороны гонадотропной функции аденогипофиза можно объяснить отсутствием изменений в биосинтезе гипоталамического реализующего фактора, а не понижением чувствительности паренхимы гипофиза к эстрогенной недостаточности. Из приведенного очевидно, что афферентная гормональная (в данном случае эстрогенная) сигнализация без нервнопроводниковой не способна обеспечить нормальное функционирование обратной связи периферической железы внутренней секреции с гипоталамусом и аденогипофизом и адекватную реакцию последних на изменение концентрации гормона того или иного регулируемого ими эндокринного органа.

При афферентной денервации яичника возникающие в нем изменения структуры и функции являются в основном следствием пониже-

ния его чувствительности к гонадотропным гормонам, поскольку содержание последних в организме в таком эксперименте остается неизменным. При ушибе семенника, вызывающем механическое раздражение рецепторов органа, значительную роль в изменении его функции играет усиление фолликулостимулирующей функции гипофиза. В других случаях, в зависимости от характера воздействий на афферентные нервы периферических желез внутренней секреции, их структурные и функциональные сдвиги могут явиться результатом одновременного изменения чувствительности эндокринной ткани к специфическим гуморальным стимуляторам и содержания последних в жидких средах организма. Следовательно, деафферентация желез внутренней секреции, нарушая взаимоотношения между различными частями эндокринной системы, основанные на принципе обратных связей типа плюс-минус взаимодействия (Вундер, 1965), является причиной грубых изменений прежде всего функции и структуры эндокринного органа, лишённого чувствительной иннервации. Основные звенья механизма таких изменений представлены извращением и выпадением антагонистических влияний на эндокринную железу, выпадением адекватной и возникновением необычной афферентной импульсации в проксимальном отрезке чувствительного нерва, морфофункциональными изменениями в регионарных чувствительных ганглиях, гипоталамусе и гипофизе, нарушении чувствительности к гуморальным и нервным влияниям гипоталамуса, аденогипофиза и соответствующей периферической эндокринной железы, афферентные нервы которой подвергаются воздействию. Основные звенья механизмов участия афферентных нервов в регуляции структуры и функции периферических эндокринных желез представлены на рис. 30—32, 35.

Чувствительные нервы парных эндокринных органов. Афферентная иннервация парных желез внутренней секреции служит анатомической основой механизмов, при помощи которых осуществляется координация функциональной активности обеих частей эндокринных органов. Это обнаруживается в различных по своему характеру экспериментах. Воздействие на механорецепторы одного семенника раздражителем определенной силы приводит к увеличению содержания тестостерона в обеих долях железы и тестикулярных андрогенов в другом семеннике, а раздражение хеморецепторов одного яичка фолликулярно снижает выход тестикулярных андрогенов из другого яичка (Караев, Гафулов, 1965). Раздражение интероцепторов одного яичника приводило к изменению не только функции, но и чувствительности к гонадотропину другой железы (Zitel, 1958). Рефлекторные влияния с интероцептивности железы на другую наблюдал С. Р. Оджаверди-Заде (1957). Реципрокные изменения структуры и функции одной части парных эндокринных органов при деафферентации другой можно объяснить существованием перекрестной чувствительной иннервации. Существование такой иннервации позволяет считать, что перерезка чувствительных нервов одной части парной эндокринной железы непременно сопровождается частичной деафферентацией другой части, приводящей к соответствующим изменениям структуры и функции последней при помощи описанных выше механизмов. При одностороннем раздражении чувствительных нервов парной железы внутренней секреции изменения на контрлатеральной стороне развиваются в основном и в первую очередь в результате первичного вовлечения в реакцию на раздражение гипоталамической области головного мозга и аденогипофиза. Следовательно, в естественных условиях изолированное изменение в структуре и функции одной части парного эндокринного органа при нарушении ее

чувствительной иннервации невозможно и в процесс обязательно вовлекается при помощи тех или иных механизмов другая часть этого органа.

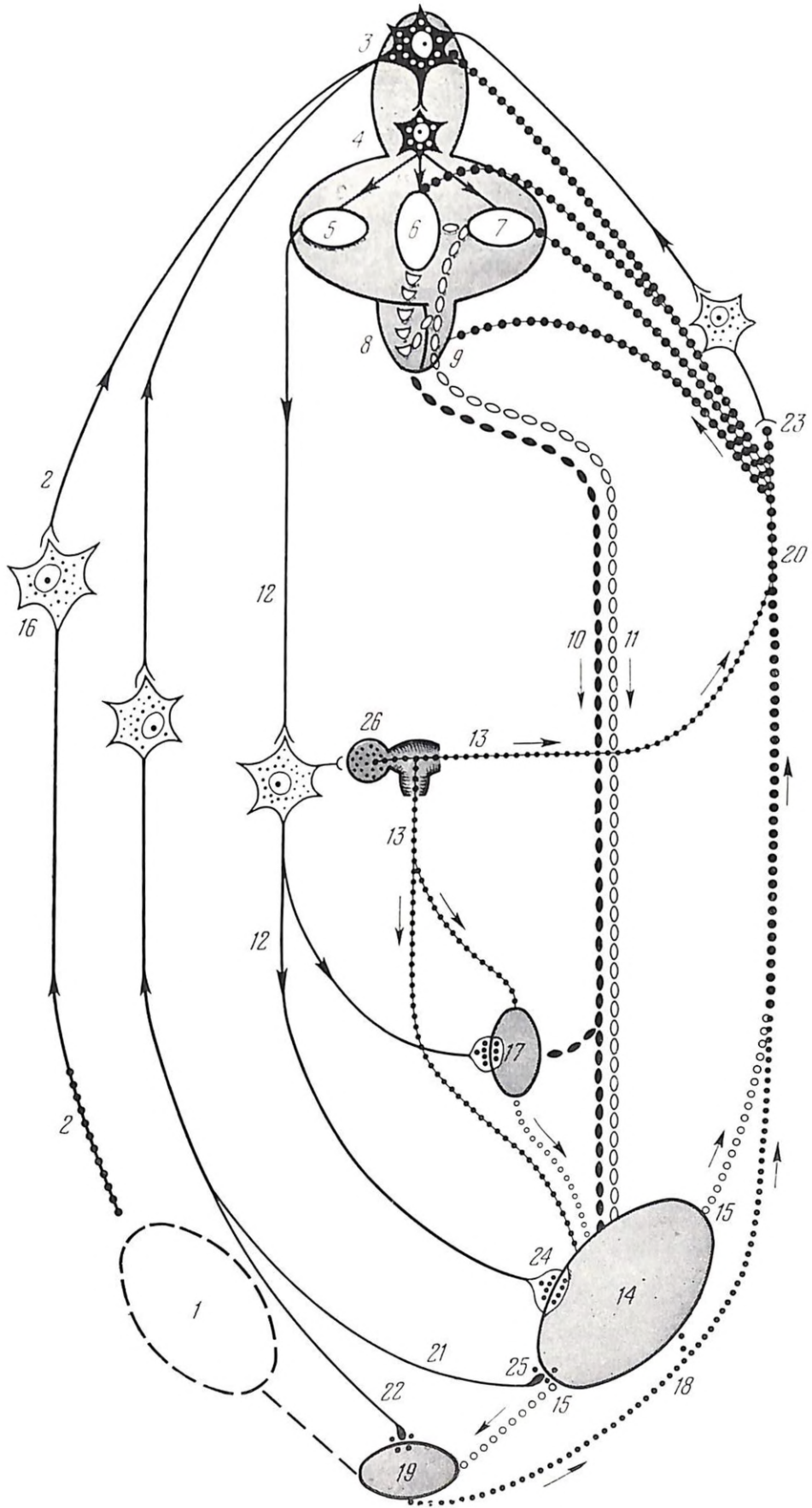
Многочисленными исследованиями показано, что экстирпация одной части парной эндокринной железы вызывает компенсаторную гипертрофию и гиперфункцию оставшейся части. Вторая часть железы отвечает гипертрофией и гиперфункцией и на неполную резекцию первой. Поскольку при этом содержание секретируемых железой гормонов в организме не изменяется, можно полагать, что компенсаторная реакция оставшейся части органа обеспечивается в значительной мере упомянутыми выше нервнопроводниковыми механизмами. По-видимому, успешный исход компенсаторной гипертрофии оставшейся части железы невозможен без сохранения ее собственных афферентных связей. На это указывают данные о торможении регенерационного процесса в железах внутренней секреции, которые подвергались одновременно деафферентации и частичной резекции (Шлыков, 1959а, б; и др.) (см. рис. 35).

О роли афферентных нервов эндокринных желез в осуществлении взаимоотношений между этими железами. Раздражение хеморецепторов одного надпочечника адреналином и инсулином сопровождается изменениями в содержании адреналина и адреналиноподобных веществ в крови, оттекающей от другого надпочечника. Наряду с этим изменяется содержание свободного инсулина в крови, оттекающей от поджелудочной железы, и общем кровотоке. Примечателен тот факт, что раздражение хеморецепторов надпочечника адреналином приводит к более резкому увеличению содержания сахара в крови, чем раздражение тем же количеством адреналина рецепторов яичника. Это означает, что рецепторы эндокринных желез неодинаково чувствительны к одному и тому же гуморальному раздражителю. Из приведенного следует, что воздействия, приложенные к афферентным нервам одной части парной эндокринной железы, приводят к изменению инкреторной деятельности не только другой, «интактной», части, но изменяют функцию остальных желез внутренней секреции. О важной роли афферентных нервов во взаимоотношениях между различными железами внутренней секреции свидетельствуют данные о том, что хеморецепторы надпочечных желез более чувствительны к инсулину, хеморецепторы яичников —

Рис. 35. Возможные механизмы, обеспечивающие компенсаторную реакцию оставшейся части парной железы внутренней секреции после удаления второй ее части (ориг.)

Экстирпация одной части парного гипофизозависимого эндокринного органа (1) приводит к дефициту информации, поступающей по афферентным нервным проводникам (2) к висцероталамическим отделам головного мозга (3), а от них по афферентным путям гипоталамуса (4) к его вегетативным нервным «центрам» (5), мелкоклеточным (6) и крупноклеточным (7) ядрам. Это приводит к изменению функции аденогипофиза (8) и нейрогофиза (9), количества выделяющихся в кровь криотропных гормонов (10), нейрогомонов (11), импульсации по афферентным нервам оставшейся части железы (12) и концентрации в крови медиаторов нервного возбуждения (13), что усиливает интенсивность специфического и неспецифического метаболизма оставшейся части железы (14), и следовательно биосинтез и выделение

ее гормона (15). Одновременно в процесс включаются: неадекватная афферентная нервная импульсация в чувствительном нерве, принадлежавшем удаленной части железы, в результате восходящей его дегенерации (2), гипотрофии и дегенерации нервных клеток чувствительных ганглиев на стороне экстирпации (16); влияние на железу гормонов других периферических эндокринных органов (17) и метаболитов (18) «органа-мишени» (19); обратные связи, осуществляющиеся гуморальным путем (20), по афферентным нервам оставшейся части железы (21) и «органа-мишени» (22). 23 — интероцептивное рефлекторное влияние гуморальных факторов; 24 — окончание афферентного нервного волокна; 25 — рецептор афферентного нервного волокна; 26 — депо медиаторов нервного возбуждения



к тестостерону, а хеморецепторы семенников — к фолликулину, т. е. к гормонам, которые проявляют физиологический антагонизм по отношению к собственным продуктам секреции эндокринного органа (Караев, Гафулов, 1965). Стимуляция хеморецепторов поджелудочной железы инсулином сопровождалась значительными изменениями со стороны симпатико-адреналовой системы. Характер и интенсивность этих изменений зависели от концентрации раздражителя (Агамирова, 1973).

Механизмы, посредством которых афферентные нервы желез внутренней секреции обеспечивают адекватные взаимоотношения между отдельными частями эндокринной системы, весьма сложны и многообразны. Достаточно вспомнить насколько многочисленны эффекты, возникающие в организме при раздражении рецепторов того или иного эндокринного органа, чтобы прийти к заключению, что эти механизмы не ограничиваются прямолинейной субординацией в пределах системы афферентные нервы периферической эндокринной железы — гипоталамус — гипофиз — прочие железы внутренней секреции. Не менее сложны, по-видимому, и механизмы, при помощи которых афферентные нервы обеспечивают структурную и функциональную целостность собственного эндокринного органа. В общем, очевидно, что афферентные нервы желез внутренней секреции имеют существенное значение для деятельности каждой железы в отдельности и для деятельности всей эндокринной системы в целом, хотя понадобятся немалые усилия, прежде чем будут выяснены во всем объеме механизмы осуществления многогранной функции этих нервов.

РОЛЬ МЕДИАТОРОВ НЕРВНОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ В РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ

Согласно современным представлениям, основным средством передачи импульсов с нервного волокна на эффекторную клетку являются химические вещества — медиаторы, которые выделяются на концах нервных волокон, вступают в реакцию со специфическими рецепторными биохимическими структурами постсинаптических образований и таким образом передают нервный импульс от нейрона к нейрону и от нейрона к эффектору. Обнаружены различные типы синапсов, структура и функция которых определяется не только характером нервного волокна, но и генетическими особенностями эффектора (рис. 36—38). Этот, так называемый аксессуарный, способ передачи возбуждения при помощи химических веществ дополняется другим способом, в основе которого лежит выделение медиаторов в межклеточную жидкость и поступление их путем диффузии к близлежащим эффекторным клеткам или к участкам клеток, не имеющим тесных контактов с нервными волокнами, но обладающим способностью благодаря наличию специальных внесинаптических рецепторов вступать во взаимодействие с медиаторами. К настоящему времени хорошо изучено внесинаптическое действие ацетилхолина и катехоламинов (Гелльгорн, 1948; Кибяков, 1950, 1964а, б; Турлаев, 1962; Говырин, 1967; Манухин, 1968; Тонких, 1968; Андреев, 1970; Кобкова, 1970; Михельсон, Зельман, 1970; Elliott, 1915; Cannon, 1928; и др.) (рис. 37, 38). Показано, что эти медиаторы, контактируя со специфическими несинаптическими рецепторами клеток различных органов и тканей, вызывают эффекты, подобные эффектам влияния соответствующих нервных волокон, на концах которых выделяются ацетилхолин или норадреналин.

Давно установлено, что в крови и других жидких средах организма присутствуют небольшие количества катехоламинов и ацетилхолина, что их содержание резко возрастает при чрезвычайных воздействиях на организм и что местом их образования являются периферические и центральные адренэргические и холинэргические синапсы и хромаффинная ткань. В свое время считалось, что обнаруживаемые в крови катехоламины и ацетилхолин не имеют какого-либо значения для организма, что они не несут с собой какой-либо функции и являются побочными продуктами функционирования вегетативной нервной системы. В дальнейшем оказалось, что изменение содержания в жидких средах организма не только катехоламинов и ацетилхолина, но и серотонина, дофамина, гистамина, γ -аминомасляной кислоты может существенно изменить функцию того или иного органа, ткани и системы.

К настоящему времени выяснены источники и механизмы поступления медиаторов в жидкие среды организма, способы инактивации этих веществ путем физико-химического связывания и расщепления, пути их элиминации из жидких сред, а также механизмы захвата и превращения тканями. Представлены данные о концентрации медиато-

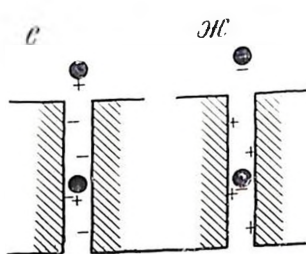
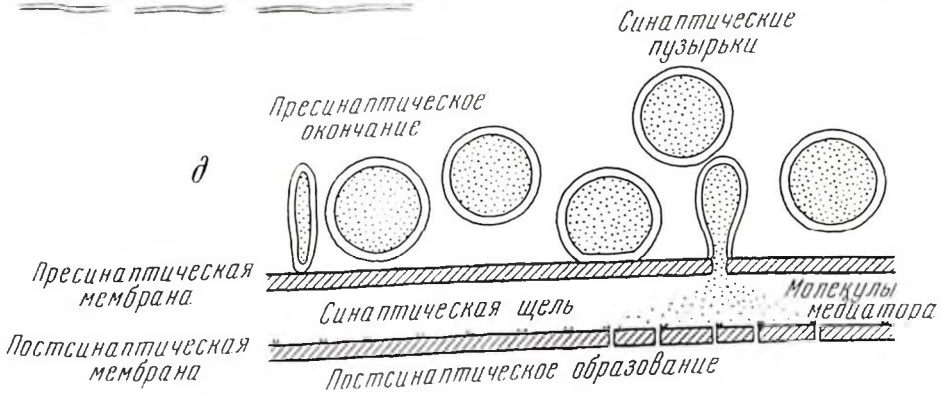
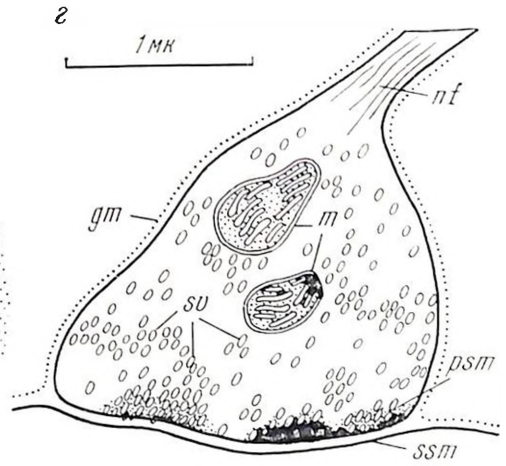
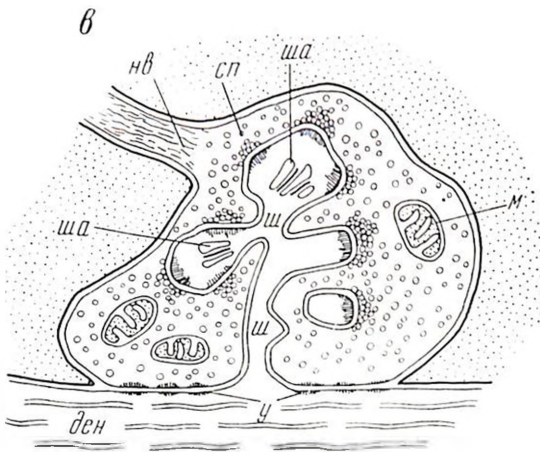
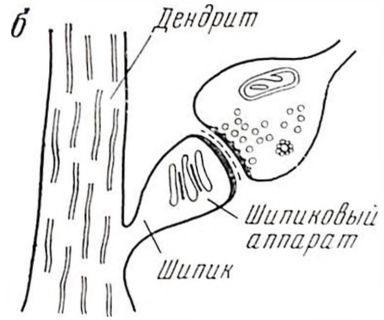
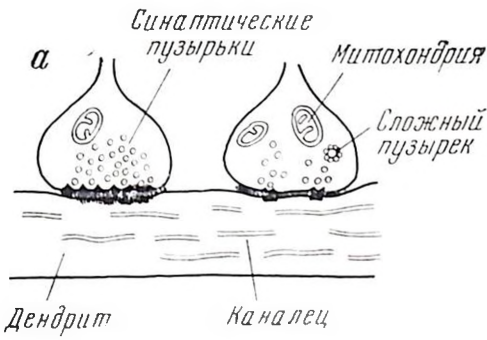
ров в крови в «покое» (Приложение табл. 3—6) и при воздействиях физиологического и патологического характера. Выяснены зависимости между скоростью поступления медиаторов в жидкие среды, их инактивацией, элиминацией, связыванием тканями и потребностью организма в этих веществах. Определены гомеостатические, аварийные и агональные уровни содержания медиаторов в крови. Данные, относящиеся к затронутым здесь вопросам, подробно рассмотрены в значительном количестве обзоров (Кулинский, 1968а, б; и др.).

Все в большей степени утверждается мнение (Кибяков, 1964а, б; Манухин, 1968; Тонких, 1968; Константинова и др., 1970; Vogt, 1952, 1954; и др.), что циркулирующие в крови медиаторы не только закономерное явление и что некоторые из них выступают как обязательное звено цепных нейрогуморальных реакций или выполняют компенсаторную функцию, замещая собой недостаток прямых влияний вегетативных нервов. Считается, например, что одной из причин отсутствия эффекта десимпатизации ткани является повышение в крови концентрации катехоламинов и повышенный захват их десимпатизированной тканью. По-видимому, имеются достаточные основания называть циркулирующие в крови катехоламины «жидким симпатикосом». В связи с этим считается, что функция медиаторов не ограничивается передачей первого возбуждения в синапсах и путем диффузии по межклеточным щелям. Попадая в кровь и другие жидкие среды организма из мест своего образования, они превращаются в дистантные медиаторы и тем самым приобретают возможность действовать практически на клетки всех тканей и органов, в том числе и на клетки тех тканевых образований, из которых эти вещества проникли в кровь. Это значит, что их влияние на ту или иную ткань может осуществляться не только путем прямого действия на специфические рецепторы ее клеток, но и опосредованно, через первичное включение различных регулирующих систем.

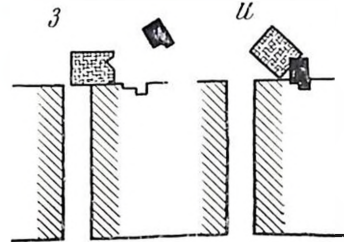
Рис. 36. Различные типы синапсов с химической передачей возбуждения и схематическое изображение синапса и каналов, которые, видимо, служат для ионных потоков через активированные тормозные зоны на мотонейронах

- a* — синапсы первого и второго типов на дендритах с характерными особенностями;
- b* — шипик дендрита пирамидной клетки неокортекса с шипиковым аппаратом, на этом шипике образован синапс первого типа;
- a* — сложный синапс на шипике (*ш*) дендрита (*ден*) пирамидной клетки гиппокампа (Натлуп, 1962):
- нв* — нервное волокно;
- ша* — шипиковый аппарат;
- сп* — синаптические пузырьки;
- м* — митохондрии;
- у* — симметричные утолщения мембран;
- э* — электронно-микроскопическая картина синапса (de Robertis, 1964):
- т* — митохондрии;
- нф* — нейрофибриллы;
- sv* — синаптические пузырьки;
- psm* — пресинаптическая мембрана;
- ssm* — субсинаптическая (постсинаптическая) мембрана;
- gm* — мембрана глиальной клетки, окружающей синапс (изображена пунктиром);
- д* — часть синаптической щели с синаптическими пузырьками, находящимися в пресинап-

- тическом окончании в непосредственной близости к мембране. Один из них выделяет молекулы медиатора в синаптическую щель. Некоторые из этих молекул соединяются с рецептивными участками на постсинаптической мембране, вследствие чего в мембране открываются каналы (Экклс, 1966);
- e* — стенки канала заряжены отрицательно, и поэтому он избирательно проницаем для малых катионов;
- ж* — стенки канала заряжены положительно, и он избирательно проницаем для малых анионов, как это имеет место в мышцах ракообразных;
- з* — закупорка тормозного канала, когда молекула тормозного медиатора свободно перемещается в окружающей среде;
- и* — молекула тесно связана с пробкой и тормозным реактивным участком на постсинаптической мембране. Вследствие этого пробка вытягивается из канала, который открывается для движения ионов в течение кратковременного действия медиатора на субсинаптическую мембрану



жс



и

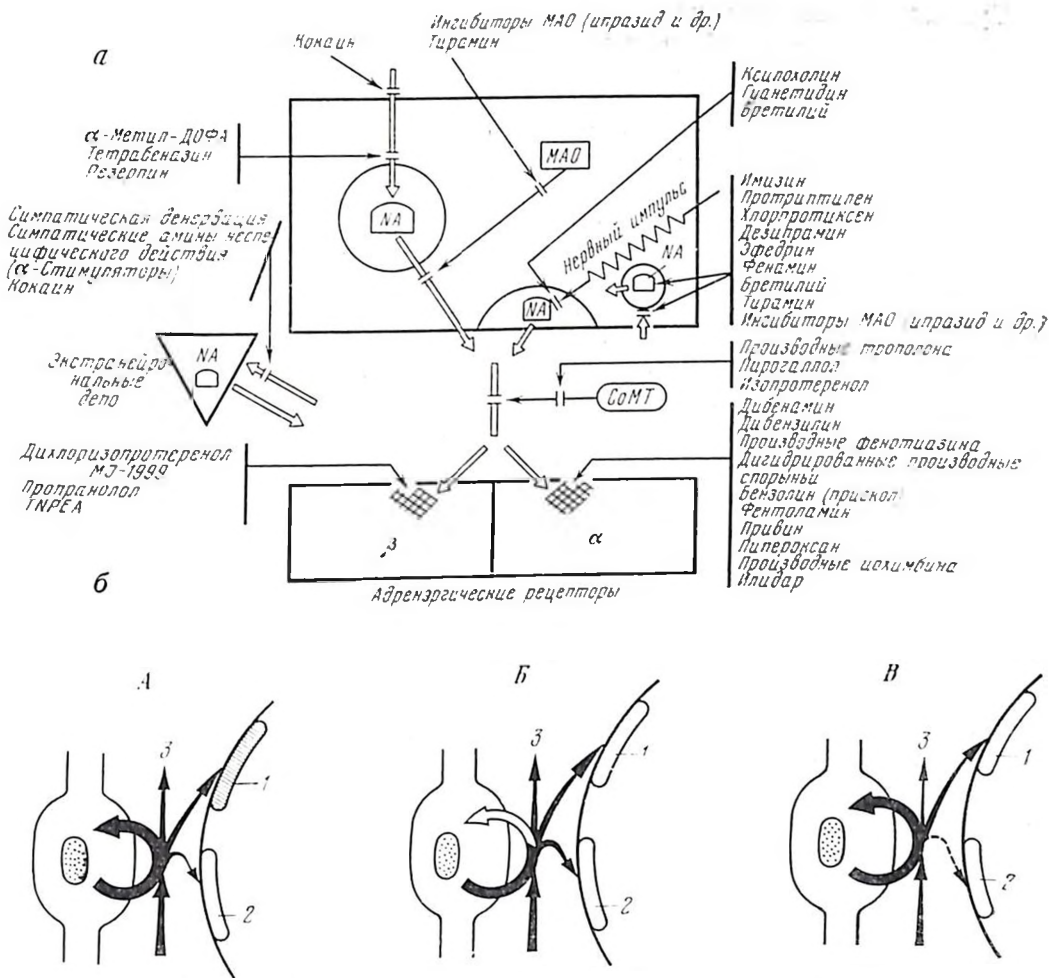


Рис. 38. Схема хранения и метаболизма катехоламинов (а) (Ильюченко, 1972) и схематическое (дополненное) изображение перераспределения выделяющегося из нервных окончаний и поступающего по току крови норадреналина (б): в норме (А), во время блокады нейронального (Б) и экстранейронального (В) захвата (Авакян, 1973)

1 — адренорецептор;
2 — экстранейрональные участки захвата;
3 — выделение катехоламинов в межклеточную жидкость и в кровь

Многими исследованиями, в том числе на денервированных структурах, установлено, что клетки самого различного происхождения содержат, подчас в значительных количествах, адреналин, норадреналин, серотонин, дофамин, ацетилхолин, гистамин и другие, в ряде случаев неидентифицированные в химическом отношении, физиологически активные соединения, а также расщепляющие или синтезирующие эти вещества ферменты. Мнение об их интрацеллюлярном происхождении находит в настоящее время все большее признание. В качестве одного из доказательств такого происхождения этих веществ приводится их диффузное и более или менее равномерное распределение внутри клеток. Им приписывается функция тонкой модуляции внутриклеточного метаболизма веществ и поддержания на оптимальном уровне трофического состояния и тем самым функциональной готовности клетки.

Существует определенная зависимость содержания катехоламинов, ацетилхолина и серотонина в клетках и активности соответствующих ферментов от функционального состояния или целостности иннервационного аппарата ткани или органа, т. е. от количества освобождающихся в синапсах и поступающих к постсинаптическим образованиям клеток экстрацеллюлярных катехоламинов и ацетилхолина. В такой зависимости от нервнопроводниковых влияний находятся, по-видимому, и другие медиаторы интрацеллюлярного происхождения, а также ферменты, участвующие в их синтезе или расщеплении. Следует, однако, полагать, что определенная часть внутриклеточных медиаторов имеет экстрацеллюлярное происхождение. Скорость и интенсивность проникновения этих веществ в клетку определяется, по-видимому, их концентрацией в жидких средах организма, а также функциональной активностью и целостностью иннервационного аппарата ткани. Последнее подтверждается тем фактом, что десимпатизация какой-либо части тела сопровождается увеличением концентрации катехоламинов в крови и накоплением десимпатизированными тканями катехоламинов сверх нормального уровня.

Таким образом, единичный нервный стимул или их серия, поступающие к эффекторным клеткам, изменяют не только количество медиаторов, контактирующих с постсинаптической мембраной, но и концентрацию этих веществ в межклеточной жидкости и крови, а также их содержание внутри клеток. Тем самым расширяется физиологическая значимость освобождающихся в синапсе медиаторов. Одна, по-видимому, большая их часть осуществляет прямолнейную передачу стимула в синапсе от первого волокна к эффекторной клетке. Другая часть медиаторов, которая выделяется из синаптической щели в межклеточную жидкость и кровь, частично проникает в эту же и соседние клетки и выполняет функцию модулятора внутриклеточного метаболизма, в том числе и метаболизма образующихся здесь катехоламинов, серотонина, ацетилхолина, гистамина и т. п., частично же контактирует с внесинаптическими рецепторами клетки, которой принадлежит синапс, и клеток близлежащих и отдаленных клеточных популяций. В последнем случае можно говорить о том, что медиаторы осуществляют иррадиацию нервнопроводникового стимула, предназначавшегося для одной клетки, на другие органы и ткани, т. е. функционируют как дистантные передатчики этого стимула. Следовательно, один и тот же медиатор, выделяемый концевыми структурами той или иной группы нервных волокон, может составить сложную гуморальную систему, каждое звено которой выполняет свою функцию. Вопрос о том, какое из названных звеньев этой системы наиболее значимо в механизмах регуляции структуры и функции именно тех органов и тканей, эфферентные нервы которых испытывали стимуляцию, еще не нашел своего окончательного решения. В равной степени это относится и к механизмам регуляции этой гуморальной системой желез внутренней секреции.

Судя по описанным выше реакциям этих желез на раздражение или перерезку их собственных эфферентных нервов, внутрисинаптическое действие выделенных концевыми нервными аппаратами медиаторов обеспечивает поддержание на оптимальном уровне функциональной готовности эндокринной клетки и ее чувствительности к специфическим гуморальным раздражителям (нейросекреторные продукты гипоталамуса, аденогипофизарные криотропные гормоны, кортикостероиды и половые гормоны, глюкоза, кальций и др.). Они регулируют также функциональную активность приспособлений, участвующих в выведении гормонов в жидкие среды организма. Аналогичные функции выполняют

по-видимому, внутриклеточные медиаторы экстра- и интрацеллюлярного происхождения, а также выделяющиеся за пределы синапса и здесь же действующие медиаторы (рис. 56).

Имеются основания полагать, что более значимые последствия для структуры и функции желез внутренней секреции несут с собой медиаторы, поступающие из мест своего биосинтеза в кровь и cerebroспинальную жидкость и оказывающие на различные, в том числе эндокринные, образования дистантное прямое и опосредованное через другие органы и ткани влияние. Прямое действие циркулирующих в крови медиаторов нервного возбуждения на железы внутренней секреции, по-видимому, аналогично синаптическому действию этих веществ, и его эффекты ограничиваются, вероятно, трофическими изменениями в паренхиме, интерстициальной и соединительной тканях этих желез, тогда как при опосредованном их влиянии включаются многосвязные нейрогуморальные механизмы, имеющие непосредственное отношение к регуляции структурной организации и специфической деятельности эндокринных органов (рис. 56). Изучению механизмов этого опосредующего, так же как и непосредственного, влияния выделяющихся в кровь и cerebroспинальную жидкость медиаторов на железы внутренней секреции в последние десятилетия было уделено много внимания.

Ниже предпринимается попытка изложить имеющиеся сведения по этому вопросу в такой последовательности, которая облегчает выяснение субординационных взаимоотношений между отдельными частями эндокринной системы в процессе формирования ее реакции на изменения содержания медиаторов в жидких средах организма и в некоторых тканевых образованиях. Понятно, что для достижения этой цели не было необходимости в изложении фактического материала во всем его объеме. Поэтому часть его не нашла отражения в нижеследующих главах.

КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Влияние катехоламинов на функцию коры надпочечников. Многочисленными исследованиями показано, что адреналин и в значительно меньшей степени норадреналин при введении животным вызывают понижение содержания в надпочечниках аскорбиновой кислоты (Long, 1947; G. Sayers, M. Sayers, 1948; Ronzoni, Reichlin, 1950; Vogt, 1951a, b; Guillemain, 1955; Brodish, Long, 1966), холестерина и липидов (Long, Fry, 1945; Gershberg et al., 1950; Symington, 1951), увеличение биосинтеза корой надпочечников гидрокортизона, кортикостерона и альдостерона и усиление выделения этих гормонов в кровь (Цахаев, Куйзинайте, 1970, Шрейберг и др., 1970; Endröczy et al., 1958), уменьшение в периферической крови количества эозинофилов и лимфоцитов (Эскин, Михайлова, 1960, 1963; Malmejac et al., 1947; Forsham et al., 1948; Godowski, 1948; McDermott et al., 1950a, b; Endröczy, Nagy, 1951; Samuels, 1951; Schweizer, 1953; Speirs, 1953; и др.). Сообщается об увеличении времени жизни адреналэктомированных крыс после введения им крови от животных, которые получали предварительно адреналин (Vogt, 1944, 1947a, b; Pickford, Vogt, 1951). Стимулирующее действие адреналина на функцию коры надпочечников воспроизводится при внутривенном (Malmejac et al., 1947; Vogt, 1947a, b), внутрибрюшинном (Porter, 1953a, b), внутримышечном (Long, 1947; Samuels, 1951) и подкожном (Long, Fry, 1945; Speirs, 1953) введении. Внутривенное введение в течение 1 ч адреналину повышению уровня 17-ОКС в периферической крови этих животных (Endröczy et al., 1958).

Стимулирующее влияние на функцию коры надпочечников оказывают не только катехоламины, но и такие имитирующие их действие вещества, как фенамин (Михайлова, 1955 a, b; Эскин и др., 1957; Виноградский, 1965; Науменко, 1971; Цахаев, Куйзинайте, 1970; Nasmyth, 1955), эфедрин (Ohler, Wakerlin, 1951; и др.), нафтизин (Науменко, 1971) и др. Кроме того, активация корковой части надпочечников и усиление секреции ее гормонов наблюдаются почти во всех тех случаях, когда усиленно выделяется адреналин, т. е. при стрессе.

В активации функции коры надпочечников участвуют не только интра-, но и экстрамедуллярные катехоламины, выделяющиеся в кровь из других скоплений хромоаффинных клеток, а также из синапсов симпатической нервной системы и центральных катехоламинэргических структур. Насколько значительно поступление катехоламинов в кровь за счет этих резервов, видно из следующего опыта. У крыс, находящихся под легким эфирным наркозом, в плазме артериальной периферической крови содержится 1—6 нг адреналина в 1 мл. Через 33—36 дней после демедулляции надпочечников содержание адреналина снижается до 0,5 нг/мл. Внутримышечное же введение адреналина в дозе, едва достаточной, чтобы вызвать падение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках, приводило к повышению концентрации адреналина в плазме крови демедуллированных крыс до 1—4 нг/мл (Vogt, 1952). Возможно, поэтому надпочечники собак с перерезанными чревными нервами выделяют 17-ОКС в периферическую кровь в том же объеме, что и надпочечники интактных животных (Панков, 1961 a, б), и,

видимо, поэтому демедулляция надпочечников или их денервация не блокируют реакцию корковой части железы на стрессовые раздражители, и она продолжает выделять свои гормоны в ответ на искусственно создаваемую гипогликемию, слабые болевые стимулы, шум, холод и эмоциональные стимулы (Gellhorn, Frank, 1949; Colfer et al., 1950; Fortier, 1950; Gordon, 1950a, b; Vogt, 1951a,b; и др.).

Представлены данные, что тотально симпатэктомированные собаки отвечают эозинопенней в такой же степени на электростимуляцию подбугорья, как и нормальные (Hume, Wittenstein, 1950). Симпатэктомированные животные могут противостоять многим формам напряжения почти так же, как и интактные. Хотя они оказывались повышено чувствительными к инсулину, их реакция на жару, холод и аноксию была почти нормальной. Более или менее нормальными реакциями отличались и больные, у которых в связи с гипертензией денервировали надпочечники, перерезали большой и малый чревные нервы, удаляли солнечное и аортально-почечное сплетения.

Однако эти факты не противоречат мнению, что экстремедуллярные катехоламины являются активаторами гипофизарно-надпочечникового комплекса, и лишний раз свидетельствуют о тщетности попыток тотальной десимпатизации не только организма, но и отдельных органов.

В представлении об обязательной активации функции коры надпочечников при увеличении концентрации в крови катехоламинов экзогенного или эндогенного происхождения не укладываются многочисленные факты отсутствия параллелизма между интенсивностью секреции кортикостероидов и выходом катехоламинов в кровь. Особенно часто и вычуждено проявляется отсутствие такого параллелизма при хронических формах стресса. Так, хронический инфекционный процесс, голодание и недостаточность питания сопровождаются повышением секреции АКГТ с сопутствующими изменениями в коре надпочечников без заметной стимуляции мозгового слоя железы (Vogt., 1955). Введение крысам формалина или их охлаждение, т. е. применение тех воздействий, которые обычно вызывают стимуляцию адренкортикотропной функции гипофиза и коры надпочечников, не изменяли содержания катехоламинов в надпочечниках животных. Продолжительное же плавание в холодной воде (+2°) вызывало даже некоторое уменьшение катехоламинов в железе (Tigui et al., 1959). Хотя подобные изменения в концентрации катехоламинов в надпочечниках при стрессе могут быть объяснены диспропорцией в интенсивности биосинтеза и выведения в кровь этих веществ, приведенные данные используются для доказательства отсутствия параллелизма в активации коры и мозгового слоя надпочечной железы.

Более убедительно свидетельствуют в пользу расхождения в изменении секреции катехоламинов и кортикостероидов результаты тех исследований, в которых определение содержания адреналина, норадреналина и гормонов коры надпочечников в периферической крови проводили одновременно. Исследование подобного рода, проведенное на людях во время операции и в послеоперационном периоде, показало, что только у двух больных из одиннадцати отмечалось одновременное повышение в периферической крови 17-ОКС и катехоламинов. У остальных больных в первые 38 ч после начала операции была повышена лишь секреция глюкокортикостероидов (Franksson et al., 1954).

Не повышалась концентрация катехоламинов в оттекающей от надпочечников крови при электростимуляции вентрального гипоталамуса или орбитальной поверхности фронтальной доли у собак, тогда как со-

держание кортикостероидов в тех же пробах крови было увеличено. Вместе с тем раздражение электрическим током некоторых участков гипоталамуса приводило к повышению секреции катехоламинов без изменения скорости секреции гормонов корой надпочечников (Goldfien, Ganong, 1962). Результаты этих опытов позволили авторам прийти к выводу, что по крайней мере у собак повышение секреции гормонов мозгового слоя надпочечников не только не является необходимой для выделения АКТГ, но когда оно имеет место, то не служит фактором мобилизации гипофизарно-адренкортикальной системы. Однако надо иметь в виду, что стимуляция даже небольших участков гипоталамуса не гарантирует от того, что одновременно с возбуждением нейронов, тормозящих или активирующих функцию мозгового слоя надпочечников, в процесс могут вовлекаться нейроны, которые синтезируют рилизинг-факторы, активирующие или ингибирующие функции аденогипофиза.

В исследованиях с введением катехоламинов животным, здоровым и больным людям также получены результаты, позволяющие говорить о том, что катехоламины не являются гуморальными факторами, играющими решающую роль в регуляции адренкортикотропной функции гипофиза. В ряде работ такой вывод сделан на основании косвенных показателей (Colfer et al., 1950; Gordon, 1950a, b), а в других исследованиях в связи с данными об изменении уровня кортикостероидов в периферической крови. Так, четырехчасовое внутривенное введение адреналина в малых (0,1—0,4 мг) и больших дозах (1—3 мг) не повышало содержания 17-ОКС в плазме периферической крови (Sandberg et al., 1953). Внутривенное введение адреналина больным и здоровым взрослым людям (Nelson et al., 1952; Kinsell et al., 1956), а также детям (Kelley et al., 1952; Ely et al., 1954) не вызывало увеличения содержания в периферической крови кортикостероидов, но приводило к отчетливой эозинопении и гипергликемии. У детей с ревматическими заболеваниями, получавших 0,01 мг/кг адреналина, только в шести случаях из двадцати было найдено повышение уровня 17-ОКС в крови (Raile et al., 1953).

Отсутствие в ряде случаев параллелизма в секреции надпочечниками катехоламинов и кортикостероидов и реакции со стороны коркового слоя железы на экзогенные катехоламины привело к пересмотру прежних представлений о возможности и механизмах участия адреналина почечникового комплекса (Vogt, 1943, 1944, 1945; Long, Fry, 1945; Long, 1947a, b, 1952). Было высказано предположение, что адреналин повышает (мышцами и печенью) в результате активации в них метаболизма веществ, что и является причиной кажущегося отсутствия повышения (или даже понижения) секреции гормонов корой надпочечников (или 1956). Низкое же содержание кортикостероидов (Long, 1952; является стимулятором функции гипофизарно-надпочечникового комплекса. Это заключение следует из того, что уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках, наблюдаемое в норме при действии холода или жары, токсинов, адреналина и гистамина, может предупреждаться предварительным введением животным кортикостероидов или экстракта коры надпочечников (G. Sayers, M. Sayers, 1948). В связи с этим находятся и общеизвестные факты обнаружения АКТГ в крови больных с недостаточностью коры надпочечников и отсутствие заметного его количества в крови здоровых людей.

При одновременном введении адреналина, кортизона и гидрокортизона

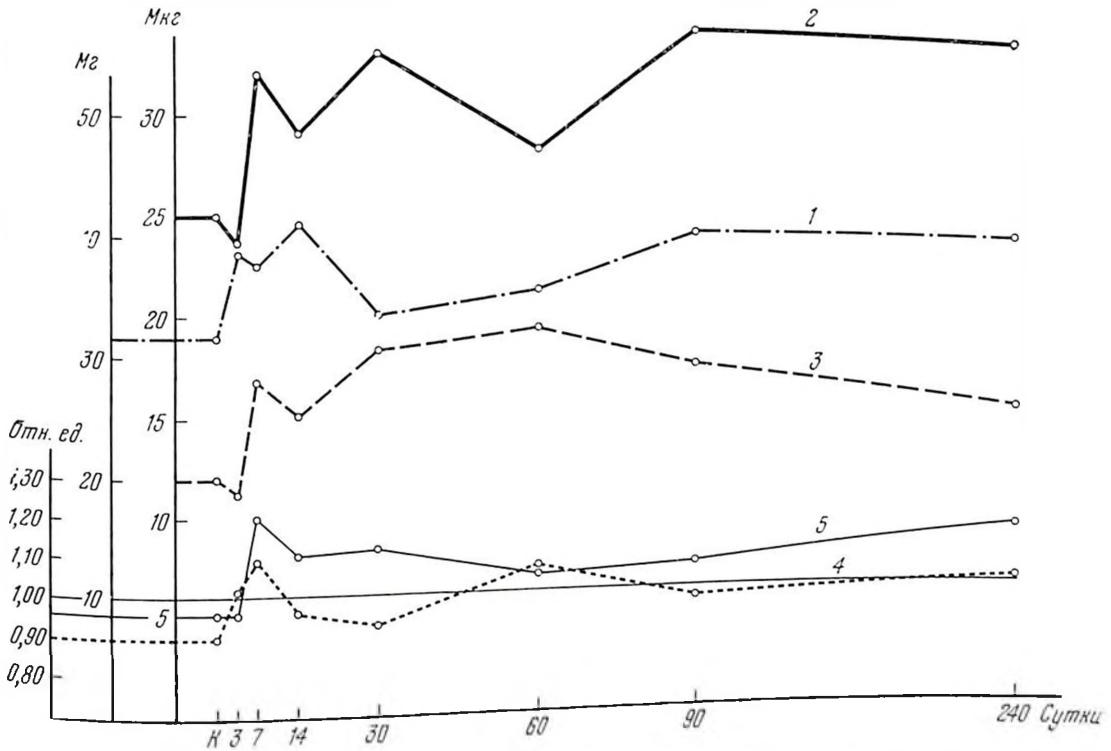


Рис. 39. Вес (в мг) обоих надпочечников (1) белых крыс, содержание (в мкг) в обоих надпочечниках адреналина (2) и норадреналина (3) и отношение содержания адреналина (4) и норадреналина (5) в левом надпочечнике к содержанию адреналина и норадреналина в правом надпочечнике в различные сроки (3—240-е сут) после перерезки левого седалищного нерва и введения в его проксимальный отрезок 2%-ного раствора формалина

К — контроль

не было отмечено изменения скорости исчезновения из крови глюкокортикоидов, так же как не было отмечено повышения экскреции 17-ОКС тикондов, так же как не было отмечено повышения экскреции 17-кетостероидов в ответ на введение адреналина (Resant et al., 1950; и Sandberg et al., 1953). Опыты, проведенные на срезах печени крыс, также не выявили влияния адреналина на обмен гормонов коры надпочечников в тканях (Vaschus, 1954). На основании этих фактов делается заключение, что адреналин не стимулирует секрецию кортикостероидов и не изменяет их метаболизм в тканях.

Это крайнее мнение, по-видимому, не отражает действительности. Более вероятно, что для проявления способности адреналина стимулировать гипофизарно-адреналовую систему необходимы определенные условия. Одним из таких условий может явиться продолжительность и интенсивность адреналинемии. Это как будто бы подтверждается результатами некоторых опытов. Так, внутривенное введение собакам адреналина в количестве 5—10 мкг/кг/мин в течение часа приводило в первые 1—2 дня к эозинопении. В последующие дни к этой дозе амина у собак появлялось привыкание, выражавшееся в исчезновении эозинопенической реакции (Last et al., 1950). Вместе с тем в экспериментах другой структуры такого привыкания не наблюдалось. В частности, хроническое раздражение седалищного нерва у кроликов, сопровождавшееся, как правило, длительной (в течение 2—8 мес) активацией симпатико-адреналовой системы с повышением содержания в надпочечниках и крови адреналина, норадреналина, адреналиноподобных веществ и

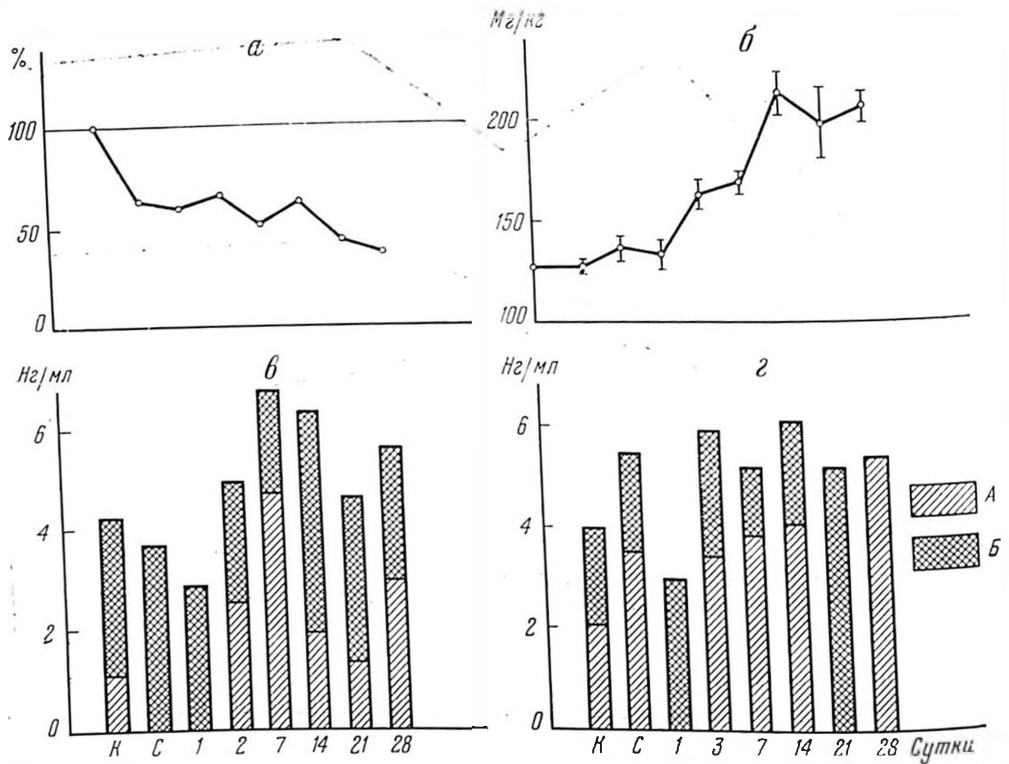


Рис. 40. Количество эозинофилов в периферической крови (в % к исходному) (а), вес обоих надпочечников (в мг/кг) (б), содержание (в нг/мл) адреналина (А) и норадреналина (Б) в периферической крови двух кроликов (в, з) в различные сроки (1—28-е сут) хронического раздражения левого седалищного нерва (перерезка нерва и введение в проксимальный отрезок 2%-ного раствора формалина)

К — контроль; С — сразу после повреждения нерва

симпатинов, приводило к продолжительному усилению функции коры надпочечников (рис. 39, 40). На усиление функциональной активности коркового слоя железы в этих опытах указывали данные об изменениях веса надпочечников, ширины зон этого слоя, содержания в надпочечниках ДНК, РНК, аскорбиновой кислоты, неспаренных электронов, липидов, альдолаз, физико-химического состояния их белков, а также о сдвигах количества в периферической крови кортикостероидов, эозинофилов (рис. 40), лимфоцитов и базофилов, веса вилочковой железы, обмена в организме натрия, калия и воды. На повышение функциональной активности, сохранение и даже усиление функциональных резервов коркового слоя надпочечников в этих условиях указывала интенсификация его реакции на экзогенный АКТГ (Ажипа, 1961, 1970, 1974).

Предварительные инъекции крысам в течение 7 дней адренолитиков предотвращали снижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках в ответ на введение животным адреналина и норадреналина. Формалин и иммобилизация продолжали в этих условиях вызывать отчетливое падение содержания аскорбиновой кислоты в железе (Guillemin, 1955).

Противоречивость данных о зависимости функциональной активности гипофизарно-надпочечникового комплекса от уровня концентрации катехоламинов в крови послужила основанием для предположения, что эти вещества не являются единственным или обязательным звеном в ме-

ханизме активации коры надпочечников (Gershberg et al., 1950; Meyer, 1953; Franksson et al., 1954; Guillemin, 1955; Hume, 1958; Goldfien, Ganong, 1962). Лонг (Long, 1956) приходит к заключению, что, хотя потеря мозговым слоем надпочечников способности секретировать адреналин не изменяет интенсивности выделения АКТГ, существуют такие условия, при которых секреторная способность аденогипофиза понижается в результате блокирования секреции адреналина. Фогт (Vogt, 1955), исходя из того, что в состоянии покоя мозговой слой надпочечников секретует гормоны на минимальном уровне, а корковое вещество в таких же условиях выделяет свои гормоны в значительных количествах, высказывает мнение, что адреналин участвует в активации аденогипофизарно-надпочечникового комплекса лишь в стрессовых ситуациях, которые сопровождаются быстрой и массивной мобилизацией гормона мозгового слоя надпочечников благодаря стимуляции чревных нервов.

О том, что симпатико-адреналовая система не является единственным фактором мобилизации гипофизарно-надпочечниковой системы, свидетельствуют результаты опытов с применением веществ, предотвращающих при помощи того или иного механизма синаптическое или внесинаптическое действие катехоламинов. В одних исследованиях, проведенных на человеке, обезьянах, собаках и крысах, аминазин (2—50 мг/кг) угнетал и даже блокировал реакцию гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс, при котором повышается содержание катехоламинов в крови (Шрейберг и др., 1970; Ohler et al., 1956; Sevu et al., 1957; и др.), тогда как в работах других авторов сообщается о стимулирующем действии этого вещества в тех же дозах на эту же систему (Шрейберг и др., 1970; Holzbauer, Vogt, 1954; Nasmyth, 1955; Egdahl, Richards, 1956; Vogt, 1964; Chatterjee, 1965). Малые дозы аминазина (до 1,5 мг/кг) сами по себе угнетали секрецию кортикостерона и альдостерона (Цахаев, Куйзинайте, 1970). Была обычной и не угнеталась на фоне действия аминазина реакция гипофизарно-надпочечникового комплекса не только на стресс, но и на введение адреналина (Holzbauer, Vogt, 1954; Nasmyth, 1955; Sapeika, 1959). При длительном введении аминазина секреция кортикостероидов после первоначального повышения нормализуется или снижается (Шрейберг и др., 1970). Подробные сведения о действии аминазина содержатся в обзоре де Виду (de Wied, 1967).

Дигидроэрготамин, введенный крысам, блокировал (судя по эозинфильному и лимфоцитарному тестам) действие одновременно вводимого адреналина на гипофизарно-надпочечниковую систему (Siderius, Gaagendstroom, 1952; Jakobson, Hortling, 1954). Вместе с тем у человека дигидроэрготамин и дигидроэрготоксин (August, Gubner, 1949; J. Terperman, H. Terperman, 1950; Braunsteiner et al., 1951; и др.) не блокировали эозинфильную реакцию на адреналин. У крыс эрготамин, оказывая скорее пеническую реакцию на адреналин, не угнетал их функцию стимулирующее влияние на кору надпочечников, не угнетал их функцию после введения адреналина (Gershberg et al., 1950; Ronzoni, Reichlin, 1950). Симпатолитик дибензилин также не предотвращал развития проэозинопении после введения адреналина (Hamilton, Horvath, 1953). Противоречивые результаты об отношении эндогенных катехоламинов к активации гипофизарно-надпочечниковой системы получены в опытах с применением α -адренолитика — дибенамина (Цахаев, Куйзинайте, 1970; Ronzoni, Reichlin, 1950; Sawyer, 1952; Nagy et al., 1962; и др.).

На основании имеющихся данных представляется возможность считать, что увеличение концентрации катехоламинов в крови в результате активации симпатико-адреналовой системы под влиянием чрезмерных и патогенных воздействий на организм или в результате введения

их извне обычно (но не всегда) вызывает усиление функции коры надпочечников, что демедуллиация надпочечников не ведет к исчезновению способности организма реагировать в ответ на различные воздействия активацией гипофизарно-надпочечниковой системы и что введение в организм веществ, блокирующих адренорецепторы, может и не предотвращать реакции коры надпочечников на эндогенные и экзогенные катехоламины.

Следующее из этих и других фактов заключение о том, что попадающие в кровь из хромаффинных клеток и симпатических синапсов катехоламины не являются единственным активатором гипофизарно-надпочечникового комплекса, само по себе постулировало существование в организме других гуморальных факторов регуляции функциональной активности этого комплекса. К такому выводу, однако, можно было прийти, исходя из фактов, свидетельствующих о множественном обеспечении регуляции структурной целостности и функциональной активности органов и тканей. Обнаружение в крови большого количества физиологически активных веществ, среди которых оказались и химические передатчики нервного возбуждения в различных периферических и центральных синапсах, является достаточным основанием для того, чтобы предполагать, что помимо катехоламинов или наряду и одновременно с ними в регуляции функции коркового вещества надпочечников могут принимать участие такие медиаторы, как ацетилхолин, серотонин, гистамин, дофамин, γ -аминомасляная кислота и т. п.

Влияние ацетилхолина на функцию коры надпочечников. Большое и непреходящее внимание исследователей привлекает к себе в этом отношении выделяющийся в кровь и цереброспинальную жидкость ацетилхолин, который является физиологическим антагонистом катехоламинов и способен в небольших количествах вызывать со стороны многих тканевых образований реакции, подобные эффектам действия парасимпатических нервов и противоположные симпатическим эффектам. Влияние ацетилхолина на структуру и функцию коры надпочечников изучено в экспериментах *in vitro* и *in vivo* на животных и в исследованиях на человеке. Наряду с вопросом о характере влияния решался и вопрос о механизмах влияния ацетилхолина на корковое вещество надпочечников. Было показано, что перфузия изолированных надпочечников телят жидкостью с добавлением ацетилхолина в высоких концентрациях ($1-5 \cdot 10^{-4}$) повышает секрецию гидрокортизона, кортизона и в меньшей степени кортикостерона. Менее выраженным, но подобным же действием обладает и β -метилацетилхолин (метахолин). Карбохолин, пилокарпин и никотин не вызывали такого эффекта. Действие ацетилхолина в этом случае было, по-видимому, непосредственным и не было связано с адреналина и норадреналина, так как инкубация надпочечников же животных с катехоламинами не изменяла интенсивности стероидогенеза (Rosenfeld, 1955). Поскольку применяемые в этой работе концентрации ацетилхолина были намного выше тех, которые создаются при стрессе, приведенные данные не могут служить доказательством способности физиологических доз этого медиатора оказывать прямое действие на стероидогенез *in vivo*. Инкубация надпочечников крыс с ацетилхолином приводила к выделению в инкубационную жидкость веществ, восстанавливающих синий тетразолий. Поскольку повышения секреции других веществ в этих условиях не отмечалось, высказывается предположение, что ацетилхолин стимулировал выделение веществ с Δ^4 -3-кетогруппой, которая обеспечивает стероид-рецепторную специфич-

ропин, блокирующий периферические М-холинореактивные структуры (Suzuki et al., 1964; Otsuka, 1966), оказывают стимулирующее влияние на кору надпочечников.

Под влиянием длительного введения крысам изопропамида (холинолитик) функция коркового слоя надпочечных желез также повышалась (Хусид, Криволапов, 1967). Введение же собакам центрального М-холинолитика — метамизила (0,3 мг/кг) почти вдвое снижало уровень секреции 17-ОКС в надпочечниковую вену, в результате чего снижалось содержание этих веществ и в плазме периферической крови животных. Аналогичное, но несколько менее выраженное действие оказывал спазмолитин, который обладает центральными Н-холинолитическими свойствами. Вместе с тем эти же холинолитики приводили к нормализации реактивности коры надпочечников по отношению к АКТГ, резко ослабленной на фоне шокового состояния, развивающегося в результате электрического раздражения седалищного нерва. Кроме того, на фоне предварительного введения метамизила длительное электрическое раздражение седалищного нерва, приводящее обычно к уменьшению отделения 17-ОКС в надпочечную вену, сопровождалось усилением секреции этих веществ корой надпочечников (Рыженков, Сапронов, 1970).

Влияние серотонина на функцию коры надпочечников. Напряженные состояния организма, развивающиеся в результате действия чрезвычайных раздражений, сопровождаются изменением обмена серотонина. Так, стресс, вызванный воздействием низкой температуры, сопровождается повышением уровня серотонина в крови у крыс (Gordon, 1961). В условиях действия высокой или низкой температуры наблюдалось увеличение содержания серотонина в мозгу крыс (Toh, 1960). Обнаружено повышение уровня серотонина в головном мозгу крыс, морских свинок, кроликов и собак после электрического раздражения, вызывающего шоковое состояние (Garattini, Valzelli, 1957; Poloni, 1957; Garattini et al., 1960; Breitner et al., 1961, 1964; и др.). Наибольшее увеличение содержания серотонина при электрошоке у морских свинок отмечено в коре головного мозга (Poloni, 1957), а у крыс и собак — в среднем и межучточном мозгу (Garattini et al., 1960). Повышение уровня серотонина в головном мозгу крыс, подвергавшихся электрическому раздражению, связано, по-видимому, с усилением биосинтеза этого медиатора, так как установлено, что в стволе мозга после такого воздействия увеличивается образование меченого серотонина из предварительно введенного меченого триптофана (Thierry et al., 1968). Отсутствие в ряде случаев изменений содержания серотонина на фоне электрошока в стволе головного мозга (Maupert, Levi, 1964) и в крови (Green et al., 1957), возможно, связано с силой электрического раздражения, поскольку отмечено, что электрошоковая терапия сопровождалась значительным понижением экскреции с мочой 5-оксиндолуксусной кислоты, отделение ее с мочой значительно усиливалось, как только интенсивность электрораздражения повышалась (Garattini, Valzelli, 1965).

Аноксия также вызывает повышение уровня серотонина в мозгу животных (Garattini, Valzelli, 1957). На фоне инсулиновой комы содержание серотонина повышалось в телэнцефалоне, гиппокампе, диэнцефалоне и мезэнцефалоне кроликов (Garattini, Valzelli, 1965). Вместе с тем иммобилизация животных через 3 ч приводила к уменьшению содержания Л. К. Егорова показала, что хроническое раздражение седалищного нерва у крыс, сопровождающееся прогрессирующей гипертрофией коры надпочечников и усилением ее функциональной активности, вызывает в

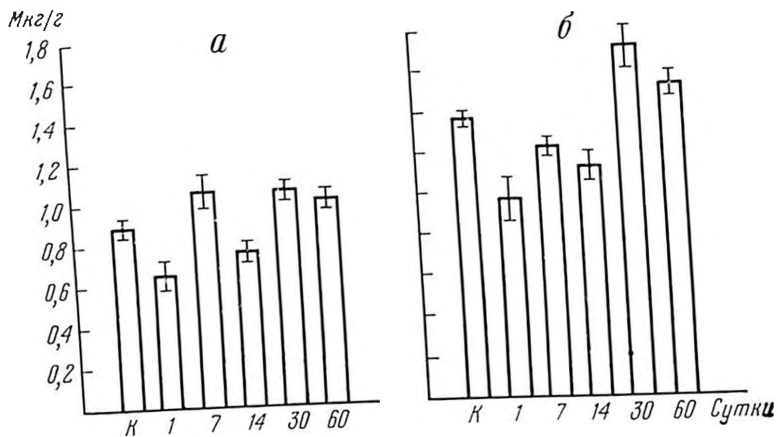


Рис. 41. Содержание серотонина (в мкг/г) в гипоталамусе (а) и надпочечниках (б) крыс в различные сроки (1—60-е сут) после повреждения седалищного нерва (перерезка нерва и потравливание его центрального отрезка формалином)

К — контроль

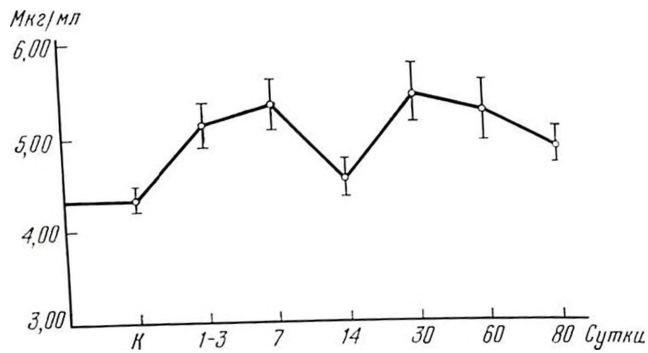


Рис. 42. Содержание серотонина (в мкг/мл) в крови кроликов в различные сроки (1—80-е сут) после повреждения седалищного нерва (перерезка нерва и введение формалина в его центральный отрезок)

К — контроль

Для анализа действия серотонина на гипофизарно-надпочечниковую систему широко используются в эксперименте ингибиторы моноаминоксидазы, под влиянием которых содержание этого амина в организме повышается раньше и в большей степени, чем норадреналина (Brodie et al., 1959; Spector et al., 1960; Leroy, van der Schoot, 1962; и др.). Ипразид в дозе 150—300 мг/кг стимулировал функцию коры надпочечников крыс (Sapeika, 1959). Длительное введение этого ингибитора людям вызывало аналогичный эффект (Crape, Wolfman, 1960). У морских свинок ипразид (50 мг/кг) вызывал достоверное повышение содержания 17-ОКС в плазме периферической крови через 4 ч после введения (Науменко, 1971). Данные об активации коры надпочечников под влиянием ипразида представлены В. Г. Зоряном (1965 а, б). Вместе с тем в отдельных работах не было обнаружено стимулирующего влияния ипразида (100 мг/кг) на кору надпочечников крыс (Echaute et al., 1962а, б) или наблюдалось тормозящее его действие на функцию коркового слоя железы мышей (De Schaepdryver, Preziosi, 1959) и крыс (Georges, Herold, 1958).

менее длительного времени. Он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и приводит к повышению содержания серотонина в ткани мозга (Шрейберг и др., 1970; Маслова, 1974; Udenfriend et al., 1957a, b; Bogdanski et al., 1958; Costa, 1960; и др.).

Опыты показали, что 5-окситриптофан, так же как и серотонин, обладает стимулирующим влиянием на гипофизарно-надпочечниковую систему. В отличие от серотонина, даже внутрибрюшинное введение 5-окситриптофана (15—20 мг/100 г) вызывало у крыс статистически достоверное увеличение содержания кортикостерона в надпочечниковой вене (35,1 мкг/100 г/ч в опыте и 22,2 мкг/100 г/ч в контроле). Одновременно отмечается увеличение содержания серотонина в гипоталамической области. Это, надо полагать, является подтверждением значения интенсивности биосинтеза эндогенного серотонина в серотонинэргических структурах среднего гипоталамуса для механизмов активации гипофизарно-надпочечниковой системы, тем более, что увеличение содержания серотонина в гипоталамусе после внутрибрюшинного введения 5-окситриптофана предшествовало активации этой системы (Дунаева, 1974).

Параллельное сопоставление влияния различных доз 5-окситриптофана на функцию коры надпочечников и на содержание серотонина в мозге показало, что имеется корреляция между степенью увеличения уровня серотонина мозга, вызываемого 5-окситриптофаном, и степенью происходящей одновременно активации функции гипофизарно-надпочечниковой системы (Науменко, 1966, 1971; Шрейберг и др., 1970; Науменко и др., 1972; Дунаева, 1974). Длительное действие аминазина не предотвращает активации коры надпочечников при введении 5-окситриптофана (Шрейберг и др., 1970; Дунаева, 1974).

Непосредственного стимулирующего влияния на стероидогенез в надпочечниках 5-окситриптофан не оказывал (Verdesca et al., 1961). То, что 5-окситриптофан и образующийся из него серотонин не оказывают прямого стимулирующего действия на секрецию кортикостерона корой надпочечников крыс, доказывается тем, что гипофизэктомия препятствует появлению активации гипофизарно-надпочечниковой системы при внутрибрюшинном введении предшественника серотонина (Маслова, 1974). Об этом свидетельствуют и результаты опытов, в которых изучалось влияние парентерально вводимого 5-окситриптофана в дозе 100 мг/кг, вдвое повышающей содержание серотонина в стволе головного мозга, на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса у крыс. Гипофизэктомия резко снижала функцию коры надпочечников, и введение 5-окситриптофана на этом фоне не вызывало повышения уровня кортикостерона в плазме периферической крови, в то время как у интактных животных содержание гормона увеличивалось вчетверо. Из этого делается вывод о трансгипофизарном влиянии 5-окситриптофана и серотонина на функцию коры надпочечников (Науменко и др., 1972).

Влияние γ -аминомасляной кислоты на функцию коры надпочечников. Данные о влиянии γ -аминомасляной кислоты на систему гипофиз — кора надпочечников немногочисленны и противоречивы. Введение ее интактным крысам вызывало увеличение выделения с мочой 17-кетостероидов (Itoh, Kume, 1960). Инъекция этого вещества (200 мг/кг внутривенно) нормальным кроликам в 2 раза повышала в течение первого часа выделение с мочой свободных и связанных 17-ОКС. У кроликов, подвергшихся гипофизэктомии, γ -аминомасляная кислота такого стимулирующего действия на кору надпочечников не оказывала. Следует при этом иметь в виду, что она существенно влияет на обмен катехолами-

нов и этим может быть опосредовано ее действие на выделение 17-ОКС.

Установлено, что γ -аминомасляная кислота обладает гипергликемическим действием (Katanе, 1960; Karadzic et al., 1966). По мнению Катане (Katanе, 1960), этот эффект не связан с повышением секреции адреналина мозговым слоем надпочечников. Однако результатами ряда работ это мнение опровергается (Есаян, Налбандян, 1963; Есаян, Ростомян, 1963; Казарян, 1963; Урганджян, 1963; Казарян, Гулян, 1967). В исследованиях перечисленных авторов двусторонняя адреналэктомия устраняла характерное гипергликемическое действие небольших доз γ -аминомасляной кислоты (2,5 мг/кг внутривенно). На фоне блокады симпатико-адреналовой системы дигидроэрготамином кислота оказывала выраженное гипогликемическое действие. Введение же собакам этого медиатора (2—4 мг внутривенно) через 2 мин приводило к значительному увеличению в крови адреналиноподобных веществ. Вместе с тем внутривенные инъекции его из расчета 2,5 мг/кг вызывали понижение уровня норадреналина в ткани мозга, и в первую очередь в гипоталамусе.

Влияние гистамина на функцию коры надпочечников. Гистамин, содержание которого в крови и тканях подвергается значительным изменениям при различных воздействиях на организм, также принимает участие в регуляторных механизмах, определяющих функцию коры надпочечников. Это подтверждается результатами опытов, в которых гистамин использовался в качестве средства для воспроизведения стресса и при парентеральном введении различным животным вызывал усиление функциональной активности коркового слоя надпочечной железы, но не оказывал такого действия у гипофизэктомированных животных, даже если гипофиз при этом имплантировался в переднюю камеру глаза с одновременным или последующим введением в глаз физиологических доз гистамина (Porter, 1953a, b; 1954; Martini, Morgurgo, 1955; Martini, de Poli, 1956; Martini, 1958; и др.). В первые 3—11 дней после рождения мышей кора надпочечников не реагировала на подкожное введение гистамина (50 мг/кг) и содержание кортикостерона в плазме крови не повышалось после инъекции этого вещества. Способность отвечать на гистамин изменением содержания кортикостерона в крови появляется у 16—21-дневных животных. В мозгу животных 3—11-дневного возраста количество кортикостерона было выше на 63%, чем у 16-21-дневных. Гистамин вызывал повышение содержания гормона в мозгу животных обеих групп, однако это повышение у 16—21-дневных животных было более значительным (Kakihana et al., 1974).

При оценке механизмов действия гистамина на кору надпочечников и другие железы внутренней секреции необходимо учитывать возможность опосредованного его влияния на железу не только через гипоталамус и аденогипофиз, но и через первичное изменение обмена адреналина и ацетилхолина, а также его функциональный антагонизм или синергизм по отношению к катехоламинам. Так, установлено, что содержание гистамина в крови повышается при введении извне адреналина. В свою очередь при введении в организм гистамина наблюдается увеличение в крови адреналина (Вайсфельд, Соловьева, 1960; Успенский, 1967; Dale, Richard, 1927; Baur, Staub, 1948; Staub, Baur, 1948; Surkes, 1948; Emmelin, Muren, 1949; Bornemischka et al., 1955; Csalyay et al., 1955; Honti, 1959; Gertner, Kohn, 1959; и др.).

Раздражение блуждающего нерва или увеличение в крови содержания ацетилхолина сопровождается усилением биосинтеза и выведе-

ния в кровь гистамина с параллельным изменением активности гистаминазы (Рывкина, 1952; Code, 1956). При некоторых патологических состояниях (анафилактический шок, эпилептиформные судороги) наблюдается одновременное увеличение в крови гистамина и ацетилхолина (Адо, 1957; Danielopolu, 1947). Увеличение содержания гистамина в раздраженных нервах и других тканях (предсердиях) вызывает резкое увеличение синтеза ацетилхолина и его выхода из ткани в окружающую жидкость (Путницева, 1949). Из изложенного выше ясно, что при анализе механизмов действия того или иного медиатора на кору надпочечников в дальнейшем необходимо принимать во внимание эти сведения и проводить параллельное определение содержания в организме гормонов и не одного, а нескольких медиаторов, которые могут находиться в антагонистических или синергических функциональных отношениях, так как, по всей видимости, регуляция функции любой железы внутренней секреции обеспечивается не моно-, а полимедиаторными механизмами с одновременным или последовательным включением в реакцию нескольких передатчиков нервного возбуждения.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Щитовидная железа чутко реагирует морфологическими и функциональными изменениями на самые различные флюктуации во внешней и внутренней среде организма. На ее структуре и функции отражаются возрастные сдвиги в организме, беременность и лактация, половая, суточная и сезонная цикличность, перемена режима дня, питания, характера трудовой деятельности, макро- и микроклимата, а также чрезвычайные физические, химические, биологические и психические воздействия на организм. Тот факт, что перечисленные «внешние» и «внутренние» компоненты среды одновременно влекут за собой изменения в адренэргической, серотонинэргической, холинэргической и других подобных системах и оказывают влияние на содержание в тканях, крови и цереброспинальной жидкости медиаторов нервного возбуждения, позволяя предполагать существование какой-то связи между сдвигами в тиреоидной ткани и в упомянутых системах.

На основании результатов ранних исследований определенно можно было считать, что увеличение содержания в организме тиреоидных гормонов усиливает функциональную активность симпатической и парасимпатической систем и приводит к повышению содержания в крови и цереброспинальной жидкости катехоламинов и ацетилхолина. Мнение же о существовании и характере обратной зависимости оставалось долгое время неопределенным. Это в известной мере отражалось на решении вопроса о последовательности вовлечения в реакцию организма на чрезвычайные воздействия щитовидной железы и вегетативной нервной системы, о субординации в изменении содержания тиреоидных гормонов и медиаторов и о роли передатчиков нервного возбуждения, попадающих в кровь и цереброспинальную жидкость, в формировании структурных и специфических функциональных сдвигов в щитовидной железе. Отчасти решению проблемы препятствовало отсутствие сведений о функции медиаторов, циркулирующих в жидких средах организма, и о способах их участия в регуляции отдельных органов и систем.

Только в последние два десятилетия стали появляться данные, которые позволяют составить представление о значении и механизмах участия медиаторов в формировании специфических физиологических и патологических реакций тиреоидной паренхимы в ответ на обычные и чрезмерные раздражения организма.

Влияние катехоламинов на функцию щитовидной железы. Исследования, в которых определялась роль катехоламинов в регуляции специфической функции и структуры щитовидной железы, дали противоречивые результаты в отношении характера и механизма влияния этих веществ на тиреоидную ткань, в связи с чем были высказаны взаимоисключающие мнения.

В опытах *in vitro* добавление в питательную среду, в которой инкубировалась изолированная щитовидная железа, адреналина в физиологических концентрациях вызывало увеличение поглощения кислорода железой (Алешин, 1946; Алешин, Саренко, 1947). Эти данные приводятся как доказательство того, что адреналин способен стимулировать

непосредственно специфический метаболизм в железе, хотя известно, что сдвиги в аэробном дыхании в любой ткани могут происходить без изменения этого метаболизма.

Обнаружив в щитовидной железе человека и мыши большое количество нитрафолликулярных симпатических нервных окончаний, тесно связанных с фолликулами органа, Меландер и сопр. (Melanders et al., 1974a, b) предположили, что наблюдавшаяся в их опытах активация тиреоидной функции при односторонней стимуляции симпатического шейного нерва на фоне подавленной тиреотропной функции аденогипофиза является прямым следствием выделения нейронального норадреналина внутрь ткани щитовидной железы, который действует не только на сосуды железы, но и непосредственно на фолликулярный эпителий. Подтверждение этому они видят в том, что возбуждение секреции тиреоидного гормона наблюдается *in vivo* при стимуляции освобождения из синапсов под влиянием фармакологических препаратов нейронального норадреналина (у очень старых мышей такого эффекта не наблюдалось), а также в том, что человеческая щитовидная железа при инкубации с катехоламинами увеличивает эндоцитоз тиреоидного гормона. Активация включения йода и синтеза тиреоидных гормонов в изолированных клетках щитовидной железы под влиянием норадреналина и прочих аминов отмечена и в других работах (Maayan, Ingbar, 1968, 1970; Melander et al., 1973).

Препараты, блокирующие α - и β -адренорецепторы, способны снимать эффекты катехоламинов, но они не предотвращают изменения, наступающие под влиянием тиреотропного гормона, тогда как полифлоретинфосфат ингибировал действие этого гормона, но не препятствовал влиянию катехоламинов (Ericson et al., 1970; Melander, 1970; Melander et al., 1973). В связи с этим высказывается предположение, что начальное действие ТТГ и катехоламинов прилагается к различным рецепторным участкам, хотя следующие звенья внутриклеточной реакции и образовании циклического АМФ (Maayan, Ingbar, 1968, 1970; Melander, 1970, 1971; Melander, Sundler, 1972a, b; Melander et al., 1973).

В других работах в условиях *in vivo* получены неоднозначные данные о влиянии адреналина на тиреоидную ткань. Введение кошкам 0,1—0,2 мл 0,001%-ного раствора адреналина вызвало появление электрической активности в щитовидной железе. Такой же эффект оказывало раздражение периферического конца перерезанного чревного нерва. При этом препятствие, прекращающее отток крови из брюшной полости, предотвращало появление электрической активности в железе, но не, как только препятствие устранялось (Cannon, Cattell, 1916).

У собак после введения адреналина обнаружена гиперплазия щитовидной железы, а у крыс — повышение накопления ^{131}J тиреоидной реналина приводило к увеличению основного обмена у здорового человека на 25%, что связывается с гиперфункцией тиреоидной ткани, поскольку одновременно наблюдалось увеличение скорости поглощения ^{131}J железой с максимумом через 3—5 ч после инъекции гормона мозгозначительное увеличение поглощения радиоактивного йода щитовидной железой обнаружено при введении животным не только адреналина, но и норадреналина. Таким же образом реагировала на введение адреналина и норадреналина и денервированная тиреоидная ткань, однако ее реакция на эти вещества наступала позднее, чем у железы с сохранен-

ными нервами (Амирагова, 1965). На основании приведенных данных представлялось возможным считать, что циркулирующие в крови катехоламины активируют функцию щитовидной железы. Этот взгляд нашел подтверждение и в других исследованиях (Soffer et al., 1947a, b; D'Angelo, 1956).

Вместе с тем приводятся данные, согласно которым адреналин угнетает тиреоидную функцию. Если усилить выделение эндогенного адреналина из его депо действием резерпина, то активность щитовидной железы ослабляется (Harrison, 1961, 1964). Сообщается об угнетении поглощения радиоактивного йода щитовидной железой не только у интактных, но и у гипофизэктомированных и адреналэктомированных крыс под влиянием экзогенного адреналина (Badrick et al., 1954), а также о нарушении секреции тиреоидных гормонов и накоплении густого коллоида в фолликулах (Sunder-Plassmann, 1935). Формированию мнения, согласно которому адреналину отводят роль фактора, ингибирующего тиреоидную функцию, способствовали результаты экспериментов другого рода. Так, Гаррис и Вудс (Harris, Woods, 1956, 1957) в своих публикациях сообщают, что активация щитовидной железы при раздражении гипоталамуса через вживленные электроды наблюдается только в том случае, если удалялись надпочечники, т. е. при резком уменьшении содержания адреналина в жидких средах организма. Впрочем, сами авторы объясняют ингибирующее влияние надпочечников угнетающим действием на тиреотропную функцию гипофиза усиленно выделяющихся кортикостероидов.

В условиях значительного и длительного повышения симпатического тонуса, достигаемого повторными введениями адреналина (Шхвацабая, 1938) или первитина (Гущина, 1952; Алешин, 1956), наступает отчетливое ослабление продукции тиреотропного гормона. С одной стороны, этот факт используется для доказательства того, что адреналин может оказывать влияние на специфическую функцию тиреоидной ткани не только непосредственно, но и через гипофиз. С другой стороны, этим фактом объясняется, почему в большом количестве случаев повышенное содержание в крови адреналина, непосредственное действие которого на щитовидную железу якобы активирует ее функцию, в условиях целостного организма приводит не к гипер-, а к гипофункции органа. Б. В. Алешин (1971), в частности, считает, что непосредственное активирующее действие адреналина (более слабое, чем действие тиреотропина) не проявляется потому, что щитовидная железа испытывает дефицит влияний со стороны гипофиза, в количественном отношении более значимый, чем активирующее влияние адреналина, в результате чего развивается гипофункция железы. В эту схему, однако, не укладываются данные об угнетении поглощения радиоактивного йода щитовидной железой под влиянием адреналина у гипофизэктомированных крыс (Badrick et al., 1954).

Боткин и Енсен (Botkin, Jensen, 1952) полагают, что гипофункция щитовидной железы, наблюдающаяся после введения животным адреналина, явление кажущееся. К этому мнению авторы пришли в связи с результатами собственного эксперимента, в котором интраперитонеальное введение адреналина вызывало у подопытных крыс понижение содержания радиоактивного йода как в щитовидной железе, так и в периферической крови. Объясняется это тем, что адреналин усиливает выведение меченого гормона железой и повышает потребление тироксина тканями, что снижает его содержание в крови. Последнее стимулирует тиреотропную функцию гипофиза по механизму обратной связи и тем самым активирует биосинтез тиреоидных гормонов.

Мнение Б. В. Алешина как будто бы подтверждается в опытах на взрослых мышах, у которых секреция тиреотропного гормона была предварительно подавлена инъекциями тироксина и не могла мешать проявлению непосредственного действия на щитовидную железу медиаторов. Внутривенное введение таким животным адреналина, норадреналина, изопротеренола, дофамина и 5-окситриптамина вызывало стимуляцию образования тиреоглобулина в железе и выделения «тиреойода-125» в кровь (Melander, 1971; Melander et al., 1974a, b). Из данных, представленных в этих работах, однако, следует, что односторонняя электрическая стимуляция симпатического шейного нерва, т. е. усиление отделения норадреналина, оказывается намного эффективнее в отношении увеличения в крови животных меченых тиреоидных гормонов, чем внутривенное однократное введение перечисленных веществ. В частности, эффективность экзогенного норадреналина была меньше, чем эффективность стимуляции нерва, почти в 5 раз, а адреналина — почти в семь раз. Предположительно можно назвать ряд причин такого различия в эффектах действия на функциональную активность щитовидной железы норадреналина, выделяемого непосредственно в тиреоидную ткань терминалями стимулируемых симпатических волокон, и норадреналина, циркулирующего в крови. Таким образом, очевидно, что эффективность норадреналина зависит от того, каким путем он поступает к тиреоидным клеткам, если его действие определяется только непосредственными контактами с этими клетками (рис. 19).

По данным Ли и сотр. (Lee et al., 1973), эффект действия аминов на щитовидную железу усиливается после введения животным ингибиторов моноаминоксидазы. Предшественник катехоламинов ДОФА оказывает стимулирующее влияние на тиреоидную функцию только после превращения в допамин. Хотя катехоламины, вне всякого сомнения, действуют на кровоток в железе (Söderberg, 1958, 1959; Mowbray, Peart, 1960; Harrison, 1964; Rosenberg, Bastomsky, 1965; Waldstein, 1966; Ahn et al., 1969; и др.), их стимулирующий эффект, по мнению Меландера (Melander, 1970, 1971), не может быть объяснен только действием на сосуды железы и является результатом прямого влияния на фолликулярные клетки. Вместе с тем нельзя забывать о том, что катехоламины, изменяя кровоток в железе, могут регламентировать количество притекающего к ней тиреотропного гормона и оттекающего от железы тироксина (Söderberg, 1958, 1959; Harrison, 1964; Ahn et al., 1969; Melander, 1971; Melander, Sundler, 1972; и др.).

М. Г. Амирагова (1963) приходит к выводу, что мозговое вещество надпочечников наряду с аденогипофизом является непременным проводником влияния центральной нервной системы на щитовидную железу. Основанием для такого вывода явились данные опытов, в которых в сочетании с удалением одного надпочечника и денервацией другого снимала влияние головного мозга на щитовидную железу, а адреналин после такой тройной операции стимулировал секрецию тиреоидных гормонов.

Влияние серотонина на функцию щитовидной железы. Изучению роли серотонина в регуляции структуры и функции щитовидной железы посвящено значительное количество исследований. С помощью радиоактивного йода показано, что серотонин снижает функциональную активность щитовидной железы (Головач, 1968, 1969; Клячко, Стоп-полагается, что этот эффект действия серотонина опосредуется через усиление выхода глюкокортикоидов в кровяное русло. Вместе с тем,

как упоминалось выше, внутривенное введение 5-окситриптамина мышам, у которых путем инъекций тироксина была угнетена тиреотропная функция аденогипофиза, вызывало активацию секреции тиреоидного гормона, выражающуюся в увеличении содержания тиреоглобулина в железе и выделения «тиреоиода-125» в кровь (Melander, 1971; Melander et al., 1974a, b) (рис. 19).

Влияние ацетилхолина на функцию щитовидной железы. Парасимпатический медиатор ацетилхолин при добавлении в питательную жидкость, в которой инкубировались срезы щитовидной железы, оказывал ингибирующее влияние на дыхание тиреоидных клеток, регистрируемое при помощи аппарата Варбурга. Эффект действия усиливался, если в инкубационную среду вместе с ацетилхолином добавляли пилокарпин или эзерин. Интенсивность дыхания тиреоидных клеток в этих опытах ослаблялась даже тогда, когда они предварительно возбуждались тиреотропным гормоном (Алешин, 1946; Алешин, Саренко, 1947). В другом исследовании, проведенном *in vitro*, действие ацетилхолина на изолированную щитовидную железу проявлялось в том, что этот медиатор повышал способность тиреоидной паренхимы концентрировать йод и образовывать йодтирозины (Serif, 1962).

Испытав действие различных веществ на щитовидную железу, в том числе и пилокарпина, Вишер (Wiens, 1909) приходит к выводу, что последний не оказывает влияния на интенсивность образования тиреоглобулина. В условиях целостного организма не наблюдалось изменений функциональной активности щитовидной железы под влиянием пилокарпина, по данным других исследований. Введение животным эзерина также не отражалось на функции тиреоидной ткани (Осокин, 1915; Nicholson, 1924).

Длительное (в течение многих месяцев) увеличение концентрации ацетилхолина в крови у кроликов, сопровождавшее хроническое раздражение седалищного нерва, сочеталось у этих животных с повышенной способностью щитовидной железы поглощать радиоактивный йод из крови, превращать его в белковосвязанный и выводить в кровяное русло (рис. 43). Наблюдались при этом также увеличение веса щитовидной железы, содержания в ней ДНК, РНК, свободных радикалов, а также уменьшение содержания аскорбиновой кислоты (Ажипа, 1970, 1974).

Блокада парасимпатических влияний атропином приводила к усилению выведения тиреоидных гормонов (Петрова, 1940). Другой холинотик — изопропамид (0,25 мг под кожу крысе весом 200—250 г. в течение 10 и 20 дней) вызывал увеличение размеров фолликулов щитовидной железы, уплощение тиреоидного эпителия, снижение содержания в железе аскорбиновой кислоты, ослабление йодконцентрирующей функции тиреоидной паренхимы. Характер кривой поглощения радиоактивного йода свидетельствовал о резком падении гормонального синтеза и замедлении выведения гормона из железы (Хусид, Криволапов, 1967).

Гистохимическое определение холинэстеразы в тиреотоксических зонах макрофолликулярного типа, удаленных при операции, показало повышенное содержание этого фермента в тиреоидной ткани преимущественно в тех участках зуба, где скопление недифференцированного интерфолликулярного эпителия и мелких фолликулов указывало на интенсивный рост тиреоидной паренхимы (Вязовская, 1956).

Влияние γ -аминомасляной кислоты на функцию щитовидной железы. γ -Аминомасляная кислота при попадании в кровь также может приве-

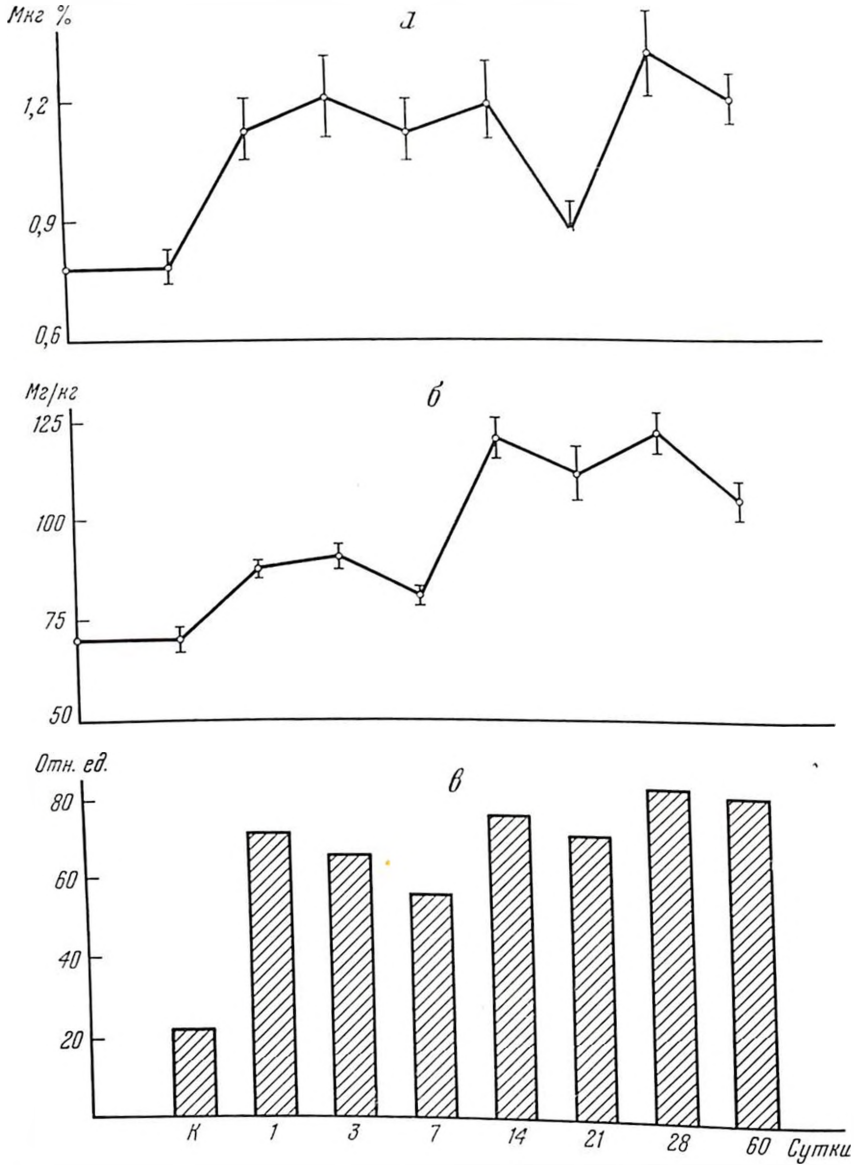


Рис. 43. Содержание ацетилхолина (в мкг%) в периферической крови (а), вес щитовидной железы (в мг/кг) (б) и отношение радиоактивности белка плазмы крови к радиоактивности цельной плазмы, приведенное к процентам через 24 ч после введения ^{131}J (индекс конверсии) (в) у кроликов в различные сроки (1—60-е сут) хронического раздражения левого седалищного нерва (перерезка нерва и введение в проксимальный отрезок 2%-ного раствора формалина) К — контроль

сти к изменению функции тиреоидной ткани. Об этом свидетельствуют результаты опытов, в которых введение производного этого вещества— β -окси- γ -аминомасляной кислоты крысам (0,6—1 г/кг перорально), кроликам (0,6 г/кг подкожно) и человеку (3 г перорально) в течение 5—12 дней приводило к угнетению функциональной активности щитовидной железы (Greggia et al., 1967, 1968).

Механизмы прямого влияния медиаторов на функцию щитовидной железы. Вопрос о том, какую роль играет в механизмах активации

или угнетения функции щитовидной железы непосредственное действие медиаторов нервного возбуждения на тиреоидную паренхиму, нельзя считать окончательно решенным. Мнение, согласно которому медиаторы при непосредственном действии на секреторные клетки железы сами по себе способны изменять биосинтез тиреоидных гормонов, нуждается в дополнительных и более безупречных доказательствах, чем те, которые приводят М. Г. Амирагова (1963), Б. В. Алешин (1971) и Меландер (Melandar, 1971). Больше признания находят выводы, согласно которым эффекты непосредственного действия медиаторов на тиреоидные клетки ограничиваются изменениями неспецифического метаболизма, в том числе метаболизма веществ, определяющих рецепцию и внутриклеточный перенос тиреотропного стимула и тем самым чувствительность к нему клеток щитовидной железы. На том основании, что адреналин и пилокарпин, фармакологическое действие которых на организм противоположно, усиливали действие тиреотропного гормона на основной обмен у морских свинок и на метаморфоз личиночных форм амфибий, но сами по себе не вызывали подобных изменений, делается заключение, что эти вещества повышают чувствительность тиреоидных клеток к тиреотропину (Friedgood, Cannon, 1940). Об усилении стимулирующего действия ТТГ на клетки щитовидной железы под влиянием адреналина и пилокарпина сообщается в других работах (Uhlenhuth et al., 1934; Földes et al., 1964). В то же время виннокислый эрготамин ослаблял и даже прекращал действие тиреотропного гормона на щитовидную железу кролика. Однако способность щитовидной железы реагировать на тиреотропный гормон восстанавливалась, если животным, получавшим эрготамин, вводили адреналин. Атропин изменял характер влияния тиреотропного гормона на тиреоидную ткань, что выражалось в увеличении размеров фолликулярных клеток, в разжижении коллоида фолликулов, появлении в нем «кольцевых вакуолей» и других изменениях (Sunder-Plassmann, 1935).

Итак, на современном уровне наших знаний о взаимоотношении медиаторов с клетками тиреоидной паренхимы более обоснованным можно считать тот взгляд, согласно которому химические передатчики нервного возбуждения, каким бы путем они ни поступали к тиреоидным клеткам, сами по себе при прямом действии изменяют лишь уровень неспецифического метаболизма тиреоцитов, состояние специфического рецепторного аппарата клетки, воспринимающего действие тиреотропного гормона, запасы первичного материала, из которого строятся молекулы тиреоидных гормонов под влиянием тиреотропина, и скорость выведения готовых гормонов в кровь.

(50 и 80 мг/кг соответственно), делается вывод, что преимущественное значение в регуляции полового поведения крыс-самцов имеют центральные М-холинорецепторы. Мужские половые гормоны существенно изменяют эффекты действия центральных холинолитиков на половое поведение крыс-самцов. В частности, пропionato тестостерона препятствует угнетению полового поведения, вызываемому введением амизила или педифина. Кастрация, напротив, способствует снижению половой активности под влиянием амизила (Кирюхин, 1972).

ЯИЧНИКИ

Влияние катехоламинов на функцию яичников. Адреналин, вводимый крысам подкожно по 0,03 мг, содействовал росту аутотрансплантатов яичников в селезенке. Величина яичников достигала $19 \pm 3,6$ мм² при $9 \pm 1,6$ мм² в контроле ($P < 0,02$). В то же время пахикарпин вызывал достоверное уменьшение трансплантатов до $5 \pm 1,5$ мм². Действие этих веществ на уже развившиеся из трансплантатов опухоли яичников было иным. Адреналин вначале приводил к уменьшению размеров опухолей, но затем рост опухолей возобновлялся. Под влиянием пахикарпина опухоли уменьшались вплоть до рассасывания (Уколова, 1972).

Известно, что сильные болевые раздражения значительно изменяют половое поведение животных и отражаются на структуре и функции гонад. В частности, болевое раздражение электрическим током крольчих приводило к появлению в яичниках геморрагических фолликулов (Закс, Михельсон, 1941). Под влиянием болевого раздражения наступает преждевременная овуляция у крыс (Павлова, 1938). Одним из механизмов таких изменений в яичниках может стать развивающаяся при болевых раздражениях гиперадреналинемия, которая вызывает появление геморрагических фолликулов и преждевременной овуляции путем стимуляции лютеинизирующей функции гипофиза. Однако результаты многих исследований не подтверждают существования подобного механизма происхождения упомянутых изменений в женских гонадах и свидетельствуют о том, что адреналин может тормозить секрецию гонадотропных гормонов. Оказалось, что введение мышам адреналина в количествах, близких к физиологическим, удлиняет интервал между двумя течками и укорачивает или совсем угнетает течку. Фолликулы яичников инфантильных крыс, созревающие, как известно, под влиянием гонадотропных гормонов, не изменяются в своем развитии при введении физиологических концентраций адреналина (Nordmeyer, 1952). Более высокие концентрации адреналина у мышей и крыс тормозили овуляцию и способствовали увеличению желтого тела (Kraul, 1927; Hirsch-Hoffmann, 1934). Введение адреналина выutam препятствовало переходу рыбы в нерестное состояние, а овуляция при этом происходила лишь в единичных фолликулах до их созревания (Киршенблат, 1950). Адреналин в дозе 0,1 мл затормаживал все фазы полового цикла у крыс (Eschbach, 1953). Введение адреналина взрослым крысам в фазу течки вызывало удлинение следующего полового цикла вследствие наступления ложной беременности (Эскин, 1944, 1951; Воробьева, 1948, 1949; Swingle et al., 1951). Другой адренэргический агент — неосинефрин, введенный крысам в фазу течки, вызывал наступление ложной беременности у половины подопытных животных, в то время как ложной беременности у половины симпатические влияния, затормаживал секрецию лютеотропного гормона гипофиза (Everett, Sawyer, 1949). У неполовозрелых крыс инъекции адреналина препятствовали развитию жел-

тых тел после введения эстрогена и затормаживали секрецию лютеинизирующего гормона (Эскин, 1944).

Вместе с тем выжигание мозгового вещества надпочечников при сохранении их коркового слоя у взрослых самок крыс значительно удлиняло продолжительность первого и второго половых циклов после операции. Средняя продолжительность первого цикла достигала $13 \pm 0,85$ дня, а второго — $9,1 \pm 1,1$ дня. Гистологические показатели яичников и рогов матки, прошитых шелковыми лигатурами, свидетельствовали о наступлении у крыс состояния ложной беременности после удаления мозгового вещества надпочечников. Систематические инъекции крысам адреналина после удаления мозгового слоя надпочечников не предотвращали удлинения первого полового цикла ($14,4 \pm 1,4$ дня), но нормализующе действовали на продолжительность второго цикла. После естественной нормализации половых циклов у крыс с демедуллированными надпочечниками введение адреналина вызывает ложную беременность (Вахнован, 1962).

Как уже упоминалось, двусторонняя перерезка шейных симпатических стволов не предотвращает у кроликов рефлекторного наступления овуляции в ответ на спаривание и беременности. Более того, экстирпация верхних шейных ганглиев, так же как и инъекции эрготоксина, усиливала реакцию самок кроликов на спаривание (Эскин, 1939, 1940, 1951). У большинства подопытных самок наряду с овуляцией наблюдались кровоизлияния в фолликулы вследствие повышения концентрации ЛГ в крови. Раздражение же шейного симпатического ствола электрическим током уменьшало секрецию ЛГ. Аналогичное действие оказывал и адреналин, введение которого крольчихам не только угнетало выделение ФСГ, но и препятствовало овуляции, которая обычно наступает в результате спаривания, что указывало на ослабление отдачи ЛГ (Эскин, 1939, 1940, 1951). Отсюда понятно, почему все попытки вызвать у крольчих реакцию в яичнике инъекциями адреналина оставались безрезультатными (Brooks, 1938; Markee et al., 1946, 1948). Блокирование через минуточку после спаривания симпатических влияний аденолитиком — дибенамином предотвращало наступление овуляции у самок кролика, а через 3 мин после спаривания — уже не препятствовало наступлению овуляции (Markee et al., 1947, 1949 а—с).

Влияние серотонина на функцию яичников. Установлено, что серотонин также принимает участие в регуляции полового цикла. Он задерживает рост яичников, а в отдельных случаях вызывает их атрофию, тормозит эстральный цикл и половое развитие инфантильных животных (Матвеев и др., 1968; Meyerson, 1964; Sani et al., 1964). Допускается, что серотонин осуществляет свое участие в регуляции полового цикла посредством эпифиза и гипоталамуса, контролирующей синтез и секрецию гонадотропных гормонов (Meyerson, 1964; Benetato et al., 1967; Airaksinen, McIsaac, 1968).

Через 10 дней после однократного внутривбрюшного введения мышам 200 мкг серотонина наблюдалось угнетение компенсаторной гипертрофии яичника, оставшегося после односторонней овариэктомии (Vaughan et al., 1970). Введение такой же дозы серотонина подкожно не дало подобного эффекта (рис. 44).

Представляют интерес данные о динамике содержания серотонина в самом яичнике белых крыс на разных сроках после его гомотрансплантации под кожу передней стенки живота кастрированным животным. На 3 сут после пересадки вес яичника и содержание в нем серотонина резко уменьшались. На 6—14 сут содержание амина в органе,

Рис. 44. Компенсаторная гипертрофия оставшегося яичника у мышей, которым в день операции однократно вводили мелатонин (М), серотонин (5-НТ), 5-окситриптофан (5-НТР) или 5-оксииндолуксусную кислоту (ОИУК)

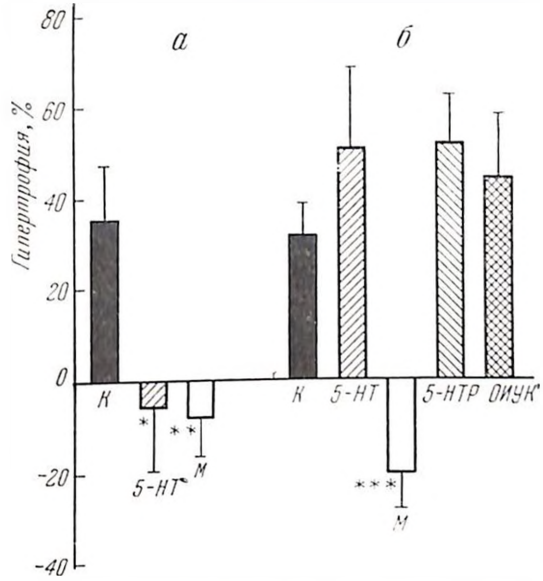
а — внутривбрюшинное введение;

б — подкожное введение.

Достоверные различия с контролем (К):

*P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001

(Vaughan et al., 1970)



который претерпевает в эти сроки гипертрофию, оставалось низким (0,07—0,01 мкг на 100 г ткани, в контроле — 0,03 мкг на 100 г). Вероятной причиной снижения содержания серотонина является денервация яичника. Подтверждением этому служит восстановление уровня серотонина в органе спустя 30 сут после трансплантации, т. е. тогда, когда, по данным других работ, наступает реиннервация трансплантата (Чуйко и др., 1975).

Под влиянием серотонина развивается гиперфункция молочной железы, сопровождающаяся гиперплазией канальцев и дифференцировкой глобулярной ткани у интактных и овариэктомированных крыс (Garattini, Valzelli, 1965). После предварительного введения эстрогенов серотонин вызывает не только рост молочной железы, но и лактацию у крыс и кроликов, а у лактирующих животных он удлиняет период лактации (Garattini, Valzelli, 1965).

Влияние ацетилхолина на функцию яичников. М. А. Уколовой (1972) отмечены постепенное увеличение содержания общего и свободного ацетилхолина и значительное снижение активности холинэстеразы в пересаженном в селезенку яичнике крыс с максимумом на 9-м мес после трансплантации, т. е. в период, соответствующий началу опухолевого превращения пересаженного яичника. Введение крысам внутримышечного раствора холинэстеразы приводило, как правило, к замедлению роста трансплантированного яичника. Атропин и пилокарпин не оказывали заметного влияния на рост трансплантата. В то же время карбохолин (по 0,25 мг ежедневно в течение 2 мес), способствовал росту пересаженного яичника; к концу 2-го мес размеры трансплантата увеличивались с $9 \pm 1,6$ до $26 \pm 3,0$ мм² (P < 0,001). Из результатов этих опытов делается вывод, что медиатор нервного возбуждения — ацетилхолин принимает непосредственное участие в механизме роста трансплантата яичника и опухолевого превращения его ткани.

Ацетилхолин и пилокарпин, введенные животным парентерально, активируют созревание фолликулов (Emanuel, 1942). Самки травяной лягушки реагировали на эти вещества внесезонной овуляцией в такой период года, когда даже подсадка трех гипофизов не в состоянии была вызвать такую реакцию (Киршенблат, 1950). Малые дозы пилокарпина

на уменьшали интервал между двумя течками у мышей и удлиняли период течки. Атропин в малых дозах действовал как адреналин, т. е. удлинял интервал между течками и укорачивал или совсем угнетал течку (Nordmeyer, 1952). Значительное влияние атропина на яичники отмечено и в других исследованиях (Разуменко, 1954).

Введение ацетилхолина и пилокарпина выюнам препятствовало переходу рыбы в нерестное состояние, при этом в яичниках овуляция обнаруживалась лишь в единичных фолликулах без их созревания (Киршенблат, 1950).

Внутрибрюшинное введение крысам-самкам ацетилхолина в течение двух недель при ежедневной дозе 10 мг/кг не изменяло эффективности оплодотворения, но удлиняло эстральный цикл за счет диэструса. Антихолинэстеразное вещество — нибуфин (парентерально в течение двух недель в дозе 0,8 мг/кг), приводящее к накоплению ацетилхолина преимущественно в области М-холинореактивных систем, снижало эффективность оплодотворения, вызывало рассасывание плодов или замедление их развития (Поскаленко и др., 1970).

Выключение холинэргических влияний атропином нарушало у взрослых крыс половые циклы, вызывая удлинение промежутков между течками и нередко укорачивая фазу течки (Воронина, 1949), тормозило овуляцию (Everett, Sawyer, 1949), а у инфантильных крыс препятствовало образованию желтых тел после введения эстрогена (Эскин, 1944).

На выделенных из организма овец и коров яичниках установлено, что небольшие количества ацетилхолина, добавленные в среду, в которой находились железы, вызывают значительное и длительное сокращение яичников. Под влиянием ацетилхолина повышалось также внутрифолликулярное давление. Аналогичное действие оказывали питуитрин и окситоцин (Безруков, 1968).

В опытах на самках кролика инъекции мехолина (ацетил- β -метилхолинхлорид) или ацетилхолина не вызывали овуляции без спаривания (Brooks, 1938; Markee et al., 1948), а введение больших доз атропина не предотвращало наступления овуляции после спаривания (Макреасе, 1938). Однако в других исследованиях (Эскин, 1939, 1940, 1951) на фоне предварительного введения ацетилхолина и пилокарпина в яичниках крольчих после спаривания наблюдались не только овуляция, но и кровоизлияния в фолликулах. Инъекции же атропина предотвращали наступление овуляции после спаривания (Friedman, 1929; Foster et al., 1934). Такой эффект атропина проявлялся в том случае, если он вводился за 15 мин до спаривания (Эскин, 1940). Тестирование гипофизов крольчих, подвергавшихся спариванию после предварительного введения ацетилхолина, показало понижение содержания ЛГ по сравнению с концентрацией его в гипофизе контрольных самок после спаривания, что объясняется усиленным выведением гонадотропных гормонов из гипофиза в кровь (Эскин, 1940).

Механизмы прямого влияния медиаторов на функцию яичников. Изучение механизмов участия катехоламинов и ацетилхолина в регуляции структуры и функции яичников шло в двух направлениях. Поскольку эффекты непосредственного действия этих веществ на яичники ограничиваются неспецифическими реакциями, было высказано предположение, что катехоламины и ацетилхолин выступают как факторы, подготавливающие орган к специфической реакции на гонадотропные гормоны. В опытах на самках выюна показано, что при одновременном введении гонадотропного гормона и ацетилхолина, пилокарпина, адреналина или эфедрина созревание ооцитов и овуляцию активировали подпороговые

Из приведенных материалов следует, что попадающие в жидкие среды организма медиаторы нервного возбуждения принимают участие в регуляции функциональной активности яичников при помощи во крайней мере двух механизмов. С одной стороны, при прямом контакте с клетками овариальной железы они изменяют ее реактивность ко всем раздражителям, в том числе к гонадотропным гормонам. В этом выражается непосредственное, неспецифическое их действие. С другой стороны, медиаторы путем изменения гонадотропной функции гипофиза влияют на уровень гонадотропинов и тем самым на характер и интенсивность ее специфической деятельности.

Представляет теоретический и, по-видимому, практический интерес вопрос о том, существует ли какая-нибудь целесообразная связь в направленности и степени изменений секреции гонадотропных гормонов и чувствительности к ним овариальной железы под влиянием сдвигов в содержании медиаторов в жидких средах организма, или эти изменения являются случайными, параллельно развивающимися, независимыми по своей значимости друг для друга реакциями. Исходя из того факта, что в механизмах аденогипофизарной регуляции периферических желез внутренней секреции значительную роль играет взаимозависимость между этими железами и гипофизом, основанная на плюс-минус взаимодействии, можно полагать, что такая связь существует. Если это действительно так, то можно было бы ожидать, что введение животным, например, ацетилхолина должно привести к повышению чувствительности овариальной железы к гонадотропинам и ослаблению секреции последних аденогипофизом или к противоположным реакциям этих органов. На самом же деле ацетилхолин при аппликации на аденогипофиз лягушки вызывал усиление секреции ЛГ (Эскин, Шапиро, 1946), а при парентеральном введении повышал чувствительность яичников к гонадотропным гормонам (Киршенблат, 1950, 1953). Можно было бы расценить такие однонаправленные изменения чувствительности овариальной железы и гонадотропной функции гипофиза как результат нарушения под влиянием ацетилхолина реципрокных отношений между железами и ослабления адаптационных приспособлений, основанных на функционировании механизмов обратной связи. Вместе с тем не исключено, что такая реакция аденогипофиза и яичников на ацетилхолин, являясь следствием первичного контакта желез с медиатором, может оказаться полезной для полноценной воспроизводительной функции организма. Определение значимости прочих возможных сочетаний изменения чувствительности овариальной железы к гонадотропинам и гонадотропной функции гипофиза в связи с повышением или понижением содержания ацетилхолина и других медиаторов в крови в настоящее время затруднено из-за недостатка фактического материала.

При анализе механизмов реакции яичников на избыток или недостаток медиаторов нервного возбуждения в жидких средах организма следует учитывать, что в условиях целостного организма эта реакция определяется не только уровнем чувствительности клеток железы к гонадотропинам и концентрацией последних в организме, поскольку овариальному каналу влияние со стороны других органов и систем, так или иначе опосредованного действия медиаторов. Разнообразные механизмы влияния циркулирующих в крови медиаторов на структуру и функцию яичников составляют гибкую систему регуляции женской половой железы, отдельные элементы которой могут правильно функционировать только в тесной связи друг с другом. Поэтому искусственное вычленение

этих элементов при изучении их роли в механизмах регуляции яичников может привести к взаимоисключающим выводам. Иллюстрацией этого могут явиться опыты, в которых использовались различные способы изучения влияния адреналина на функцию яичников. В этих опытах парентеральное введение адреналина животным (крольчихам) препятствовало развитию фолликулов овариальной железы и овуляции (Эскин, 1939, 1940, 1944, 1951), тогда как инъекции этого же вещества непосредственно в ткань гипофиза приводили к активации процесса овуляции (Markee et al., 1948). Причина такой противоречивости результатов состоит, по-видимому, в том, что в первом случае влияние адреналина на яичники осуществлялось несколькими механизмами, в том числе и такими, которые могут существенно изменить эффекты трансгипофизарного действия медиатора, тогда как во втором случае перенос действия адреналина происходил по каналу, ограниченному аденогипофизарными функциями.

ИНСУЛЯРНЫЙ АППАРАТ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Общее признание того факта, что импульсы, поступающие к поджелудочной железе по парасимпатическим волокнам блуждающего нерва, стимулируют секрецию инсулина, является одновременным признанием того, что в качестве непосредственного фактора, определяющего эту стимуляцию, выступает освобождающийся в терминалях нервных волокон при их возбуждении ацетилхолин.

Влияние ацетилхолина на функцию островков Лангерганса. Опыты, в которых ацетилхолин вводили животным в кровь, показали, что это вещество, так же как и раздражение периферического конца правого блуждающего нерва под диафрагмой, вызывало снижение уровня сахара в крови (Щербаков и др., 1928). Циркулирующий в крови ацетилхолин имеет множество точек приложения своего действия, поэтому более доказательными в отношении его прямого действия на инсулярный аппарат оказались результаты тех опытов, в которых он вводился непосредственно в поджелудочную железу. В этом плане особый интерес представляет эксперимент с введением ацетилхолина в изолированный участок поджелудочной железы, так как это исключает попадание медиатора в общий кровоток и его опосредованное влияние на инсулярный аппарат. Немедленно после инъекции ацетилхолина в этом эксперименте начиналось резкое снижение содержания глюкозы в крови, что указывало на наличие у β -клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин, чувствительности к прямому действию медиатора парасимпатического отдела нервной системы (Yung et al., 1957). Инкубация кусочков поджелудочной железы в присутствии парасимпатомиметиков резко повышала секрецию инсулина этими кусочками (Malaise et al., 1967).

Перфузия изолированной поджелудочной железы раствором Кребса-Рингера, который содержал 150 мг% глюкозы и к которому добавляли ацетилхолин (81,6 мкг/л), вызывала стимуляцию первой (быстрой) и второй фаз секреции инсулина, однако стимуляция второй фазы была менее выраженной. При создании в перфузате более высокой концентрации ацетилхолина (468 мкг/л) активация секреции инсулина сменялась ее торможением. Эзерин, добавленный в перфузат, усиливал действие ацетилхолина. В отсутствие глюкозы действие медиатора на секрецию инсулина не проявлялось. В условиях этой структуры эксперимента атропин тормозил действие ацетилхолина, а мускарин вызывал такой же эффект, как и ацетилхолин. Авторы этой работы (Loubatieres-Mariani et al., 1973) приходят к выводу, что холинорецепторы β -клеток островков поджелудочной железы относятся к мускариновому типу. Факт, что в отсутствие глюкозы добавление в перфузат ацетилхолина не приводило к изменению интенсивности секреции инсулина, может быть принят как доказательство того, что сам по себе медиатор не способен оказывать влияние на функциональную активность β -клеток поджелудочной железы и лишь повышает чувствительность их к прямому действию глюкозы.

Другие вещества, вызывающие возбуждение окончаний блуждающего нерва или же его центров, активирующие синтез ацетилхолина и

поступление его в кровь, также стимулируют секрецию инсулина. Так, введение бетанхола в артерию, питающую поджелудочную железу, вызывает достоверное увеличение секреции инсулина (Окинака и др., 1971). Введением животным пилокарпина можно ликвидировать адреналиновую гипергликемию, а введением атропина — усилить ее (Erpinger et al., 1908). Инъекции пилокарпина нормальному кролику вызывают у животного гипогликемию, но этот эффект парасимпатикомиметика не проявляется после перерезки обоих блуждающих нервов (Clark, 1925, 1926), что можно объяснить центральным его действием. Систематическое введение пилокарпина постепенно приводит не к снижению кривых алиментарной гипергликемии, а к их повышению, а также к повышенной чувствительности организма к адреналину (А. Брейтбург, Л. Брейтбург, 1937). Это дало основание авторам выразить сомнение в секреторном значении блуждающих нервов для островков Лангерганса, хотя такие результаты введения пилокарпина могут быть объяснены и другими причинами, например истощением инсулярного аппарата.

Опыты, в которых применялись холин и гуанетидин, также приводят к выводу о парасимпатической природе нервной регуляции секреции инсулина (Dresel, Zimmin, 1923; Clark, 1924). Введение животным атропина прекращает усиление секреции инсулина при нагрузке глюкозой (Лондон, 1935). Следует, однако, помнить, что изменение уровня сахара в крови при фармакологических вмешательствах может в определенной мере являться результатом непосредственного действия используемых веществ на обмен углеводов в организме.

Характер и механизмы влияния катехоламинов на функцию островков Лангерганса. Известно, что одним из эффективных средств, к которым прибегает организм в борьбе с гипогликемией, является возбуждение симпатической нервной системы и гиперсекреции адреналина. О том, что падение уровня сахара в крови стимулирует секрецию адреналина, свидетельствует тот факт, что тяжелая гипогликемия, вызванная введением инсулина, ведет к обеднению надпочечников животных адреналином, иногда вплоть до полного его исчезновения (Саппон, 1929а, б). Гипогликемия, вызванная у здоровых людей введением инсулина, также ведет к усилению экскреции адреналина (Euler, Luft, 1952). В условиях гипогликемии обнаружено увеличение содержания катехоламинов в надпочечниковой вене собаки (Satake, 1955). В крови надпочечниковой вены кошки, находящейся в состоянии гипогликемии, увеличивается содержание адреналина и в меньшей степени норадреналина (Дипег, 1954). При гипогликемии увеличение содержания адреналина и норадреналина возрастает и в периферической крови, причем отмечены корреляции между степенью гипогликемии и гиперсекрецией адреналина у людей и собак (Millar, 1956; Goldfien et al., 1960). Вливание глюкозы собаке, находящейся в состоянии гипогликемии, тормозит секрецию адреналина (Goldfien et al., 1960).

Не вызывающим сомнения аргументом в пользу вывода об участии катехоламинов в регуляции гликемии служит то, что воздействия, приводящие к повышенной активности симпатико-адреналовой системы, и инъекции определенных доз адреналина могут быть использованы в качестве надежных способов устранения гипогликемии. Однако каким образом мобилизация симпатической нервной системы и гиперсекреция адреналина в ответ на развивающуюся гипогликемию приводит к выходу организма из гипогликемического состояния, остается до конца не выясненным. В равной степени это относится и к механизмам развития гипергликемии при активации симпатико-адреналовой системы.

Оставляя в стороне такие пути повышения концентрации сахара в крови в результате непосредственного действия симпатических нервов и адреналина на ткани, как гликогенолиз, образование углеводов из жира, уменьшение поглощения глюкозы внепеченочными тканями, а также такие механизмы адреналиновой гипергликемии, которые определяются системой гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников и некоторыми другими способами, остановимся на возможном участии в происхождении адреналиновой гипергликемии самого инсулярного аппарата поджелудочной железы.

О существовании подобного трансинсулярного механизма участия симпатико-адреналовой системы в повышении содержания сахара в крови можно говорить, по-видимому, только в том случае, если будет доказано, что импульсы, поступающие к инсулярному аппарату по симпатическим нервам, или непосредственный контакт адреналина с β -клетками островков Лангерганса способны вызывать угнетение, а дефицит нервнопроводниковых и гуморальных симпатических влияний — активацию функциональной активности этих клеток. О чем же свидетельствуют результаты исследований, которые ставили своей целью установить существование влияния адреналина на функцию β -клеток инсулярного аппарата и характер этого влияния?

В крови животных даже в совершенно нормальных условиях без предварительного поступления пищи происходит периодическое более или менее значительное увеличение содержания сахара. При резких изменениях в окружающей среде, которые могут вызвать гипоксию, охлаждение организма, ориентировочную и болевую реакции, эмоциональное возбуждение или мышечную работу, содержание сахара в крови достигает еще больших величин. В качестве инициального и основного механизма этой реакции организма выступает возбуждение симпатико-адреналовой системы.

Казалось бы, поскольку гипергликемия является в условиях повышенных требований, предъявляемых к организму, жизненно важным приспособительным актом, это изменение сахара в крови должно обладать хотя бы в первый момент неограниченной степенью свободы, что возможно при угнетении такого противорегулирующего механизма, как секреция поджелудочной железой инсулина. Однако, как об этом свидетельствуют многочисленные факты, в ответ на раздражение, приводящее к гипергликемии, возбуждению симпатической нервной системы и повышению концентрации адреналина в крови, организм реагирует одновременно и усилением секреции инсулина. Это четко проявляется в опытах, в которых снимается маскирующее влияние гиперадреналинемии и гипергликемии. Так, болевое раздражение животного, обычно вызывающее гипергликемию, приводило не к повышению, а к понижению содержания сахара в крови, если этому раздражению предшествовала перевязка надпочечных вен (Щербаков и др., 1930, 1931). Авторы высказали предположение, что происхождение гипогликемии в таком эксперименте связано с усиленной секрецией инсулина в ответ на болевое раздражение. Подтверждение такого предположения видят в том факте, что раздражение седалищного нерва после предварительного удаления надпочечников и поджелудочной железы к гипогликемии не приводит (Зимницкий и др., 1930а, б).

Раздражение подбугровой области, «ложная ярость» и эмоциональная реакция, которая вызывалась у кошек лающей собакой, также сопровождаются не повышением, а понижением содержания сахара в крови, если предварительно удалить у животного надпочечники (Гелльгорн, 1948; Gellhorn et al., 1941). Связь гипогликемии в данном

случае с усиленной секрецией инсулина усматривается авторами в том, что после перерезки блуждающих нервов, которые, по их мнению, являются секреторными для островков Лангерганса, у адреналэктомированных животных раздражение гипоталамической области, реакция «ложной ярости» и эмоциональное возбуждение сопровождаются теперь уже не понижением содержания сахара в крови, а небольшим его повышением. Эта легкая гипергликемия объясняется выделением в кровь симпатина из окончаний симпатических волокон, действие которого не маскируется инсулином в условиях этих опытов.

Гексоний, а также другие препараты, которые блокируют вегетативные ганглии и функционально близкую к ним хромоаффинную ткань надпочечников и снижают тем самым секрецию адреналина (Денисенко, 1956), приводят при длительном введении к увеличению содержания цинка в β -клетках островкового аппарата поджелудочной железы и стимулируют функцию этих клеток (Сандуляк, 1969, 1972). Повышение инсулинообразовательной функции β -клеток островков Лангерганса наступает в результате длительного введения белым крысам симпатолитиков пресинаптического действия — орнида или октадина, блокатора α -адренорецепторов — фентоламина или блокатора β -адренорецепторов — индерала (Сандуляк, Мельник, 1975).

Известно, что между симпатико-адреналовой и ваго-инсулярной системами существует физиологический антагонизм. Поэтому повышение секреторной активности инсулярного аппарата поджелудочной железы у адреналэктомированных животных под влиянием раздражения их организма может быть объяснено усилением тонуса блуждающего нерва в результате недостаточности симпатико-адреналовой системы, а не тем, что активация β -клеток островков Лангерганса является неременной реакцией на раздражение. Исходя из этого, можно было бы считать, что при раздражении интактного организма, которое сопровождается возбуждением симпатической нервной системы и гиперкатехоламинемией, секреция инсулина должна ингибироваться, а не активироваться. Следует, однако, иметь в виду, что антагонизм между симпатико-адреналовой и ваго-инсулярной системами, когда какая-ни-будь из них возбуждается, строится на взаимной активации, а не на торможении. Поэтому повышение тонуса ваго-инсулярной системы может происходить не только при недостаточности, но и при возбуждении симпатико-адреналового комплекса и в противовес ему.

Исходя из биологической значимости симпатико-адреналовой и ваго-инсулярной систем, можно полагать, что гиперкатехоламинемия, развивающаяся при раздражении организма, наступает раньше и по своим физиологическим последствиям более выражена, чем повышение содержания инсулина в крови, которое возникает вторично и выступает как фактор, ограничивающий катехоламинемия различной структуры, основанной на данных, полученных в экспериментах. На основании высказываемого мнения, что гиперкатехоламинемия активирует секрецию инсулина опосредованно через возбуждение блуждающего нерва. При этом предполагается, что вовлечение блуждающего нерва в реакцию осуществляется через гипоталамические структуры, с которых возбуждение переключается на бульбарные центры парасимпатической нервной системы, и что раздражителями гипоталамических хеморецепторов являются катехоламины и повышенное содержание сахара в крови.

Этим опосредующим центральным механизмом влияния повышенного содержания в крови катехоламинов и глюкозы объясняется не только усиление секреции инсулина, но и увеличение β -клеток инсулярно-

го аппарата, а также последующее истощение их функции с одновременным развитием сахарного диабета в ответ на длительное введение животным больших доз адреналина. Роль повышенного содержания глюкозы в крови в механизмах возникновения диабета при гиперadreналиемии видна из результатов экспериментов с многократным введением животным больших количеств глюкозы. Так, введение крысам глюкозы из расчета 2 г на 100 г веса и кроликам из расчета 2,5 г на 100 г вызывало перенапряжение и последующие патологические изменения инсулярного аппарата поджелудочной железы, которые характерны для экспериментального диабета. Постоянными признаками такого диабета являлись гипергликемия, увеличение гликогена в печени и понижение инсулиноподобной активности сыворотки крови, уменьшение числа и размеров островков Лангерганса, величины и количества их β -клеток, а также ослабление интенсивности окраски специфической зернистости в этих клетках. Хронический стресс (многократная иммобилизация животных), который, как известно, сопровождается гиперadreналиемией, усиливает картину экспериментального диабета, возникающую в результате продолжительной нагрузки глюкозой (Гулямов, 1973).

Циркулирующие в крови катехоламины контактируют не только с гипоталамическими структурами, при помощи которых они приводят к повышению тонуса блуждающего нерва и секреции инсулина, но и с β -клетками островков Лангерганса. Несомненно, что эти прямые контакты не могут оставаться без последствий для жизнедеятельности инсулярных клеток, однако пока что остается открытым вопрос о характере этих последствий.

В соответствии с данными о том, что попадающие в кровь катехоламины выполняют функции дистантных переносчиков адаптационно-трофического влияния симпатической нервной системы, можно полагать, что эти вещества способны изменять лишь уровень чувствительности β -клеток к прямому действию специфического раздражителя — сахара крови. При этом чувствительность инсулярного комплекса, по-видимому, повышается. Это видно хотя бы из того, что одноразовое введение гексония или диколина тормозило повышение инсулиновой активности сыворотки крови, обычно наступающее через 1—2,5 ч после сахарной нагрузки (Држевецкая, 1962а, б; Држевецкая, Транквилилати, 1973), что объясняется понижением реактивности инсулярного аппарата в условиях временной вегетативной денервации ганглиолитическими препаратами и, по-видимому, ослабления отдачи в кровь катехоламинов.

В последнее время представлены данные, которые используют в качестве доказательств того, что катехоламины при прямом контакте с β -клетками поджелудочной железы могут изменять сами по себе не только чувствительность этих клеток к глюкозе, но и их функциональную активность и что этот эффект непосредственного действия катехоламинов противоположен эффекту окольного их влияния через адренореактивные структуры гипоталамуса и блуждающий нерв. Эти данные, а также факты, не согласующиеся с ними, сводятся к следующему. Несмотря на повышение содержания сахара в крови, 7-часовое внутривенное введение адреналина не увеличивало секреции инсулина, но она тотчас же усиливалась, как только прекращалось введение медиатора (Porte et al., 1966). Подобным же образом действовал и норадралин (Porte, Williams, 1966). Адреналин тормозил также секрецию инсулина, увеличенную под влиянием глюкагона и толбутамида, но не под влиянием аргинина (Merimee et al., 1965). Механизм

устранения гипогликемии под влиянием адреналина и норадреналина выражается не только в торможении секреции инсулина, но и в усилении гликогенолиза в печени (Loubatiers et al., 1967—1968).

В одном из исследований (Foltzer, Mialhe, 1972) у интактных крыс, находящихся под натрий-пентобарбиталовым наркозом, адреналин вызывал значительную гипергликемию при скорости инфузии 5 мг/мин/100 г веса тела и повышение концентрации инсулина в плазме крови при инфузии его со скоростью 10, 25 и 40 мг/мин/100 г. Однако отношение концентраций глюкозы и инсулина, которое характеризует стимуляцию секреции инсулина глюкозой, возрастало с увеличением концентрации адреналина и превышало контрольную величину при инфузии этого вещества со скоростью 10 мг/мин/100 г и более. Дигидроэрготамин (агент, блокирующий выделение катехоламинов из их депо в кровяное русло) предопределял резкое увеличение секреции инсулина в ответ на введение глюкозы. У адреналэктомированных крыс адреналин вызывал слабую гипергликемию и увеличивал отношение концентрации глюкозы и инсулина только при большой скорости инфузии его (10 мг/мин/100 г). Авторы полагают, что адреналин непосредственно тормозит выделение инсулина у крыс и может явиться регулятором секреции инсулина.

При введении павианам блокатора α -адренэргических рецепторов — фентоламина увеличение содержания инсулина в сыворотке крови наблюдалось только у животных с гипергликемией, причем степень увеличения содержания инсулина коррелировала с уровнем гликемии непосредственно после инъекции фентоламина и до нес. На этом основании делается вывод, что блокада α -адренэргических рецепторов не оказывает влияния на высвобождение инсулина при нормогликемии и что во время этой блокады секреция инсулина регулируется лишь соответствующими гликемическими стимулами (Cryer et al., 1971).

Блокаторы симпатических ганглиев и β -адренэргических рецепторов приводили у голодавших в течение 24 ч бабуинов к снижению содержания инсулина в плазме крови на 45 и 70% соответственно. Одновременно снижалось содержание в плазме крови свободных жирных кислот и глицерина. Внутривенное и внутриартериальное вливание глюкозы на фоне действия блокаторов ганглиев и β -адренэргических рецепторов не вызывало еще большего торможения липолиза, в то время как введение инсулина такой эффект вызывало (Goodner et al., 1973). По мнению авторов, симпатические стимулы и катехоламины способствуют липолизу при голодании и являются при этом главным фактором, определяющим базальный уровень секреции инсулина.

Голодание у хомячков приводило к снижению базальной секреции инсулина и секреции инсулина, стимулируемой глюкозой, ацетилхолином и толбутамидом. Ослабление секреции инсулина в поджелудочной железе хомячков при голодании частично предотвращалось введением резерпина, α -метилтирозина и параклорфенилаланина. Два последних препарата не влияли на секрецию инсулина у накормленных животных. На этом основании Фельдман и Лебовитц (Feldman, Lebovitz, 1973) приходят к заключению, что моноамины поджелудочной железы могут играть роль в снижении секреции инсулина при голодании. Вместе с тем в инкубируемой поджелудочной железе, взятой у голодавших и получавших резерпин хомячков, количество инсулина было таким же, как и в поджелудочной железе животных, у которых железа извлекалась до получения еды и после голодания, но без введения резерпина. Отсюда следует, что отсутствие моноаминов или уменьшение их содержания в поджелудочной железе не отражалось на

секреции инсулина, так же как не отражалось на ней и голодание (Feldman, Lebovitz, 1973).

Тормозящее действие катехоламинов на секрецию инсулина при прямом их контакте с β -клетками островков Лангерганса подтверждается в опытах *in vitro*. Добавление в жидкость, в которой инкубировались кусочки поджелудочной железы, симпатомиметических веществ приводило к торможению секреции инсулина (Malaise et al., 1967). Перфузия изолированной островковой ткани поджелудочной железы крыс адреналином, добавленным в перфузионную жидкость с высоким содержанием глюкозы (300 мг%), тормозила выделение инсулина в перфузат (Burr, Sharp, 1974). В этой же работе было показано, что в присутствии простагландина E_1 адреналин потенцирует выделение инсулина в перфузат под действием высоких концентраций глюкозы. Сам по себе простагландин E_1 несколько стимулировал выделение инсулина при базальной концентрации глюкозы (50 мг%), но тормозил вызванное глюкозой (300 мг%) выделение гормона поджелудочной железы.

В целостном организме внутривенное введение наркотизированным собакам простагландина E_1 снижало базальный уровень иммунореактивного инсулина. На фоне действия этого вещества повышение секреции инсулина под влиянием введения глюкозы достоверно было меньше, чем только при введении глюкозы. Фентоламин не предотвращал такого действия простагландина на секрецию инсулина при введении глюкозы. Не обнаружено корреляций между степенью уменьшения секреции инсулина и понижением артериального давления. Робертсон и сотр. (Robertson et al., 1974) делают вывод, что угнетающее действие простагландина E_1 на секрецию инсулина не опосредовано α -адренэргическими рецепторами.

Влияние серотонина на функцию островков Лангерганса. Угнетение секреции инсулина наблюдалось также под влиянием серотонина и дофамина (Quickel et al., 1971). Вместе с тем введение серотонина в дозе 4,3 мг в артерию поджелудочной железы наркотизированных собак вызывало резкое повышение концентрации инсулина в крови панкреатико-доуденальной вены. В противоположность этому введение 21,5 мг серотонина не изменяло секреции инсулина. Вливание здоровым людям натошак серотонина в дозе 0,5 мкг/кг/мин в течение часа не изменяло уровня глюкозы и инсулина в крови. Такая инфузия, однако, повышала секрецию инсулина после приема внутрь глюкозы. Результаты, полученные в опытах на собаках, дали основание авторам считать, что серотонин влияет на освобождение инсулина из поджелудочной железы, а результаты, полученные при наблюдениях на людях, позволили предположить, что энтерамин, освобождаемый в кишечнике, может усиливать секрецию инсулина, вызванную приемом глюкозы (Federspil et al., 1974).

Можно считать, что на основании имеющихся данных в настоящее время пока не представляется возможным составить определенное представление о характере непосредственного влияния катехоламинов и серотонина на секрецию инсулина.

α -Клетки островков Лангерганса. Известно, что в первый момент после введения животным инсулина происходит незначительное и кратковременное повышение содержания сахара в крови (Kimball, Miglin, 1923; Bürger, Kramer, 1928; Bürger, 1930). Такой первоначальный эффект действия инсулина объяснялся рефлекторным отделением в кровь глюкагона — второго гормона островков Лангерганса, который выраба-

тывается α -клетками (Bürger, Branat, 1935; Staub et al., 1953), хотя этот эффект мог быть связан с примесью глюкагона в препаратах инсулина.

Фернер (Ferner, 1954) считает, что α -клетки инсулярного аппарата иннервируются симпатическими нервами. Если это действительно так, то секреция глюкагона может явиться результатом изменения функционального состояния симпатико-адреналовой системы и повышения содержания катехоламинов в организме. Однако для такого вывода пока нет оснований, так как данные о характере прямого влияния симпатических волокон или циркулирующих в жидких средах организма катехоламинов на секрецию глюкагона отсутствуют. Вместе с тем установлено, что перфузия изолированной поджелудочной железы раствором, содержащим 40—50 мг% глюкозы, стимулирует секрецию глюкагона (Eser, 1951). Отсюда как будто бы следует, что специфическим раздражителем α -клеток поджелудочной железы является изменение концентрации сахара в крови. Результаты опытов, проведенных в условиях целостного организма на собаках (Unger et al., 1962) и в условиях анастомоза между веной поджелудочной железы одной собаки и бедренной веной другой собаки (Foa et al., 1952), подтверждают такой вывод.

АДЕНОГИПОФИЗ И ГИПОТАЛАМО-АДЕНОГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА

Общие замечания. Изложенные в предыдущих главах экспериментальные данные свидетельствуют о том, что циркулирующие в крови или же диффундирующие по межклеточным щелям медиаторы нервного возбуждения являются важным фактором регуляции специфической функции периферических желез внутренней секреции наряду с аденогипофизарными гормонами, кальцием, глюкозой и прямыми влияниями по эфферентным нервам эндокринных органов. Лишь в немногих исследованиях не было обнаружено изменений функционального и структурного состояния периферических эндокринных органов при увеличении или уменьшении содержания этих веществ в жидких средах организма.

Если исходить из того, что попадающие в кровь медиаторы изменяют специфический метаболизм периферических желез внутренней секреции сами по себе, то придется признать, что такой же способностью обладают и медиаторы, освобождающиеся в терминалях эфферентных нервов эндокринных органов. Однако такое признание в настоящее время было бы по меньшей мере преждевременным, так как для этого пока нет безупречных фактических оснований. Поэтому в современной эндокринологии до сих пор широко распространено мнение, что большинство периферических эндокринных органов лишено секреторной иннервации. И лишь мозговой слой надпочечников в этом отношении является исключением (Чебоксаров, 1910). Даже Б. В. Алешин (1971), считающий, что представленный им и его сотрудниками экспериментальный материал является достаточным, чтобы признать за собственными нервами щитовидной железы способность прямо оказывать влияние на конечные звенья биосинтеза тиреоидного гормона, в итоге приходит к заключению, что «трансгипофизарная гуморальная передача регулирующих влияний в условиях относительно нормального организма явно преобладает в контроле хотя бы щитовидной железы, гонад и коры надпочечника (за исключением ее минералокортикоидной функции), тогда как эффекты прямой нервной импульсации на этих периферических эндокринных органах малозаметны и начинают проявляться с достаточной отчетливостью только при некоторых патологических состояниях, а в эксперименте — при выключении и ослаблении действия соответствующего аденогипофизарного гормона»¹. Далее он добавляет: «Взаимодействие между нервными и гуморальными факторами в регуляции эндокринных функций проявляется, в частности, тем, что первые могут изменять реактивность реагирующего эффектора к действию вторых, и наоборот»¹. В таком контексте вывод автора может быть понят так, что эти два фактора регуляции не подменяют друг друга и что каждый из них своим предшествующим действием изменяет отношение эндокринной ткани к последующему действию другого.

Из приведенного следует, что если в отношении синаптического действия медиаторов на специфический метаболизм в железах внутрен-

¹ Алешин Б. В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. М., «Медицина», 1971. с. 388.

ней секреции проявляется столь сдержанная характеристика, то она должна быть выдержана в таком же духе и в отношении прямого внесинаптического их действия. Такое заключение представляется правомерным еще и в связи с тем фактом, что если выделяющиеся в терминалах вегетативных волокон медиаторы локализованы в своем действии, то поступление их в жидкие среды организма неизбежно расширяет круг органов и систем, одновременно реагирующих на изменение концентрации этих веществ и могущих в свою очередь оказать специфическое и поэтому более мощное влияние на функциональную активность периферических желез внутренней секреции, чем медиаторы при их прямом контакте с гормонопродуцирующими органами. В преобладающем большинстве отрицательные результаты исследований, в которых предпринимались попытки установить отношение медиаторов первого возбуждения к биосинтезу гормонов периферическими эндокринными органами, привели к предположению, что их действие опосредуется через аденогипофиз. Поскольку многочисленные данные привели к твердому убеждению, что функция парашитовидных желез и островкового аппарата поджелудочной железы не связана прямо с гормонопродуцирующей деятельностью аденогипофиза, это предположение отнесено лишь к щитовидной железе, гонадам и коре надпочечников (кроме ее минералокортикоидной функции), трансгипофизарный характер регуляции которых считается очевидным и не нуждающимся в дополнительных доказательствах.

На одном из этапов развития эндокринологии, когда сведения о гипоталамической регуляции различных, и в том числе вегетативно-эндокринной, сфер деятельности животного организма еще отличались неопределенностью и разрозненностью, результаты ряда, на первый взгляд, безупречных в методическом отношении экспериментов были приняты как доказательство способности медиаторов возбуждать самих по себе гормонопродуцирующую ткань в аденогипофизе.

Влияние медиаторов на функцию гипофизозависимых эндокринных органов в условиях их эксплантации. В качестве косвенных аргументов в пользу такого вывода приводились данные, согласно которым прямое попадание медиаторов с перфузатом к изолированным во всех отношениях надпочечникам, щитовидной железе и гонадам или добавление этих веществ в жидкость, в которой инкубировались эндокринные органы, оставались без последствий для конечных циклов их гормонопродуцирующей деятельности. Более обстоятельно такие эксперименты проведены на надпочечных железах. Так, в наблюдениях над изолированными надпочечниками собак, перфузировавшимися кровью от нормальных надпочечниками того же вида, не было обнаружено повышения скорости секреции гормонов коры надпочечников (Vogl, 1951a, b; Rosenfeld, 1955; Cushman et al., 1966).

Малоубедительными оказались результаты опытов, в которых предпринимались попытки доказать прямое влияние ацетилхолина на кору надпочечников. Опыты подобного рода на щитовидной железе (Алешин, Саренко, 1947) и гонадах малочисленны и свидетельствуют лишь о неспецифических эффектах прямого действия медиаторов на ткани этих органов (результаты таких опытов см. в приведенных выше главах).

В пользу мнения об опосредованном (через гипофиз) действии ацетилхолина говорит тот факт, что при введении этого медиатора в облитерированную сонную артерию эффект стимуляции коры надпочечников возрастал примерно в 10 раз (Рыженков, 1968).

Влияние медиаторов на функцию эндокринных желез после гипофизэктомии. Одним из прямых доказательств опосредованного через аденогипофиз действия медиаторов нервного возбуждения на периферические железы внутренней секреции считались одно время сведения о том, что у гипофизэктомированных животных стимулирующее влияния парентерально введенных адреналина, норадреналина, ацетилхолина, гистамина и других веществ подобного химического происхождения и физиологического действия на периферические эндокринные органы не проявляется. Такие данные в большом количестве представлены в отношении стимулирующего влияния катехоламинов на кору надпочечников (Long, Fry, 1945; Long, 1947; Vogt, 1947a, b; Gershberg et al., 1950; McDermott et al., 1950a, b; Pickford, Vogt, 1951; и др.). Так, Лонг и Фрай (Long, Fry, 1945) установили, что уменьшение количества холестерина и аскорбиновой кислоты в надпочечниках проявляется лишь у нормальных, а не у гипофизэктомированных животных.

Гипофизэктомия блокирует падение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках белых крыс, обычно наблюдающееся у животных с интактным гипофизом после введения им внутривентриально эзерина и других антихолинэстеразных препаратов, способствующих накоплению в организме эндогенного ацетилхолина (Поскаленко, 1960; Dordoni, Fortier, 1950). Такое действие гипофизэктомии на реакцию коры надпочечников при введении антихолинэстеразных веществ отмечено и в опытах на ненаркотизированных собаках (Suzuki et al., 1964; Otsuka, 1966). Введение Н-холиномиметика никотина уже через 10—20 мин вызывает падение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс, тогда как у гипофизэктомированных животных такой реакции на никотин не наблюдается (Рыженков, 1958).

Установлено, что и серотонин оказывает свое стимулирующее влияние на кору надпочечников через гипофиз. Это также доказывается в опытах на гипофизэктомированных животных, у которых серотонин или 5-окситриптофан не вызывали при парентеральном введении изменений различных показателей стероидогенеза, обычно возникающих у интактных животных под влиянием этих веществ (Науменко и др., 1972; Маслова, 1974; Moussatche, Alvares-Pereiro, 1957; Miyawaki et al., 1961; и др.).

Гипофизэктомия у кроликов предотвращала увеличение выведения с мочой свободных и связанных 17-ОКС под влиянием γ -аминомасляной надпочечников, наступающую у интактных животных после введения гистамина (Porter, 1953a, b, 1954; Martini, 1958; и др.).

И. А. Эскин (1941a, б, 1944), И. А. Эскин и Ф. Б. Шапиро (1946), постоянно наблюдая стимуляцию овуляции у лягушек после внутривентриального введения ацетилхолина, не обнаруживали такого эффекта действия медиатора у гипофизэктомированных животных, что позволило авторам сделать вывод об опосредованном влиянии этого вещества на процессы овуляции через гонадотропную функцию гипофиза. Показано, что пилокарпин и апоморфин способствовали образованию фолликулов и овуляции у самок животных (лягушки, белые крысы) только при наличии гипофиза, а в его отсутствие они не оказывали только при наличии какого влияния (Киршенблат, 1950; Willig, 1952).

Несколько иначе решается вопрос о значении трансгипофизарного механизма влияния медиаторов на функцию щитовидной железы. Не отрицая важности этого механизма в регуляции тиреоидной функции, М. Г. Амирагова (1963), Б. В. Алешин (1971) и Меландер (Melandeg, 1971) считают, что наряду с этим механизмом большое значение имеет

своей целью изучить характер влияния медиаторов на переднюю долю гипофиза. Было высказано мнение, что в переносе возбуждения на аденогипофиз участвуют по крайней мере два медиатора, которые включаются в реакцию с определенной последовательностью. При этом предполагается, что первым звеном механизма влияния гипоталамуса на гонадотропные функции гипофиза является освобождение холинэргического компонента, который стимулирует выход в медиальной эминенции адренэргического медиатора. Последний поступает по портальным сосудам в гипофиз и активирует его гонадотропную функцию. Этот взгляд не вызывал бы сомнений, если бы не тот факт, что при непосредственном контакте с паренхимой гипофиза *in vivo* ацетилхолин проявлял себя как активный стимулятор гонадотропной функции, тогда как прямое действие адреналина на гипофиз проявлялось слабо.

Введение ацетилхолина непосредственно в переднюю долю гипофиза в одном из исследований оставалось безрезультатным для ее тиреотропной функции (Sawyer et al., 1947, 1949 a—c). Возможно, что отсутствие реакции на ацетилхолин связано с тем, что он нейтрализуется холинэстеразой базофилов (Dumont, 1956a, b), которым приписывают функцию биосинтеза тиреотропина. Вместе с тем в другом исследовании ацетилхолин при прямом контакте с гипофизом приводил к уменьшению отдачи радиоактивного йода из щитовидной железы (Harrison, 1961), что можно расценивать как показатель ослабления тиреотропной функции нижнего мозгового придатка.

Четвертая группа фактов, которые приводились в ранних работах в качестве аргумента в пользу мнения об опосредованном через гипофиз действии медиаторов нервного возбуждения на периферические эндокринные органы, получена в опытах с трансплантацией аденогипофиза (в переднюю камеру глаза, под капсулу почки и в другие участки тела животных) и с введением медиаторов в область пересадки железы или иными парентеральными путями (Long, 1947, 1952; Cheng et al., 1949a, b; McDermott et al., 1950a, b; Schweizer, Long, 1950; Fortier, 1951a—c; Greer et al., 1953; Martini, Morgurgo, 1955; Martini, de Poli, 1956; Martini, 1958; Vogt, 1960; и др.). В ряде работ такого рода было показано, что введение адреналина и гистамина в переднюю камеру глаза вместе с гипофизом или подкожно вызывало повышение функциональной активности коры надпочечников, на что указывала развивающаяся эозинопения у крыс (Cheng et al., 1949a, b; McDermott et al., 1950a, b), морских свинок (Schweizer, Long, 1950) и мышей (Greer et al., 1953).

О роли аденогипофиза в механизмах влияния медиаторов на эндокринные железы. Результаты упомянутых четырех групп экспериментов послужили в свое время основанием для того, чтобы рассматривать аденогипофиз как единственно возможное или по меньшей мере основное звено в механизмах влияния циркулирующих в крови медиаторов на периферические железы внутренней секреции. После того как было обнаружено, что в гипоталамусе и в структурах гипоталамо-гипофизарного тракта содержатся большие количества катехоламинов, серотонина, ацетилхолина, гистамина, а также ферментные системы для синтеза и инактивации этих веществ и что содержание этих веществ подвергается изменению при стрессе, т. е. тогда, когда изменяется и функциональная активность аденогипофиза, было высказано предположение об участии в передаче специфических гипоталамических влияний на переднюю долю гипофиза в первую очередь обычных медиаторов

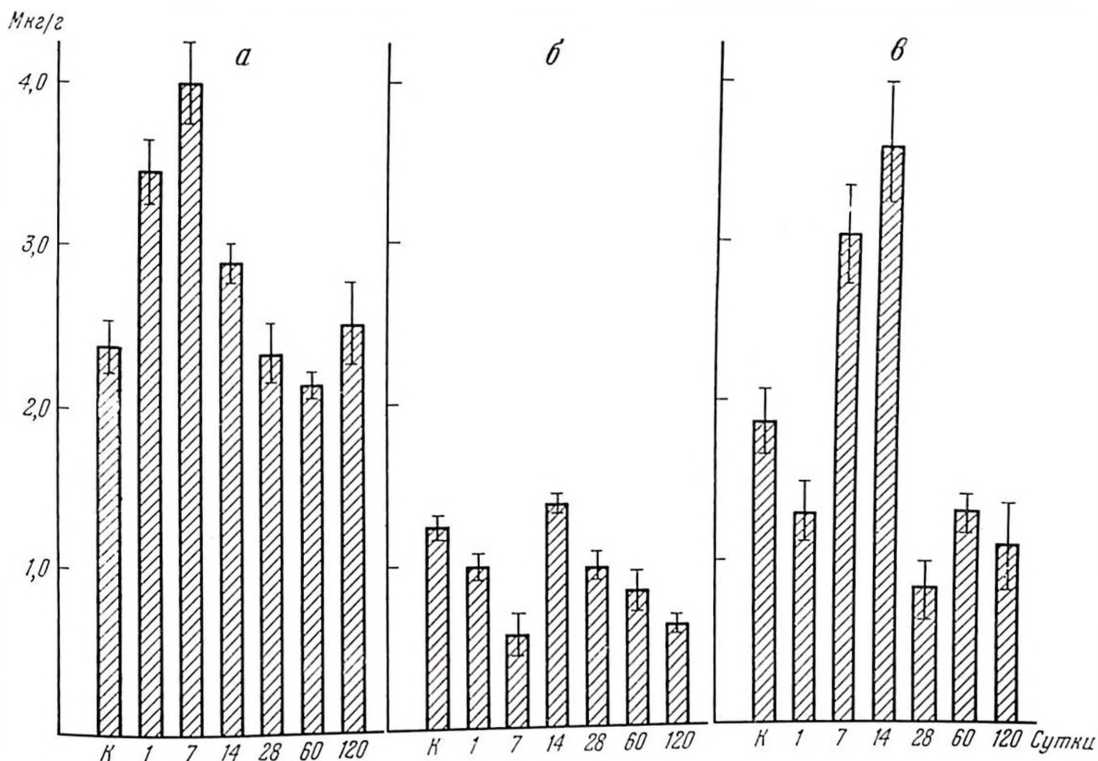


Рис. 45. Содержание ацетилхолина (в $\mu\text{г/г}$) в гипоталамусе (а), среднем и заднем мозгу (б) и надпочечниках (в) крыс в норме (К) и в различные сроки (1—120-е сутки) после повреждения седвального нерва (перерезка нерва и потравливание его центрального отрезка формалином) (Ажита, 1974)

нервного возбуждения¹. Имеющиеся сведения давали основание для того, чтобы назвать по меньшей мере два пути их поступления от гипоталамуса к гипофизу: порталную систему кровообращения и обихий круг кровообращения. Однако внимательное сопоставление результатов относящихся к рассматриваемому вопросу исследований выявило значительные несовпадения и ошибочность трактовок представленных данных, что поставило под сомнение безусловность сделанных на их основании выводов.

Отсутствие специфических реакций со стороны периферических желез внутренней секреции при непосредственных контактах с медиаторами вовсе не означает, что эти вещества в условиях целостного организма оказывают влияние на железы прямо через аденогипофиз. Факт, что после удаления аденогипофиза парентеральное введение жидкотных медиаторов остается в преобладающем большинстве случаев без последствий для секреторной функции коры надпочечников и гипоталамуса, считается безупречным доказательством того, что передняя доля гипофиза является обязательным участником механизма опосредованного влияния медиаторов на эти железы внутренней секреции. Однако этот факт не отвечает на вопрос о том, является ли аденогипофиз инициальным звеном в этих механизмах или же служит местом пере-

¹ Подробные сведения о распределении медиаторов нервного возбуждения в гипоталамусе и других структурах мозга представлены на рис. 45—49 и в табл. 1, 2, 10—14 Приложения.

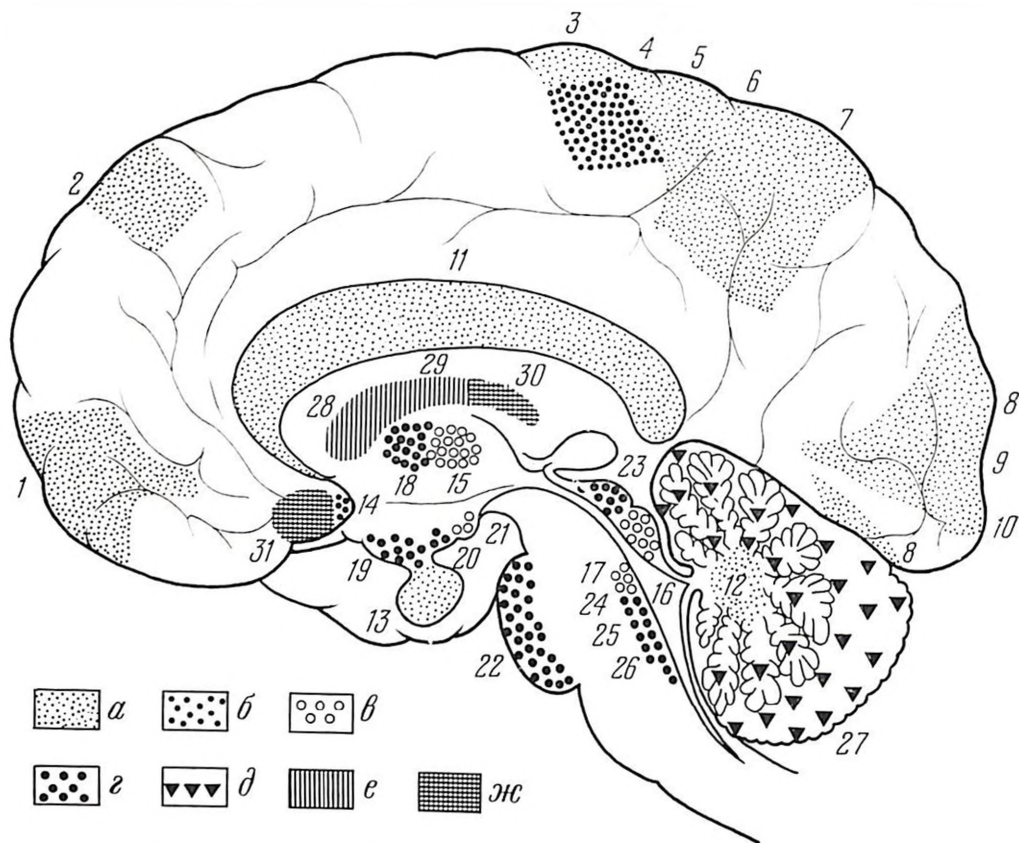


Рис. 46. Уровни ацетилхолинэстеразной активности в различных образованиях головного мозга человека (схема составлена по материалам различных авторов, ориг.)

- | | |
|--|--|
| 1 — участок № 10, моторная зона акта действия; | 21 — сосцевидные тельца; |
| 2 — участок № 8, поворот глаз, лабиринты; | 22 — ядра варолиева моста; |
| 3 — двигательный анализатор стопы и голени; | 23 — передние бугры четверохолмия; |
| 4, 5, 6, 7 — соответственно участки № 3, 1, 5 и 7, являющиеся центрами общих видов чувствительности; | 24 — дно ромбовидной ямки; |
| 8 — участок № 19, память счета; | 25 — trigonum hypoglossi; |
| 9 — участок № 18, оптическое внимание; | 26 — ala cinerea; |
| 10 — участок № 17, зрительная ассоциативная зона; | 27 — центральная доля, червячок и другие образования мозжечка; |
| 11 — мозолистое тело; | 28, 29, 30 — соответственно головная, средняя и хвостовая части хвостатого ядра; |
| 12 — белое вещество с ядрами мозжечка; | 31 — обонятельное поле коры |
| 13 — гипофиз; | Уровни активности (в мкМ, г/мин): |
| 14 — кора выше перекреста зрительного нерва; | а — 0,1—0,5; |
| 15 — средние ядра таламуса; | б — 0,5—1,0; |
| 16 — задние бугры четверохолмия; | в — 1,0—2,0; |
| 17 — callicula facialis; | г — 2,0—5,0; |
| 18 — передние ядра таламуса; | д — 5,0—10,0; |
| 19 — гипоталамус; | е — 10,0—20,0; |
| 20 — серый бугор; | ж — 20,0—50,0 |

ключения на периферические эндокринные органы стимулов, возникающих под влиянием медиаторов в других структурах головного мозга.

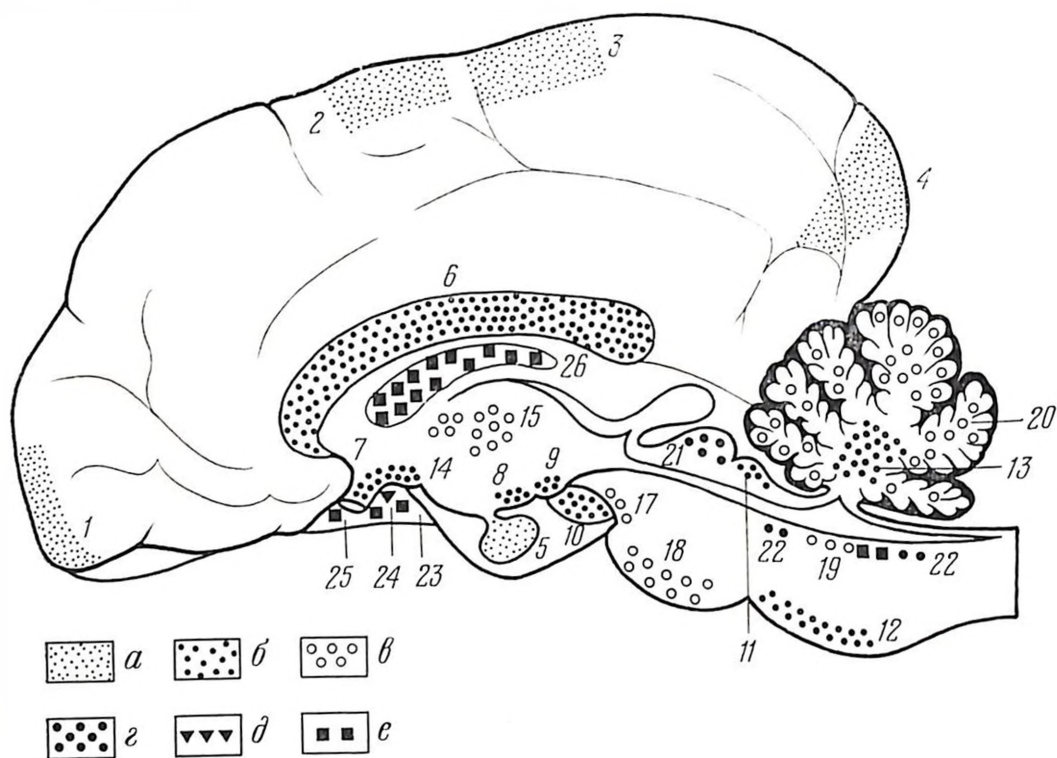
Не отвечают на этот основной вопрос и результаты опытов, в которых производилась аутоинтрансплантация аденогипофиза в камеру глаза или под капсулу почки с одновременным введением в эти места адреналина и гистамина, причиной чему является методическая погрешность этих экспериментов. Поскольку стимулирующим действием на трансплантат обладают и адреналин, и гистамин, большинство ав-

торов, анализируя подобные данные, приходят к выводу, что оно неспецифично и обусловлено высокими дозами используемых веществ, намного превышающими физиологические их концентрации в организме. Такие количества медиаторов могли приводить к проникновению их в кровь и к первоначальному действию на хеморецепторные зоны гипоталамуса. Эффекты действия таких доз едва ли допустимо рассматривать как физиологические, поскольку введение указанных веществ в таких количествах в инкубационную среду, в которой находились тканевые культуры аденогипофиза, или в раствор, используемый для перфузии изолированной передней доли гипофиза, вызывало тяжелые дегенеративные изменения в переживающих паренхиматозных клетках эксплантата железы (Guillemin, 1955).

В других исследованиях интраперитонеальное введение небольших доз адреналина, норадреналина, ацетилхолина, гистамина, серотонина, пиррессина и питоцина (препаратов, содержащих вазопрессин) вызывало падение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Однако при непосредственном введении этих веществ в тех же дозах в глаз вместе с трансплантатом передней доли гипофиза у гипофизэктомированных крыс только пиррессин оказывал действие, эффектом которого являлось значительное падение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках (Martini, Morpurgo, 1955; Martini, de Poli, 1956; Martini, 1958).

Подобные возражения могут вызвать и опыты с нанесением медиаторов на поверхность гипофиза и с введением их в паренхиму органа, поскольку в этих опытах действие медиаторов испытывалось в узком диапазоне их доз, в связи с чем нет уверенности в том, что с гипофизарными клетками контактировали физиологические дозы передатчиков первого возбуждения. Следует иметь в виду и то, что эффекты введенных в аденогипофиз медиаторов могут ограничиваться реакциями со стороны сосудов портальной и общей систем кровообращения, что может оказаться вполне достаточным, чтобы усилить приток к органу специфических гипоталамических раздражителей и отток от него уже готовых кринотропных гормонов (рис. 6, 12, 50). В связи с тем, что сказанным можно полагать, что и поступающие от гипоталамуса к гипофизу медиаторы играют роль регуляторов местного кровообращения, чем способствуют утилизации гипофизарной паренхимой специфических продуктов гипоталамуса и отдаче в кровь кринотропных гормонов. Имеются, однако, данные, которые ставят под сомнение возможность проникновения медиаторов из гипоталамуса в аденогипофиз. Так, показано, что меченый (по ^{14}C) гистамин, введенный в III желудочек или в супраоптическое и паравентрикулярное ядра гипоталамуса, не проникает в гипофиз, и следовательно не может служить переносчиком влияния на него подбугорья (Lippert, Waton, 1969).

Из приведенного выше материала обращает на себя внимание тот факт, что один и тот же медиатор при парентеральном введении может изменять секрецию всех известных гормонов аденогипофиза, а эффектом введения различных медиаторов могут явиться сдвиги в секреции одного и того же аденогипофизарного гормона. Если допустить, что все изменения функции передней доли гипофиза являются следствием прямого контакта ее с передатчиками нервного возбуждения, то возникает вопрос: при помощи каких механизмов достигается универсальный характер действия на гормонопоз в железе каждого вещества в отдельности и сходство в эффектах действия различных веществ? Ни в одной из цитируемых выше работ нельзя найти сколько-нибудь удовлетворительный ответ на этот вопрос.



По мере накопления фактов становилось все более очевидным, что ответить на него, исходя из представления о прямом действии медиаторов на специфические аденогипофизарные функции, не представляется возможным, поскольку такого механизма изменения секреторной активности аденогипофиза, по-видимому, не существует. Об этом свидетельствуют результаты исследований, в которых передняя доля гипофиза инкубировалась совместно с медиаторами нервного возбуждения.

Влияние медиаторов на функции аденогипофиза в условиях эксплантации. Прибавление к культуре ткани передней доли гипофиза, в которой АКТГ обнаруживается только в первые 4 дня культивирования, фрагментов коры мозга, селезенки и печени, а также адреналина, норадреналина, ацетилхолина, гистамина, серотонина, вазопрессина и окситоцина не приводило к появлению в инкубационной жидкости АКТГ. Внесение же в среду кусочков заднего гипоталамуса, срединного возвышения или задней доли гипофиза вызывало выработку АКТГ культивируемой тканью аденогипофиза (Guillemin, 1955; Guillemin et al., 1957; Guillemin, Schally, 1961a, в). Эти и другие данные привели к заключению, что перечисленные вещества не являются возбудителями секреции АКТГ и что медиацию специфического влияния гипоталамуса на клетки аденогипофиза, синтезирующие АКТГ, осуществляет образующаяся в подбугорье особое вещество белковой природы — кортикотропин-рилизинг-фактор.

Непосредственное соприкосновение с изолированной передней долей гипофиза *in vitro* норадреналина не оказывало действия на выделение ЛГ. Добавление адреналина к инкубационной среде хотя несколько и усиливало выделение ЛГ, но лишь в том случае, если в питательную жидкость вносились сравнительно большие количества гормона мозгового слоя надпочечников. В тех же условиях адреналин и норадрена-

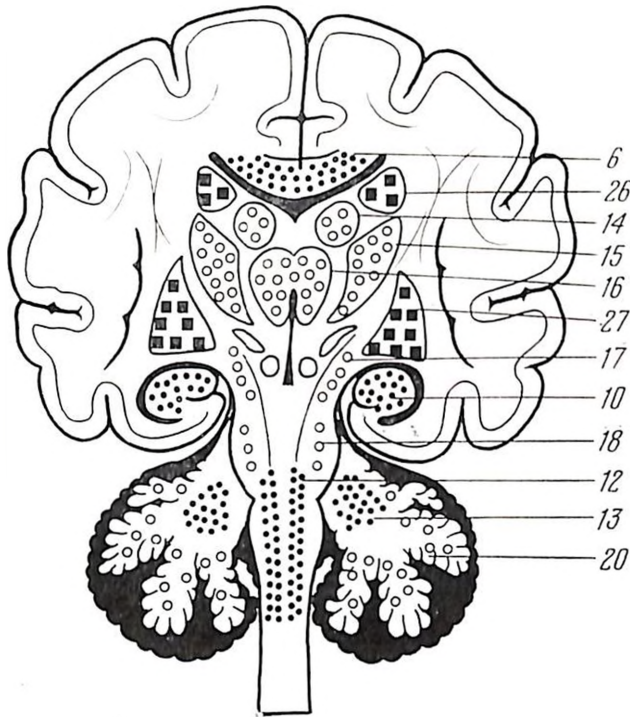


Рис. 47. Уровни ацетилхолинэстеразной активности в различных образованиях головного мозга собаки (схема составлена по материалам различных авторов, ориг.)

- 1 — лобный полюс;
 2 — двигательный анализатор;
 3 — кожночувствительный анализатор;
 4 — зрительный анализатор;
 5 — гипофиз;
 6 — мозолистое тело;
 7 — перекрест зрительного нерва;
 8 — серый бугор;
 9 — сосцевидные тельца;
 10 — аммонов рог;
 11 — задние бугры четверохолмия;
 12 — пирамидные пути;
 13 — белое вещество мозжечка с ядрами;
 14 — передние таламические ядра;
 15 — латеральные таламические ядра;
 16 — медиальные таламические ядра;
 17 — substantia nigra;
 18 — ядра варолиева моста;

- 19 — trigonum hypoglossi;
 20 — кора полушарий; мозжечка;
 21 — передние бугры четверохолмия;
 22 — дно ромбовидной ямки;
 23 — обонятельный треугольник;
 24 — кора выше обонятельного треугольника;
 25 — обонятельное поле (23—25 на схеме топографически смещены);
 26 — хвостатое тело;
 27 — nucleus lentiformis

Уровни активности (в мкМ/г/мин):

- a — 1,0—2,5;
 б — 2,5—5,0;
 в — 5,0—7,5;
 г — 7,5—10,0;
 д — 10,0—20,0;
 е — 20,0—40,0

лин увеличивали выделение ФСГ эксплантатом гипофиза, но дофамин и серотонин в этом отношении оставались без эффекта. Для отдачи ЛГ изолированной передней долей гипофиза добавление дофамина и серотонина к инкубационной среде оказалось столь же безрезультатным, как и добавление норадреналина (Kamberi, McCann, 1959).

В другой работе, проведенной *in vitro*, на гипофизах крыс самцов линии Спрейг — Доули, добавление в инкубационную среду дофамина в дозах от 0,1 до 2—8 мкг/мл и выше также не влияло на секрецию ФСГ и ЛГ (Quijada et al., 1973—1974). Инкубация передней доли гипофиза с тканью базальной части гипоталамуса, содержащей медиальную эминенцию и гипофизарную ножку, сопровождалась слабым усилением выделения ФСГ и ЛГ, что объясняется активирующим действием на аденогипофиз содержащихся в срединном возвышении ги-

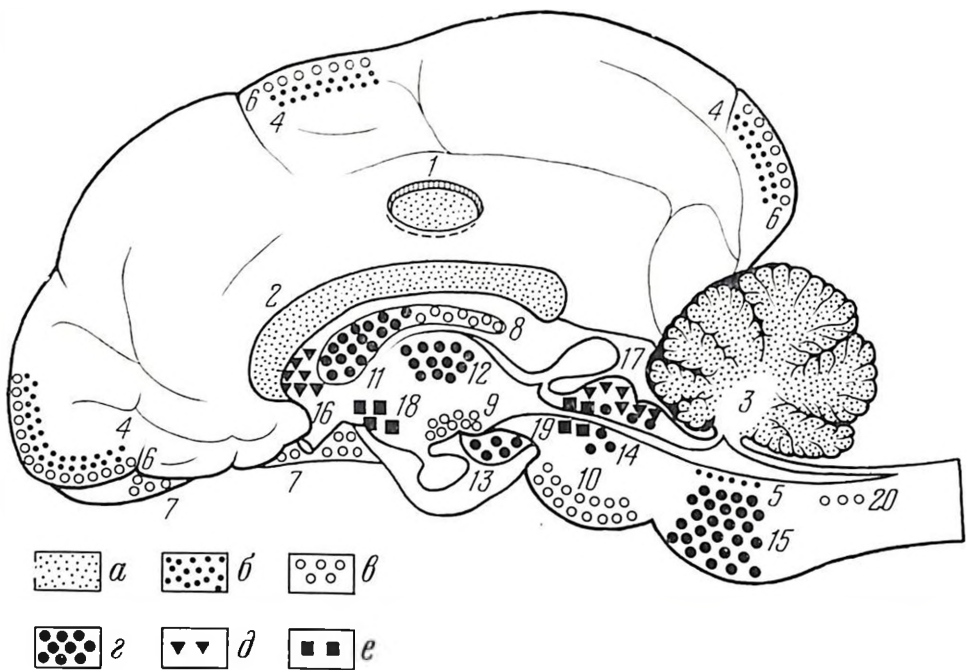


Рис. 48. Содержание серотонина в различных образованиях головного мозга собаки (ориг.)

- 1 — белое вещество мозга;
 2 — мозолистое тело;
 3 — мозжечок;
 4 — кора головного мозга;
 5 — дно IV желудочка;
 6 — серое вещество коры;
 7 — обонятельная доля;
 8 — задняя часть хвостатого тела;
 9 — задний гипоталамус;
 10 — варолев мост;
 11 — передняя часть хвостатого тела;
 12 — ядра таламуса;
 13 — гиппокамп;
 14 — средний мозг (?);

- 15 — продолговатый мозг;
 16 — септальная область;
 17 — четверохолмье;
 18 — передний гипоталамус;
 19 — центральное серое вещество;
 20 — area postrema

Содержание серотонина (в мкг/г свежей ткани):
 а — 0,01—0,10;
 б — 0,10—0,25;
 в — 0,25—0,50;
 г — 0,50—1,00;
 д — 1,00—1,50;
 е — 1,50—2,00

поталамических релизинг-факторов, активирующих лютеинизирующую и фолликулостимулирующую функцию гипофиза (Kamberi, McCann, 1959; Quijada et al., 1973—1974).

В опытах, в которых инкубация гипофизов крыс проводилась с лейцином — $4,5\text{-}^3\text{H}$, показано, что норадреналин в концентрации 10^{-6}M подавлял освобождение в среду пролактина, в который включалась радиоактивная метка, и вызывал накопление в железе этого гормона. Аналогичное действие оказывал метанефрин и другие метаболиты пирокатехинаминов были в этом отношении неактивны в концентрации 10^{-5}M . Резерпин и α -метилтирозин *in vivo* стимулировали освобождение меченого пролактина. *In vitro* резерпин и тирамин приводили к противоположному эффекту (MacLeod, 1969).

Квияда и сотр. (Quijada et al., 1973—1974) наблюдали резкое угнетение высвобождения пролактина гипофизами крыс-самцов линии Спрейг — Доули после добавления в инкубационную среду дофамина и норадреналина. Минимальная эффективная доза дофамина и норадреналина равна 0,1 мкг/мл. Угнетающий эффект повышался с дозой, достигая максимума при дозах 2—8 мкг/мл. Угнетающий эффект дофамина на

секрецию пролактина гипофизами *in vitro* полностью блокировался халоперидолом. При инкубации гипофиза с гипоталамусом секреция пролактина была угнетена, что могло быть связано с выделением гипоталамического пролактинингибирующего фактора. Норадреналин не влиял на освобождение этого фактора. Исходя из этого, Квиюда и сотр. (Quijada et al., 1973—1974) пришли к выводу, что дофамин и норадреналин усиливают угнетение секреции пролактина гипофизами *in vitro*.

Включение в соматотропин меченого лейцина и выделение гормона при добавлении в инкубационную среду норадреналина (10^{-6} М), адреналина, метанефрина и других метаболитов пирокатехинаминов, а также резерпина и α -метилтирозина не изменялись (MacLeod, 1969). В другой работе обнаружено, что дозы дофамина свыше 2—8 мкг/мл несколько снижали высвобождение гормона роста гипофизами крыс-самцов *in vitro*. Инкубация этих гипофизов с гипоталамусом приводила к небольшой стимуляции высвобождения гормона роста (Quijada et al., 1973—1974).

Добавление в гипофизарные гомогенаты адреналина, норадреналина, ацетилхолина, серотонина или пнтрессина не вызывало в них увеличения активности кислой фосфатазы; последняя изменяется параллельно секреции ТТГ (Schreiber et al., 1960a, b).

Аденогипофизотропная зона гипоталамуса. Результаты опытов, в которых инкубация аденогипофиза производилась при отдельном добавлении в питательную среду или передатчиков нервного возбуждения, или ткани различных участков подбугорья, а также данные ряда других экспериментов привели к выводу, что все разнообразие действия одного и того же медиатора на эндокринные функции гипофиза, так же как и сходство в эффектах действия различных медиаторов на эту железу, обеспечивается специфически организованным отделом мозга — гипоталамической областью. Этой ролью гипоталамус обязан наличию в нем клеточных популяций, особо чувствительных к сдвигам во внутренней среде организма, реагирующих на малейшие колебания в балансе гуморальных раздражителей и способных формировать в ответ на эти сдвиги целесообразные вегетативно-эндокринные реакции, в том числе и реакции аденогипофиза на изменения в обмене медиаторов нервного возбуждения. Эту интегративную функцию гипоталамус осуществляет во взаимодействии с лимбическими и ретикулярными системами головного мозга и при помощи находящейся в его распоряжении нейросекреторной системы, выделяющей высокоспецифичные вещества, каждое из которых действует избирательно на соответствующую гормонообразовательную функцию аденогипофиза (рис. 1, 2, 6, 11, 12).

Однако для того чтобы вывод об интегративной роли гипоталамуса в механизмах действия медиаторов на гормонопоэтическую функцию аденогипофиза стал общепринятым, понадобился разносторонний и глубокий экспериментальный анализ взаимоотношений между подбугорьем и передней долей нижнего мозгового придатка, а также характера и механизма действия медиаторов на аденогипофизотропную зону гипоталамуса.

Влияние медиаторов на функции аденогипофиза в условиях эксплантации его вместе с тканью гипоталамуса. Из многообразных по своей структуре экспериментов, относящихся к поставленному здесь вопросу, обращают на себя внимание прежде всего те, в которых аденогипофизарная ткань инкубировалась при одновременном добавлении в пита-

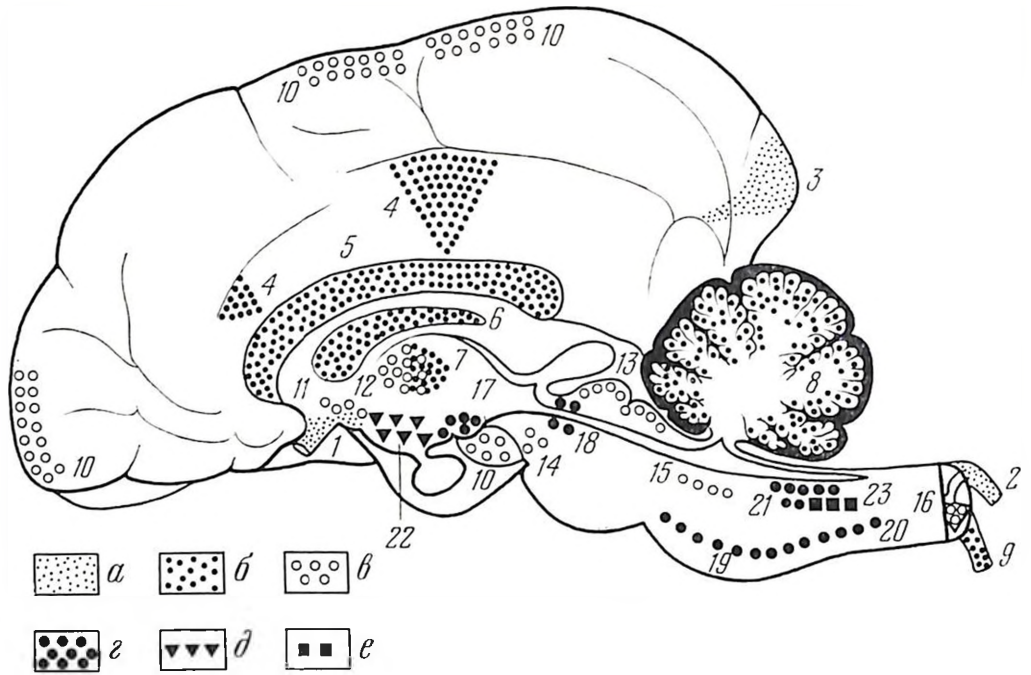


Рис.49. Содержание норадреналина в различных образованиях головного мозга собаки (ориг.)

- | | |
|---|---|
| 1 — зрительный нерв; | 18 — серый центральный слой; |
| 2 — задние корешки; | 19 — передняя часть ретикулярной формации продолговатого мозга; |
| 3 — зрительная область коры; | 20 — задняя часть ретикулярной формации продолговатого мозга; |
| 4 — поясная извилина; | 21 — область ядер X и XII черепномозговых нервов; |
| 5 — мозолистое тело; | 22 — гипоталамус без преоптической области и мамиллярных тел; |
| 6 — хвостатое ядро; | 23 — <i>area postrema</i> |
| 7 — латеральное таламическое ядро; | Содержание норадреналина (в мкг/г свежей ткани): |
| 8 — кора мозжечка; | а — 0,01—0,05; |
| 9 — передние корешки; | б — 0,05—0,10; |
| 10 — гиппокампальная, лобная, двигательная и чувствительная области коры; | в — 0,10—0,25; |
| 11 — преоптическая область гипоталамуса; | г — 0,25—0,50; |
| 12 — медиальное таламическое ядро; | д — 1,00—1,50; |
| 13 — верхние и нижние бугорки четверохолмия; | е — 1,50—2,00 |
| 14 — красное ядро; | |
| 15 — центральная часть дна IV желудочка; | |
| 16 — передние рога спинного мозга; | |
| 17 — мамиллярные тела; | |

тельную среду ткани гипоталамуса и медиатора. Эти опыты не являются самыми убедительными и методически безупречными в системе доказательств опосредованного действия медиаторов на аденогипофиз через гипоталамус. Тем не менее представляется целесообразным остановиться в первую очередь на результатах этих опытов, так как в такой структуре эксперимента создаются идеальные условия для изучения раздражителей, могущих оказать в условиях целостного организма маскирующее, нейтрализующее или модифицирующее влияние на интенсивность и характер эффекта основного, выбранного экспериментатором воздействия. Эти результаты являются выражением наиболее упрощенных отношений в изучаемой системе и поэтому могут послужить удобным отправным пунктом для теоретических построений.

Обнаружив повышенное содержание АКТГ в инкубационной жидкости при одновременной инкубации аденогипофиза крысы с тканью гипоталамуса, Сафран и сотр. (Saffran et al., 1955) наблюдали максимальное выделение гормона при добавлении в питательную среду адреналина и в особенности норадреналина. Ито (Itoh, 1957) наблюдал усиление секреции АКТГ аденогипофизом после добавления адреналина или норадреналина в среду, в которой находился и гомогенат гипоталамуса или нейрогипофиза.

Если переднюю долю гипофиза инкубировать с кусочком базальной части гипоталамуса, включающим в себя срединное возвышение и гипофизарную ножку, то наблюдается некоторое усиление выделения ЛГ. Добавление к среде, в которой происходила подобная совместная инкубация аденогипофиза с аденогипофизотропной зоной базального гипоталамуса, дофамина усиливало выделение эксплантатом не только ЛГ, но и ФСГ. Вместе с тем добавление норадреналина и серотонина не усиливало отдачи ЛГ в таких условиях (Kamberi, McCann, 1969), т. е. не оказывало влияния на продукцию и отдачу ЛГ-рилизинг-фактора базально-туберальной частью гипоталамуса.

В связи с результатами этих опытов можно предположить, что усиливающее *in vitro* действие адреналина и норадреналина на выделение АКТГ, а дофамина на выделение ЛГ и ФСГ в условиях совместной инкубации аденогипофиза с тканью гипоталамуса обусловлено тем, что эти медиаторы повышают восприимчивость аденогипофиза к действию рилизинг-факторов АКТГ и ЛГ. Однако непосредственные определения показали, что по крайней мере дофамин не потенцирует действия рилизинг-фактора ЛГ. По-видимому, действие дофамина сводится к возбуждению секреции или усилению отдачи гипоталамусом этого фактора, и следовательно точкой приложения действия дофамина нужно считать не аденогипофиз, а гипоталамус, в частности те его нейро-секреторные клетки, которые продуцируют рилизинг-фактор ЛГ. В другой работе, в которой проводилась инкубация гипофиза с гипоталамусом, добавление в среду дофамина не стимулировало освобождения ЛГ и ФСГ (Quijada et al., 1973—1974), хотя сама по себе ткань гипоталамуса несколько активировала выделение этих гормонов гипофизом.

При добавлении 20 мкг дофамина к инкубируемым с экстрактами гипоталамусов крысиным гипофизам количество АКТГ и ФСГ в среде не изменялось, но при добавлении 200 мкг дофамина в расчете на каждый гипофиз оно снижалось в 10 и 2 раза соответственно. Однако аналогичное снижение содержания АКТГ и ФСГ крыс наблюдалось и при инкубации этих гормонов с эквивалентным количеством дофамина в отсутствие гипофизарной ткани. Предварительная инкубация гипофизов с 200 мкг дофамина не влияла на секрецию АКТГ и ФСГ этими гипофизами при последующей их инкубации с экстрактами гипоталамусов крыс (van Loon, Kragt, 1970). Исходя из этого, авторы пришли к заключению, что дофамин не влияет непосредственно на освобождение упомянутых гормонов из гипофиза и не изменяет реакции гипофиза на гипоталамические экстракты, но инактивирует оба гормона химически. Однако авторы не обращают внимания на то, что дофамин может стимулировать выделение гипоталамусом факторов, ингибирующих продукцию и выделение гипофизом АКТГ и ФСГ. Квида и сотр. (Quijada et al., 1973—1974) обнаружили в опытах *in vitro*, что дофамин стимулирует высвобождение пролактин-ингибирующего фактора гипоталамусом крыс-самцов линии Спрейг — Доули, на что указывало уменьшение в инкубационной среде содержания лактотропного гормона.

В связи с этим представляют интерес следующие данные. Оварио-

эктомированным крысам в течение 10 мин вводили в боковой желудочек мозга дофамин в дозе 10 мкг. Во взятом через 10—15 мин после этого срединном возвышении гипоталамуса было обнаружено, что поверхностная зона нейронных и глиальных элементов контактирует с базальной мембраной и направлена к перикапиллярному пространству. Нервные окончания при этом занимали около 40% поверхностной зоны латерального отдела срединного возвышения. Сходная картина наблюдалась после введения в желудочек мозга буферного раствора. Однако после введения дофамина нейрогемальная контактная зона была полностью покрыта отростками глии и только небольшое количество (10,5%) нервных окончаний достигало базальной мембраны и так называемой «секреторной позиции». Было очевидно, что введение дофамина в мозговой желудочек влияет на распределение глиальных и нервных элементов в срединном возвышении. Это позволило Хёкфельту (Hökfelt, 1973) предположить, что дофамин изменяет секрецию реализующих и тормозящих факторов из нейросекреторных окончаний в воротную систему гипофиза.

Инкубация гипофизов крыс-самцов с гипоталамусом приводила к небольшой стимуляции высвобождения гормона роста. Она несколько усиливалась при добавлении в среду дофамина (Quijada et al., 1973—1974). В другой работе серотонин в концентрациях 4, 8 и 16 мкг/мл инкубационной среды в присутствии ткани гипоталамуса вызывал увеличение секреции СТГ тканью аденогипофиза. Норадреналин и дофамин не оказывали четких однонаправленных влияний на секрецию СТГ гипофизом в таких условиях. Ни один из упомянутых аминов не влиял на секрецию СТГ при инкубации аденогипофизов, когда гипоталамическая ткань в инкубационной среде отсутствовала (Мартыненко, Зрянов, 1975). Авторы приходят к выводу, что действие серотонина на секрецию СТГ крыс опосредуется через освобождение гипоталамического гормона, регулирующего секрецию СТГ.

Подобные данные являются одним из свидетельств того, что аденогипофиз и гипоталамус объединены в единую морфофункциональную систему и что влияние на аденогипофизарный гормонопоэз осуществляется не одним универсальным хемомедиаторным веществом, а несколькими продуктами, выделяющимися из гипоталамуса под влиянием обычных медиаторов нервного возбуждения.

Демонстративны в этом отношении результаты других исследований. Перфузия адреналином, норадреналином и дофамином передней доли гипофиза крыс, находящихся под пентобарбиталовым наркозом, не влияла на выделение пролактина в плазму крови. Введение же дофамина в III желудочек мозга в дозах 1,25—2,5 мкг приводило к быстрому снижению выделения пролактина, при этом наибольший эффект наблюдался через 90 мин. Более высокие дозы дофамина вызывали менее выраженное угнетение выделения пролактина. Введение в III желудочек адреналина и норадреналина оказывало аналогичное, но более слабое влияние лишь в дозе 100 мкг (Kamberi et al., 1972a, b).

Эти же исследователи на крысах линии Спрейг — Доули обнаружили, что перфузия передней доли гипофиза адреналином, норадреналином и дофамином не влияла на выделение фолликулостимулирующего гормона. Как и в предыдущей работе, введение дофамина в III желудочек мозга оказывало значительный эффект на гонадотропную функцию аденогипофиза. Уже через 10 мин в плазме крови наблюдалось четырехкратное повышение концентрации ФСГ, а через 60 мин она повышалась в 10 раз. Через 2 ч концентрация гормона в плазме нормализовалась. Такая динамика наблюдалась при введении 1,25—2,5 мкг дофамина.

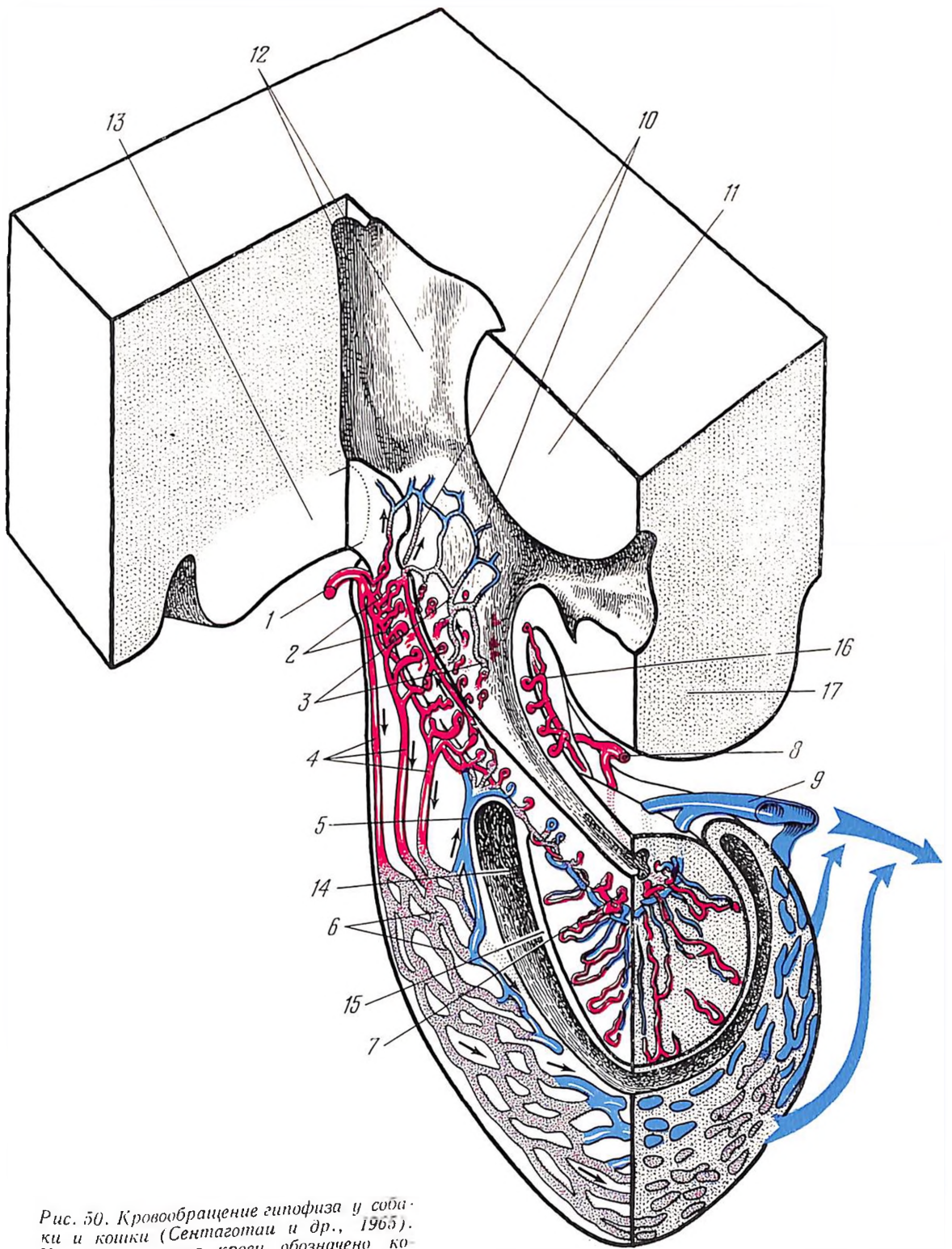


Рис. 50. Кровообращение гипофиза у собаки и кошки (Сентаготти и др., 1965).
Направление тока крови обозначено короткими стрелками

- 1 — верхняя гипофизарная артерия;
- 2 — капиллярные петли срединного возвышения;
- 3 — внутреннее тангенциальное сплетение срединного возвышения и стебля;
- 4 — порталные сосуды передней части гипофиза;
- 5 — вена в дорзальном отделе передней части гипофиза с направленным кровотока вверх;
- 6 — синусоиды передней части гипофиза;
- 7 — капиллярные петли задней доли гипофиза;
- 8 — задняя гипофизарная артерия;

- 9 — вены верхнего отдела задней доли гипофиза и переходной зоны;
- 10 — отток из капилляров в направлении субэпендимального сплетения III желудочка;
- 11 — медиальные таламические ядра;
- 12 — III желудочек;
- 13 — перекрест зрительных нервов;
- 14 — гипофизарная щель;
- 15 — промежуточная часть гипофиза;
- 16 — задний отдел туберальной части;
- 17 — мамиллярное тело

Увеличенные дозы этого вещества при его введении в III желудочек приводило к прогрессивному снижению эффекта. Внутрижелудочковое введение адреналина и норадреналина в дозах 2,5—5 мкг не влияло на выделение ФСГ в кровь, а в дозе 100 мкг усиливало его, хотя это изменение было значительно слабее, чем после введения дофамина (Kamberi et al., 1971a, b). Поскольку введенные в желудочки мозга медиаторы нервного возбуждения начинают действовать только после проникновения в окружающие нервные структуры и поскольку дофамин преодолевает барьер между жидкостью III желудочка и нервной тканью легко, а адреналин и норадреналин — трудно, можно полагать, что необходимость увеличения эффективной дозы последних вызвана этим их свойством.

Однократное введение дофамина или ДОФА в III желудочек мозга самцам белых крыс вызывало отчетливое повышение уровня тестостерона в периферической крови. Повышение уровня тестостерона наблюдалось также при введении апоморфина, вещества, специфически возбуждающего дофаминреактивные структуры (Обут, Серова, 1973).

Аденогипофизарные функции после перерезки ножки гипофиза. Тот факт, что экплантат и имплантат аденогипофиза реагируют выделением гормонов на добавление физиологических доз медиаторов только в присутствии ткани гипоталамуса, позволил предполагать, что нарушение анатомической целостности гипоталамо-аденогипофизарной системы на уровне ножки гипофиза должно явиться непреодолимым препятствием для осуществления реакции периферических желез внутренней секреции на действие передатчиков нервного возбуждения. В действительности же оказалось, что после перерезки гипофизарной ножки периферические эндокринные железы продолжают отвечать, хотя и резко ослабленной реакцией, на изменение концентрации в организме некоторых медиаторов. Эти факты в свое время расценивались как доказательство первичного действия медиаторов на аденогипофиз, что явилось, по-видимому, результатом недостаточного и неполного анализа всех имеющихся данных.

Известно, что после перерезки ножки гипофиза развиваются атрофия половых желез, нарушение эстрального цикла, атрофия надпочечников, атрофические изменения в тиреоидной ткани и уменьшение активности щитовидной железы (Westmann, Jacobsohn, 1938; Westmann et al., 1942; Baggett, Greer, 1951; Brown-Grant et al., 1957; Fortier et al., 1957; и др.). Поскольку перерезка гипофизарной ножки прерывает лишь ту связь аденогипофиза с организмом, которая осуществляется через гипоталамус, и не затрагивает других каналов связи, было признано, что гиподифункциональное состояние коры надпочечников, щитовидной железы и гонад является следствием дефицита возбуждения, непрерывно передающегося от всех органов и тканей к аденогипофизу посредством нейросекреторных продуктов гипоталамуса и дальше к периферическим эндокринным органам посредством гипофизарных гормонов. Основной причиной последствий перерезки гипофизарной ножки является прекращение кровоснабжения аденогипофиза по портальной системе кровеносных сосудов, по которым к железе поступают нейросекреторные продукты, возбуждающие аденогипофизарный гормонопоз (рис. 4, 6, 8, 12, 50, 51). Это доказывается результатами следующих экспериментов.

У крыс перерезка ножки гипофиза ведет к атрофическим изменениям в половых железах и временному расстройству эстрального цикла. Восстановление функции гонад, и следовательно гонадотропной функ-

ции передней доли гипофиза, совпадает с регенерацией порталных сосудов. Если же после перерезки ножки гипофиза между ее центральным и периферическим отрезками вставить полиэтиленовую или вощеную пластинку (рис. 51), препятствующую регенерации порталных сосудов, то восстановления гонадотропной функции передней доли не наступает (Harris, 1950, 1960; Donovan, Harris, 1954). Известно, что у уток порталные сосуды проходят на некотором расстоянии от нервных элементов ножки гипофиза, что дает возможность перерезать отдельно порталные сосуды, не затрагивая нервных элементов, и наоборот. Воспользовавшись такой возможностью, Бено и Ассенмахер (Benoit, Assenmacher, 1953, 1960) в опытах на этих животных перерезали нервы ножки и порталные сосуды и установили, что эффект раздражения срединного возвышения гипоталамуса, состоящий в гиперсекреции гонадотропинов у интактных уток, сохраняется и после перерезки нервов ножки, но исчезает в случае перерезки порталных сосудов.

Приводя к перечисленным выше изменениям структуры и функции гонад, коры надпочечников и щитовидной железы, перерезка ножки гипофиза блокирует реакцию этих желез на одни виды чрезвычайных воздействий на организм, но не препятствует ее осуществлению на другие виды воздействий. Так, у морских свинок перерезка ножки гипофиза, подтвержденная морфологическим контролем, не исключала секреции АКТГ при действии на организм холода, о чем свидетельствовали соответствующие изменения содержания в надпочечниках холестерина (Tang, Patton, 1951). У кроликов после этой операции отсутствовало усиление секреции АКТГ при иммобилизации, но введение адреналина и операционная травма вызывали лимфопению и понижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках (Fortier et al., 1957). В ряде других исследований также показано, что реакция корковой части надпочечников на введение адреналина и гистамина и различные воздействия, которые сопровождаются активацией симпатико-адреналовой системы (холод, травма, введение инсулина), осуществляются и после перерезки стебля гипофиза (Cheng et al., 1949a; Hume, Wittenstein, 1950). По мнению некоторых авторов (Cheng et al., 1949b; Fortier, Selye, 1949; Tang, Patton, 1951), для реакции аденогипофиза на напряжения организма несущественно не только наличие интактной ножки гипофиза, но и его порталной системы кровообращения. Эти авторы считают, что при перерезанном стебле гипофиза может осуществляться секреция не только адренокортикотропного, но и соматотропного и гонадотропных гормонов.

У крыс, как у самцов, так и у самок, после перерезки ножки гипофиза не исчезала реакция щитовидной железы в ответ на холод и введение пропиурацила (Barrnett, Greer, 1951; Greer, Barrnett, 1951). Вместе с тем у морских свинок охлаждение, которое расценивается как классическое условие для возбуждения симпатико-адреналовой системы, не оказывало обычного стимулирующего влияния на высоту эпителиальных клеток щитовидной железы после перерезки гипофизарного стебля (Uotila, 1939a—с, 1940a—с; Sturm, 1958). У кроликов перерезка ножки гипофиза (с применением пластинки, мешающей регенерации порталных сосудов) приводила к уменьшению активности щитовидной железы (по поглощению радиоактивного йода) и препятствовала торможению ее активности, наблюдавшемуся у интактных животных при эмоциональном стрессе (Brown-Grant et al., 1957).

В. Г. Баранов и Е. Н. Сперанская (1953) не обнаружили атрофических изменений в щитовидной железе собаки после перерезки ножки гипофиза, несмотря на одновременное удаление звездчатых и верхних

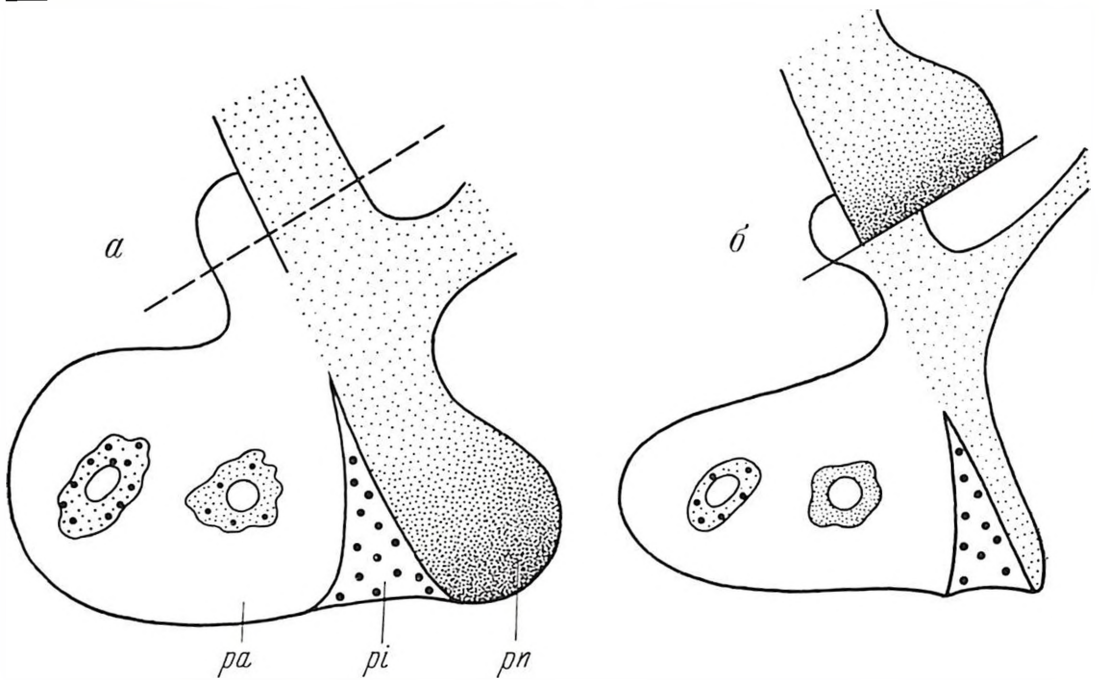
шейных симпатических узлов с обеих сторон, что, как известно, вносит значительные изменения в местный и общий обмен катехоламинов и ацетилхолина. Указанные воздействия не препятствовали выделению тиреотропина и развитию гиперпластических изменений в щитовидной железе после продолжительного введения 6-метилтиоурацила.

Как уже отмечалось, факты, свидетельствующие о сохранении во многих случаях способности аденогипофиза реагировать на повышение концентрации в крови медиаторов усилением секреторной функции, несмотря на полное анатомическое нарушение связи между ним и гипоталамусом, неоднократно приводились в качестве доказательства прямого влияния передатчиков нервного возбуждения на аденогипофизарный гормонопоэз. Однако такой способ влияния медиаторов на специфические функции аденогипофиза, согласно приведенным выше данным, в нормальных условиях, по-видимому, маловероятен. Между тем, можно полагать, что наряду с ножкой гипофиза существуют другие пути доставки к аденогипофизу нейросекреторных продуктов, биосинтез которых может изменяться под влиянием сдвигов в содержании медиаторов в организме. На возможность существования таких парапортальных путей косвенно указывают данные, согласно которым пересаженный в переднюю камеру глаза или под капсулу почки гипофиз частично сохраняет способность секретировать АКТГ и ТТГ и отвечать усилением секреции этих гормонов на парентеральное введение адреналина, норадреналина, ацетилхолина, гистамина, серотонина, пиррессина и питоцина.

Поиски таких путей привели к предположению, что портальные сосуды не являются единственным источником кровоснабжения передней доли гипофиза, что как будто бы подтверждается рядом фактов. Перерезка ножки гипофиза у крыс, овец и коз с применением мер, препятствующих регенерации портальных сосудов, приводит к обширному инфаркту передней доли гипофиза, за исключением прилегающей к капсуле по периферии узкой полоски ткани, питание которой не нарушалось при этой перерезке. Несмотря на отсутствие регенерации портальных сосудов, уже в первые дни после перерезки ножки от сохранившейся полоски питательной ткани начинается регенерация передней доли гипофиза (рис. 51). Через несколько недель происходит почти полная регенерация аденогипофиза, за исключением небольшого участка в середине, которой заполнен соединительнотканым рубцом. Предполагается, что остающаяся нормальной по периферии часть передней доли гипофиза, возможно, имеет сосудистую связь с задней долей (Daniel, Prichard, 1956, 1958).

Д. А. Жданов и сотр. (1961) описывают анастомозы между сосудами нейро- и аденогипофиза, допуская функциональное значение этой связи. У кролика передняя доля гипофиза, помимо портальных сосудов, получает еще дополнительное кровоснабжение через артериальную веточку от внутренней сонной артерии, идущую к органу ниже диафрагмы турецкого седла и остающуюся нетронутой при перерезке гипофизарной ножки.

Совпадающие результаты перерезки стебля гипофиза у различных животных, по мнению А. В. Тонких (1968), свидетельствуют о том, что следующие за этой операцией изменения функции органа обусловлены выпадением влияния со стороны гипоталамуса и что портальные сосуды служат тем основным путем, по которому нейросекреторные продукты передаются передней доле гипофиза. Вместе с тем частичная сохранность адренокортикотропной и тиреотропной функций в этих условиях у кроликов и у других экспериментальных животных



даст основание допустить, что стимуляторы аденогипофизарного гормонореза могут передаваться частично и через общую систему кровообращения.

А. Л. Поленов (1968) высказывает мнение, что гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система осуществляет регуляцию функций периферических эндокринных желез двумя путями: косвенно — путем поступления нейрогормонов (рилизинг-факторов) в портальную систему гипофиза, т. е. трансаденогипофизарно, и прямо — путем поступления нейрогипофизарных гормонов в общую циркуляцию, т. е. парааденогипофизарно (рис. 5). Если аденогипофиз действительно получает кровоснабжение не только через портальную систему, то, надо полагать, и к нему нейрогормоны могут поступать через общий круг кровообращения в нормальных и стрессорных условиях. Видимо, в этом и заключается причина неполного выключения тиреотропной и адренокортикотропной функций гипофиза после перерезки его ножки или аутотрансплантации и сходства изменений в том и в другом случае. Авторы, отметившие отсутствие у пересаженного гипофиза секреции гонадотропных гормонов и сохранность некоторого уровня активности щитовидной железы и коры надпочечников, также склонялись к объяснению этой остаточной активности передачей нейросекреторных продуктов гипоталамуса через общую систему кровообращения и действием их непосредственно на клетки передней доли гипофиза.

Поскольку заключение о некоторой сохранности аденогипофизарных функций в опытах с перерезкой ножки гипофиза и его пересадкой делалось не на основании прямых исследований этих функций, а на основании результатов определения функциональной активности щитовидной железы и коры надпочечников, А. В. Тонких (1968) не исключает возможности прямых висгипофизарных путей передачи гипоталамических нейросекреторных продуктов к этим железам (рис. 5, 20), что и обеспечивает остающуюся после гипофизэктомии, перерезки ножки гипофиза и его пересадки какую-то степень активности тиреоидной и ши-

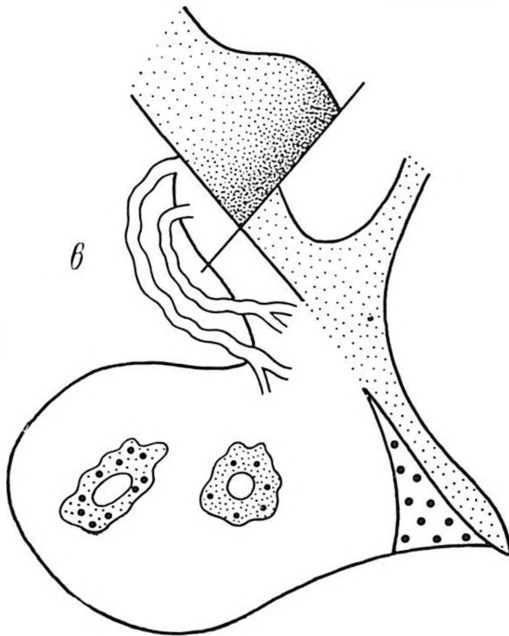


Рис. 51. Изменения в долях гипофиза в условиях перерезки гипофизарного стебля и наличия пластинки в области разреза; преобразование проксимальной части нейрогипофиза в структуру, подобную задней доле гипофиза (Войткевич, 1967)

а — в момент перерезки;
 б — после нее;
 в — после регенерации портальных сосудов;
 ра — передняя доля;
 пи — промежуточная доля;
 рп — задняя доля гипофиза

терреналовой тканей. Такой взгляд разделяется и другими исследователями (Генес, 1955; Войткевич, 1967; Поленов, 1968). Основанием для такого предположения являются и данные о том, что некоторые нейrogормоны (нативные и синтетические препараты) способны вызывать секрецию кортикостероидов, действуя прямо на кору надпочечников (Эскин, Скебельская, 1960; Hume, Nelson, 1955a, b; Royce, Sayers, 1958a; Hilton et al., 1959).

Для аденогипофиза такой путь доставки нейросекреторного материала является, по-видимому, в обычных условиях несущественным, о чем убедительно свидетельствуют результаты следующего эксперимента. Пересадка гипофиза крысы в почку сопровождается, как обычно, выпадением гонадотропной и ослаблением тиреотропной и аденокортикотропной функций органа. Если же через 3—4 нед этот трансплантат пересаживали из почки в срединное возвышение, то происходило восстановление функции передней доли гипофиза, чему предшествовала регенерация портальных сосудов. После пересадки трансплантата из почки в височную область восстановления функции аденогипофиза не наблюдалось (Nikitovich-Winer, Everett, 1958). В связи с этими данными обращает на себя внимание тот факт, что кровь портальных сосудов обладает способностью вызывать секрецию гормонов аденогипофиза, в то время как кровь, взятая из сонной артерии или из других сосудов, таких свойств не проявляет (Porter, Jones, 1956; Porter, Rumsfeld, 1956).

Влияние раздражения и разрушения участков гипоталамуса на функции аденогипофиза и периферических эндокринных желез. Результаты опытов с перерезкой ножки гипофиза, доказывающие опосредованное через гипоталамус действие медиаторов на аденогипофиз, преемственно дополняются данными исследований, в которых изменение содержания в жидких средах организма медиаторов (экзогенного или эндогенного происхождения) происходило на фоне разрушения или функциональной

блокады различных участков гипоталамической области. Такой подход дает более убедительный материал, так как эффект пересечения стебля гипофиза может объясняться в значительной степени нарушением гипофизарной циркуляции, т. е. аноксией, которую трудно дифференцировать от более специфических последствий.

Раздражение задней части серого бугра приводит к усилению секреции АКТГ, о чем свидетельствует развивающаяся эозинопения. После разрушения этой части гипоталамуса ни введение адреналина и гистамина, ни операционная травма и введение формалина, обычно усиливающие секрецию АКТГ у интактных животных, оказываются не в состоянии вызвать такую реакцию (Porter, 1953a, b, 1954). Разрушение срединного возвышения у крыс предотвращает уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках, и следовательно усиление секреции АКТГ при стрессе и введении животным адреналина (McCann, 1953). Поскольку в подобных экспериментах возможность прямого контакта адреналина с аденогипофизом не исключалась, приведенные данные свидетельствуют не только об обязательном участии гипоталамуса в механизмах действия адреналина на переднюю долю гипофиза, но и лишь о трофическом влиянии на нее этого вещества.

Блокирование или резкое снижение реакции гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс и введение животным медиаторов в результате электролитического разрушения срединного возвышения и соседних участков среднего гипоталамуса (серого бугра) отмечены и в других исследованиях (Hume, Nelson, 1955a, b; Bouman et al., 1957; Daily, Ganong, 1958; Hume, 1958; Hume, Egdahl, 1959; McCann, Haberland, 1960; Krieger, Wagman, 1961; Way et al., 1962; и др.). В работе Старка (Stark, 1972) после частичного удаления гипоталамуса хирургический стресс и введение формальдегида (2,5 мг/100 г) не вызывали обычного повышения концентрации кортикостерона в крови крыс. Однако большая доза формальдегида, так же как и эндотоксин, вызывала эффект, хотя и менее выраженный, чем в норме. Дексаметазон приводил к еще большему ослаблению эффекта на эти раздражители. Действие же эндотоксина сохранялось и в случае, если после удаления гипоталамуса разрушалась ножка гипофиза. В связи с этим автор высказывает предположение, что некоторые стрессоры могут действовать прямо на гипофиз.

Изменение реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, так же как и ее активности, после разрушения срединного возвышения развивается стадийно. Через 48 ч ее реакция на стресс блокирована, хотя содержание АКТГ в гипофизе может не меняться, тогда как через 3 нед и более наряду с блокированием функции коры надпочечников на стресс отмечается снижение в гипофизе содержания АКТГ на 50% (McCann, Haberland, 1960). Обращают на себя внимание данные, согласно которым надпочечники животных с разрушенным срединным возвышением, будучи выделенными из организма после стресса, синтезируют *in vitro* значительно меньше кортикостероидов, чем надпочечники животных с интактной медиальной эминенцией (de Wied, 1961a, b).

Локальное повреждение отдельных ядер среднего гипоталамуса, при котором возможность нарушения гипофизарного портального кровообращения, и следовательно возникновения атрофических изменений в аденогипофизе, резко снижается, приводило к аналогичным последствиям. Так, разрушение вентро- и дорзомедиальных ядерных групп предотвращало развитие геморрагических некрозов в коре надпочечников, обычно развивающихся у контрольных животных через 20 ч после вве-

денция им дифтерийного токсина (Schmid et al., 1957). В других опытах разрушение тех же ядер блокировало экскрецию 17-ОКС почками морских свинок после введения им дифтерийного токсина (Tonutti, 1961) и лимфопеническую реакцию у кроликов на введение им формалина (Ahren, 1962).

Опыты с разрушением заднего отдела гипоталамуса, согласно данным ряда исследователей, свидетельствуют о его важной роли в механизмах опосредованного действия медиаторов нервного возбуждения на аденогипофиз. Еще де Гроот и Гаррис (de Groot, Haggis, 1950) установили, что разрушение мамиллярных тел, так же как и серого бугра, предотвращает развитие лимфопенической реакции на стресс. К такому же выводу пришли в дальнейшем и другие исследователи, использовавшие в своих экспериментах различные критерии оценки реакции гипофиза и надпочечников на стрессовые раздражители у животных при повреждении задней части подбугорья. Разрушение заднего гипоталамуса, особенно его каудальной части, угнетало или блокировало реакцию гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс и введение адреналина и гистамина у кошек (Porter, 1953b), кроликов (Haggis, 1955a—c) и обезьян (Porter, 1954). Двустороннее разрушение задней и верхнезадней частей мамиллярных тел у кроликов полностью блокировало лимфопеническую реакцию на введение животным формалина. Повреждение же передней части мамиллярных тел и премамиллярной области не предотвращало развития лимфопении на тот же раздражитель (Ahren, 1962). Вместе с тем в других исследованиях на крысах (McCann, 1953; Bouman et al., 1957) и собаках (Hume, 1958) разрушение мамиллярных тел не изменяло реакции гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс.

Спустя месяц после электрокоагуляции передней части срединного возвышения и участка переднего гипоталамуса сразу же за зрительным перекрестом воздействия стрессорами, судя по изменению содержания эозинофилов, АКТГ и кортикостероидов в крови, не вызывали стимуляции коры надпочечников собак, что обычно наблюдается у животных с интактным гипоталамусом (Hume, 1949, 1953, 1958; Hume, Wittenstein, 1950; Hume, Nelson, 1955a, b; Hume, Jackson, 1959). Так, Хьюм (Hume, 1949) в первой своей работе показал, что повреждение передней части подбугорья полностью предупреждает появление эозинопении при подкожном введении 1 мг адреналина, но такие животные нормально реагируют на введение АКТГ. Ослабление функции и снижение реактивности гипофизарно-надпочечниковой системы после электрокоагуляции переднего гипоталамуса обнаружены в опытах на крысах (Bouman et al., 1957; Porter, 1963) и кроликах (Ahren, 1962). Считается, что это в первую очередь относится к тем случаям, когда разрушению подвергаются участок, расположенный сразу же позади перекреста зрительных нервов (Brodish, Long, 1962), или область между ножками свода на уровне паравентрикулярных ядер (Moll et al., 1961). Разрушение суправентрикулярных ядер у крыс (McCann, 1953), кошек оптических и паравентрикулярных ядер у крыс (Laquer et al., 1955) и обезьян (Porter, 1954) не изменяло обычной реакции на стресс.

Показано, что динитрофенол у нормальных крыс угнетает активность щитовидной железы, но у животных с поврежденным передним гипоталамусом не влияет на нее. Однако этот же тип повреждения не угнетает влияния экзогенного тироксина, на основании чего делается вывод, что тироксин действует первично на гипофиз, а динитрофенол оказывает свое влияние на щитовидную железу через гипоталамус (Reichlin, 1960a, b). Уотила (Uotila, 1940a—c) впервые сообщил о том, что при переох-

лаждении гипоталамус усиливает тиреотропную активность передней доли гипофиза. После пересадки гипофиза в какое-либо место вне турского седла реакции на холод не наблюдалось (Euler, Holmgren, 1956a; Knigge, Biermann, 1958).

Если адаптированных к теплу ($+25^{\circ}$) крыс поместить в условия низкой температуры ($+5^{\circ}$) на 12—52 дня, то наступают ускорение выделения радиоактивного йода и гистологические признаки активации щитовидной железы. У животных с двусторонним повреждением переднего гипоталамуса кривая выделения радиоактивного йода и гистология щитовидной железы при температуре $+25^{\circ}$ существенно не были изменены по сравнению с контролем. Не ускорялось выделение радиоактивного йода и отсутствовали гистологические признаки активации щитовидной железы и после помещения таких животных в условия с температурой $+5^{\circ}$ (D'Angelo, 1960). Этим подчеркивается значение целостного гипоталамуса для активации системы гипофиз — щитовидная железа в условиях хронического переохлаждения, которое сопровождается повышением тонуса симпатико-адреналовой системы.

В аналогичных опытах другими исследователями (Beugen, Werff ten Bosch, v. d., 1960) были получены иные результаты: понижение скорости выделения радиоактивного йода у животных с поврежденным гипоталамусом и при температуре $+22^{\circ}$, и при температуре $+4^{\circ}$. В другой работе эти авторы (Beugen, Werff ten Bosch, v. d., 1961), исследуя механизм небольшого повышения активности щитовидной железы при низких температурах, пришли к выводу, что повреждение переднего гипоталамуса само по себе повышает биологический срок полураспада радиоактивного йода в щитовидной железе в 2 раза по сравнению с контролем, тогда как низкая температура ($+4^{\circ}$) понижает этот срок у интактных животных вдвое против исходного. Суммируясь и уравновешиваясь друг с другом, эффекты повреждения и охлаждения дают биологический срок полураспада радиоактивного йода 7 дней, т. е. приблизительно такой же, как у интактных животных при нормальной температуре внешней среды.

При анализе данных подобного рода экспериментов важно учитывать временной фактор, без чего возможна разноречивость в результатах исследований. Так, у крыс с разрушениями в гипоталамусе данные, полученные через час после стресса, свидетельствуют об отсутствии реакции гипофизарно-надпочечниковой системы, спустя же 4 ч отмечается увеличение содержания кортикостерона в крови до уровня, наблюдавшегося обычно после стрессорных воздействий у животных с интактным мозгом (Brodish, 1964a).

Изложенные выше факты свидетельствуют о том, что, по существу, многие части гипоталамуса содержат структуры, способные опосредовать влияние на систему гипофиз—периферические железы внутренней секреции изменений концентрации медиаторов в жидких средах организма, возникающих в результате воздействий стресс-факторов или в результате введения этих веществ извне.

Разрушение любой из перечисленных, четко идентифицированных в морфофункциональном отношении структур гипоталамуса прерывает или ослабляет передачу на аденогипофиз возбуждения, возникающего под влиянием медиаторов. Однако до сих пор остаются не распознанными структуры первичного приложения действия этих веществ. Тот факт, что гипоталамические ядра тесно прилегают друг к другу и связаны между собой и с другими близлежащими отделами головного мозга многочисленными афферентными и эфферентными нервными волокнами, позволяет думать, что эффекты изолированного разрушения

какого-либо гипоталамического образования являются следствием не только выпадения отдельных групп нейронов, но и нарушения морфофункциональной целостности гипоталамуса, ядра которого способны осуществлять свою деятельность только в тесном единстве друг с другом. Прежние предположения о дискретности гипоталамических центров, контролирующих отдельно гипофизарно-надпочечниковую, гипофизарно-тиреоидную и гипофизарно-гонадную системы, по-видимому, должны быть оставлены, подобно тому, как это произошло с представлениями о локализации пищевого центра, центров, регулирующих обмен сахара, поддерживающих трофическое состояние тканей и т. п. Иллюстрацией к этому могут служить результаты следующих экспериментов.

Бродиш (Brodish, 1963) условно разделил медиальную зону гипоталамуса крыс на четыре прилежащих друг к другу участка, каждый из которых подвергался электролитическому разрушению. Спустя 24 ч после разрушения одного участка эфирный наркоз вызывал пониженную по сравнению с нормой реакцию гипофизарно-надпочечниковой системы. При этом в периферической крови содержание кортикостерона составляло 55—80% его количества у животных с интактным гипоталамусом. В тех же случаях, когда повреждение захватывало два и более условно выделенных участка, содержание кортикостерона снижалось до 25—40% контрольного уровня.

Точечные повреждения гипоталамуса по средней линии, несмотря на то что их обширность не превышала 1 мм в диаметре, сопровождались снижением веса надпочечников и тенденцией к угнетению компенсаторной гипертрофии оставшегося надпочечника (Moll, 1959, 1960). По мнению автора, причиной падения веса надпочечников, так же как и снижения способности их к компенсаторной гипертрофии, является при столь незначительных разрушениях гипоталамуса не исключение нейро-секреторного центра, имеющего отношение к секреции кортикотропин-рилизинг-фактора, а нарушение нервных и нейроэндокринных связей целостного гомеостатического механизма ствола головного мозга, поскольку зона, связанная с продукцией кортикотропин-рилизинг-фактора, значительно обширнее зоны наносимых одиночных повреждений. Бродиш (Brodish, 1964a, b) установил, что различные по протяженности повреждения вентрального гипоталамуса крыс задерживают быстрое повышение секреции АКГГ в ответ на стресс. Однако уровень кортикостерона у таких животных спустя определенное время поднимается до 90% его содержания у крыс с интактным гипоталамусом. Кроме того, несмотря на обширные разрушения базального гипоталамуса, простирающиеся у некоторых животных от мамиллярных тел до зрительного перекреста, секреция кортикостерона была выше, чем у гипофизэктомированных крыс.

Эти данные приводят к заключению, что гипоталамические центры, регулирующие эту или иную аденогипофизарную функцию, представляют собой скорее диффузную и широко разветвленную нервную сеть, состоящую из ряда ядер, связанных между собой многочисленными, расположенными на противоположных сторонах отростками нейронов этих ядер, различной длины и различного функционального назначения, чем дискретный нервный центр, состоящий из скопления нейронов (рис. 6, 12, 52). Можно полагать, что одни и те же ядра, точнее, составляющие их нейроны с отростками входят в состав различных структурных комбинаций, являющихся морфофункциональной основой гипоталамических механизмов, регулирующих секрецию аденогипофизом тропных гормонов. При этом в каждой подобной комбинации одно из скоплений нейронов может являться ведущим, направляющим и определять специфическую

сторону реакций отдельных структурных объединений на действие медиаторов. Высказывается мнение, что диффузная система, составляющая основу механизма, регулирующего секрецию АКГГ, простирается от мамиллярных тел до зрительного перекреста по вентромедиальной части гипоталамуса (разрушение латеральных участков гипоталамуса остается неэффективным) с наибольшим скоплением нейронных элементов, определяющих специфику этой системы, в районе серого бугра (Brodish, 1963).

Реакции аденогипофиза и периферических эндокринных желез на непосредственные контакты медиаторов с гипоталамусом. Лонг (Long, 1956) и Фогт (Vogt, 1951a, b, 1955, 1957, 1960) полагают, что при стрессе адреналин, выделяющийся из мозгового слоя надпочечников (так же как и адреналин, введенный извне), гуморальным путем достигает гипоталамуса, где стимулирует секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора. Если действие попадающих в жидкие среды организма медиаторов нервного возбуждения на аденогипофиз действительно опосредуется через гипоталамические структуры, то можно было ожидать, что прямое подведение тем или иным способом к ядрам гипоталамуса этих веществ или изменение их содержания в гипоталамусе под влиянием фармакологического метаболизма и нейросекреторной активности гипоталамических нейронов, а тем самым на соответствующие аденогипофизарные функции.

Показано, что адреналин усиливает дыхание ткани изолированного заднего гипоталамуса, так же как и гипофиза (Roberts, Keller, 1955). Как уже отмечалось, добавление дофамина к среде, в которой вместе с передней долей гипофиза инкубировались кусочки медиальной эминенции и гипофизарного стебля, значительно усиливало отдачу ЛГ, в то время как норадреналин и серотонин такого действия не оказывали (Kamberi, McCann, 1969). Эффект дофамина связывается с его влиянием на ткань гипоталамуса, так как на паренхиму передней доли гипофиза он прямо не действует. Артеренол оказывал стимулирующее влияние на переднюю долю гипофиза *in vitro*, усиливая отдачу ею АКГГ, если в инкубационной среде добавляли кусочки гипоталамуса или задней доли гипофиза (Saffran et al., 1955). Гомогенат гипоталамической или нейрогипофизарной паренхимы, инкубируемый вместе с аденогипофизом, усиливал свою способность возбуждать секрецию АКГГ при добавлении в питательную среду адреналина или норадреналина (Itoh, 1957).

Инъекции малых доз адреналина, норадреналина и эфедрина через канюли, вживленные в роstralный отдел ретикулярной формации срединных образований заднего гипоталамуса, приводили у кошек к значительному увеличению секреции кортикостерона и гидрокортизона корой надпочечников, что воспринимается как проявление повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Erdőszi et al., 1963). Аналогичные результаты получены в работе Кригер (D. Krieger, H. Krieger, 1965).

Карбохоллин, вводимый таким же образом в роstralные отделы мезэнцефальной ретикулярной формации и в мамиллярную область гипоталамуса, также приводил к усилению секреции кортикостероидов, однако оно выражалось в меньшей степени, чем после введения катехоламинов. Карбомилхоллин, ацетилхоллин и эзерин-сульфат, вводимые через микроканюли в преоптическую или в антеро-латеральную область гипоталамуса, а также в базальную часть *septum*, напротив, угнетали секрецию АКГГ. В то же время локальное введение катехоламинов в

передний гипоталамус не сопровождалось изменением скорости секреции кортикостероидов (Endrőczy et al., 1963; Lissak, Endrőczy, 1964; D. Krieger, H. Krieger, 1965). Локальное введение через микроканиюлы 1 мкг норадrenalина в образования мамиллярного комплекса и в вентральную покрывку среднего мозга вызывало через час после инъекции значительное повышение уровня 17-ОКС в плазме периферической крови морских свинок с интактным в других отношениях головным мозгом (Науменко, 1967, 1969, 1971).

Введение карбохолина (5 мкг) указанным выше способом в заднее ядро гипоталамуса, заднее мамиллярное ядро, в область, расположенную над задним мамиллярным ядром, а также в вентральную покрывку среднего мозга сопровождалось отчетливым повышением содержания 17-ОКС в плазме периферической крови (Науменко, 1967, 1969, 1971). Эта реакция на карбохолин имеет, по-видимому, опосредованное происхождение. Предполагается, что инъекции карбохолина, действуя на холинэргические структуры вентромедиальной области заднего гипоталамуса, вначале стимулируют нервнопроводниковым путем функцию мозгового слоя надпочечников. Выделяющийся же в результате этого адреналин первично активирует ростральные отделы мезэнцефальной ретикулярной формации, субталамические и премамиллярные образования заднего гипоталамуса (Шрейберг, 1963; Endrőczy et al., 1963; D. Krieger, H. Krieger, 1965), нервные образования, лежащие рострально по отношению к варолиеву мосту и являющиеся частью ретикулярной формации (Royce, Sayers, 1958a, b; Sayers, 1960), а через них соответствующие центры аденогипофизотропных структур гипоталамуса (de Groot, Harris, 1950).

Если заблокировать имплантацией атропина холинэргические рецепторы подбугорья, то реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс в виде эфирного наркоза или хирургического вмешательства на черепе не проявляется (Smelik, 1970).

Через час после локального введения серотонина в медиальное мамиллярное ядро или надмамиллярную область, заднее гипоталамическое ядро, дорзо- и вентромедиальное ядра среднего гипоталамуса, в передний его отдел, преоптическую область и субталамус наблюдалось отчетливое повышение содержания 17-ОКС в периферической крови. В то же время введение серотонина в латеральное мамиллярное ядро, латеральный гипоталамус и заднелатеральные его отделы не сопровождалось стимуляцией функции гипофизарно-надпочечниковой системы (Науменко, 1971). Локальные инъекции серотонина в миндалевидное ядро и в каудальную часть дорзального гиппокампа угнетали активность коры надпочечников (Науменко, 1967, 1969). Имплантация серотонина в средний гипоталамус предотвращала компенсаторную гипертрофию и гиперсекрецию одного надпочечника у крыс, наступающие после удаления другого. Введение серотонина в передний гипоталамус, так же как и в задний, было неэффективным. Снижение содержания серотонина в среднем гипоталамусе при введении блокатора его синтеза (*n*-хлорфенилаланина) не оказывало влияния на компенсаторную функцию надпочечников. Ингибитор моноаминоксидазы — нинамид приводил к повышению содержания серотонина в гипоталамусе и одновременно задерживал развитие компенсаторной гипертрофии и гиперсекреции надпочечников (Vermes et al., 1973a, b).

Активация гипофизарно-надпочечниковой системы наблюдалась при вживлении крысам-самцам агар-агаровых капсул с серотонином (2,5; 5 и 10 мкг — дозы, превышающие содержание серотонина во всей гипоталамической области) в область мелкоклеточных туберальных ядер.

вентромедиального и аркуатного ядер. Скорость отделения кортикостерона в кровь, оттекающую от надпочечников, составляла соответственно 39,7; 35,6 и 36,2 мкг/100 г/час при 23,4 мкг/100 г/час в контроле. Вживление капсул с серотонином в область крупноклеточных дорзомедиальных ядер и в преоптическую область переднего гипоталамуса не сопровождалось статистически значимыми изменениями в гипофизарно-надпочечниковой системе. Капсулы, содержащие 2,5 мкг серотонина, при вживлении их в супраоптическое ядро также не вызывали изменений секреции кортикостерона, тогда как дозы серотонина 5 и 10 мкг приводили к резкому ее снижению (соответственно 9,6 и 12,4 мкг/100 г/час кортикостерона). Таким же образом реагировала гипофизарно-надпочечниковая система и при имплантации серотонина в тех же дозах в область паравентрикулярных ядер. Дозы серотонина 5 и 10 мкг, введенного в маммиллярные тела, вызывали статистически малозначимое понижение отделения кортикостерона. В большей степени угнеталась функция гипофизарно-надпочечниковой системы при имплантации такого же количества серотонина в заднелатеральную область гипоталамуса, тогда как воздействие серотонина на премамиллярную область независимо от дозы вызывало резкое торможение системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников (Дунаева, 1974).

Медиаторы, вводимые непосредственно в желудочки головного мозга, избирательно накапливаются в гипоталамусе и в медиальных таламических ядрах. Видимо, поэтому интравентрикулярное введение этих веществ непременно приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Так, инъекции серотонина (5—10 мкг) через вживленную канюлю в III желудочек мозга крыс, дно которого частично выстлано прилежащими к нему нейронами аркуатного, туберального и отчасти вентромедиального ядер, вызывали статистически значимое увеличение кортикостерона в крови, оттекающей от надпочечников (23,6 мкг/100 г/час вместо 13,5 мкг/100 г/час в контроле), что свидетельствует об активирующей роли серотонинореактивных структур мелкоклеточных ядер среднего гипоталамуса в регуляции функции системы аденогипофиз—кора надпочечников (Дунаева, 1974). Поскольку при имплантации серотонина в премамиллярную область угнетался синтез катехоламинов в мозговом слое надпочечников, предполагается, что резкое торможение функции гипофизарно-надпочечниковой системы в таких опытах является следствием уменьшения потока афферентной импульсации к гипоталамусу от адренореактивных структур ретикулярной формации, участвующей в регуляции этой системы.

Введение серотонина через вживленную канюлю в боковой желудочек мозга морских свинок, откуда он по ликворной системе проникает в III желудочек, сопровождалось повышением содержания 17-ОКС в плазме периферической крови. Это повышение было пропорционально вводимой дозе. Доза серотонин-креатин-сульфата 50 мкг не вызывала стимуляции гипофизарно-надпочечниковой системы. Применение медиатора в больших дозах (100 и 200 мкг) сопровождалось увеличением содержания кортикостероидов в крови морских свинок в среднем на 53 и 85% соответственно. Эти опыты свидетельствуют о стимулирующем действии серотонина на гипофизарно-надпочечниковую систему благодаря возбуждению центральных серотонинореактивных структур (Науменко, 1966; Науменко, Ильюченко, 1967). Подобные же результаты были получены на белых крысах, в боковой желудочек мозга которых серотонин вводили в дозе 200 мкг (Маслова, 1973, 1974) и 5—10 мкг (Дунаева, 1974).

Введение медиаторов в определенные ядра гипоталамуса или в же-

лудочки мозга отражалось на тиреотропной, гонадотропной и соматотропной функциях аденогипофиза, на что указывали изменения косвенных и прямых показателей состояния этих функций.

Микроинъекции адреналина, производимые в область мамиллярных тел и в вентромедиальное ядро гипоталамуса, ослабляли выделение радиоактивного йода из щитовидной железы, что расценивается как признак уменьшения секреции тиреотропного гормона передней долей гипофиза. Непосредственный же контакт адреналина с аденогипофизом на скорости отдачи радиоактивного йода тиреоидной тканью не отражался (Euler, Holmgren, 1956a, b; Harrison, 1961).

В опытах на самцах крыс микроинъекции норадреналина в переднюю часть медно-базального гипоталамуса снижали уровень ТТГ в сыворотке крови, но повышали его содержание в гипофизе, что связывается не только с задержкой выброса гормона в кровь, но и с ускорением его синтеза под действием тиреотропин-рилизинг-фактора. При этом показатели функции щитовидной железы оставались на уровне контроля. Введение норадреналина в область паравентрикулярного ядра не вызывало существенных изменений тиреотропной функции гипофиза (Сиднева и др., 1976). Введение норадреналина и дофамина в мамиллярные тела и вентромедиальное ядро оставалось без последствий для секреторной функции щитовидной железы. Инъекции серотонина в вентромедиальное ядро гипоталамуса, в миндалевидное ядро или прямо в паренхиму аденогипофиза также оказывались безрезультатными для секреции тиреотропного гормона (Harrison, 1961). Вместе с тем при интрагипоталамическом (80 мкг) или внутрижелудочковом (100 мкг) введении животным серотонин-креатин-сульфата отношение ^{131}J щитовидной железы к ^{131}J сыворотки крови, определяемая гистологически активность тиреоидной ткани, содержание тиреотропного гормона в гипофизе, а также содержание тиреотропин-рилизинг-фактора гипоталамуса были значительно ниже, чем у контрольных животных. Из этого делается вывод, что серотонин при непосредственном действии на гипоталамическую область снижает функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы путем подавления секреции тиреотропин-рилизинг-фактора гипоталамической тканью (Mees, Peter, 1974).

Инъекции серотонина в вентромедиальное ядро гипоталамуса, в миндалевидное ядро или прямо в паренхиму аденогипофиза угнетали течку и увеличивали отдачу лютеинизирующего гормона (Meyerson, Sawyer, 1968). У крыс-самцов линии Спрейг—Доули в возрасте 21—23 дня введение в боковой желудочек головного мозга 50 мкг 5,6-диокситриптамина, вызывающего избирательную дегенерацию серотонинэргических нервных окончаний в прилегающей к желудочку нервной ткани, приводило к уменьшению содержания в последней серотонина. В гипофизе при этом снижалось содержание фолликулостимулирующего гормона, а в семенниках наблюдалась обратимая задержка сперматогенеза (Collu et al., 1974).

Введение гистамина в полость III желудочка головного мозга вызывало у крольчих, находящихся под нембуталовым наркозом, наступление овуляции. Блокада или перерезка обонятельных луковиц предотвращали этот эффект инъекции гистамина. Предполагается, что описанное усиление лютеинизирующей функции гипофиза, сопровождающееся овуляцией, является результатом возбуждений обонятельного мозга (Sawyer, 1955). Действие гистамина непосредственно на паренхиму аденогипофиза, по-видимому, исключается, так как меченый гистамин (^{14}C -гистамин), введенный в III желудочек или в супраоптическое и паравентрикулярное ядра гипоталамуса, не проникает в гипофиз (Lippert, Watson,

1969). Стимуляция гонадотропной функции гипофиза наблюдалась при непосредственном действии ацетилхолина на подбугорье; воздействие ацетилхолином на гипофиз не давало такого эффекта (Markee et al., 1948).

Введение в боковой желудочек головного мозга 21—23-дневным крысам-самцам линии Спрейг — Доули 50 мкг 5,6-диокситриптамина, вызывающего избирательную дегенерацию серотонинэргических первичных окончаний в нервной ткани, приводило к задержке роста животных, уменьшению концентрации серотонина в головном мозгу и снижению содержания соматотропного гормона в гипофизе (Collu et al., 1974).

Корреляции между содержанием медиаторов в гипоталамусе (и других отделах мозга) и функцией эндокринных желез (содержанием гормонов в организме). Отношение гипоталамических образований к трансгипофизарной передаче возбуждения, вызываемого циркулирующими в крови медиаторами, на периферические железы внутренней секреции усматривается в корреляции сдвигов содержания этих веществ в гипоталамусе и функциональной активности эндокринных органов, наступающих в результате изменений в физиологическом состоянии организма.

Наблюдения над крысами в различные возрастные периоды показали, что у инфантильных крыс, которые не реагируют активацией коры надпочечников на действие чрезвычайных раздражителей, гипоталамус не содержит норадреналина и адреналина или содержит их в значительно меньших количествах, чем гипоталамус взрослых животных. В этот постнатальный период, когда гипоталамическая регуляция аденогипофизарной функции еще не достигла надлежащей зрелости, только введение животным адреналина способно вызвать отделение АКТГ из гипофиза. У старых крыс одновременно с понижением уровня норадреналина в гипоталамусе резко ослабевает способность системы гипофиз — кора надпочечников отвечать активацией на чрезмерное раздражение. В то же время в период зрелости животных, характеризующийся высоким содержанием катехоламинов в гипоталамической области, реакция гипофизарно-надпочечникового комплекса на стрессорные воздействия приобретает типичные для взрослой особи черты (Эскин, 1956, 1957).

В исследовании с использованием метода Фалька обнаружено, что у крыс нейроны различных отделов гипоталамуса и нервные окончания в области среднего возвышения нейрогипофиза, содержащие катехоламины, действительно развиваются окончательно только в постнатальном периоде (Loizou, 1971). У крыс становление гипоталамических адренэргических структур завершается, по-видимому, к концу первого месяца жизни животных, так как максимум концентрации катехоламинов в гипоталамусе наблюдается у инфантильных крыс в возрасте от 20 до 30 дней (Corrola, 1969).

Имеются данные, указывающие на половые различия в содержании серотонина в ткани головного мозга животных. Эти различия обнаруживаются даже у новорожденных животных, у которых половые железы еще не развиты. Так, концентрация 5-окситриптамина в мозгу крыс-самок была более высокой, чем в мозгу крыс-самцов на 10, 12 и 14-е сут жизни; на 2, 4, 8, 16 и 25 сут отличий не наблюдалось (Giulian et al., 1973). В исследовании Гардина (Hardin, 1973) половые различия в содержании биогенных аминов в головном мозгу крыс в возрасте 5 и 10 дней не проявлялись, однако в возрасте 2 дней у самцов было выявлено на 15% больше норадреналина и на 37% меньше серото-

шна, чем у самок. В содержании дофамина существенных половых различий обнаружено не было. В этой же работе обнаружены различия в содержании медиаторов в головном мозге крыс разных линий. У крыс линии Вистар в возрасте 5 дней концентрация норадреналина и гистамина в мозгу была вдвое более высокой, чем у крыс линии Гольцман — Вистар.

Установлена циркадная зависимость уровня кортикостерона в плазме от содержания серотонина в гипоталамусе взрослых самцов крыс (см. Приложение, табл. 1).

Важным аргументом в пользу существования связи между содержанием медиаторов в гипоталамусе и активностью желез внутренней секреции являются данные о зависимости обмена передатчиков нервного возбуждения в гипоталамических структурах и в мозговой ткани в целом от концентрации гормонов в жидких средах организма. В одном из исследований установлено, что у адреналэктомированных крыс, у которых развивается кортикостероидная недостаточность и усиливается секреция АКТГ, значительно увеличивается флюоресценция в наружной зоне медиальной эминенции, что свидетельствует об увеличении концентрации моноаминов в этой области. Напротив, когда потребность организма в АКТГ и его уровень в крови снижаются, как это бывает после многократных инъекций гидрокортизона, флюоресценция в зоне медиальной эминенции уменьшается (Акмаев, Донат, 1965, 1966, 1967). В аналогичных условиях Фукс и Хёкфельт (Fuxe, Hökfelt, 1967) не нашли изменений в интенсивности флюоресценции моноаминергических волокон, а Дьюверной и сотр. (Düvegnou et al., 1973) обнаружили даже ее ослабление во внешней зоне срединного возвышения.

У крыс через 3 нед после двусторонней адреналэктомии обнаружены усиление интенсивности флюоресценции в наружной зоне срединного возвышения и увеличение числа интенсивно светящихся тел нейронов в аркуатном ядре. Во внутренней зоне обнаружены многочисленные нервные волокна с яркой зеленой флюоресценцией. В наружной зоне появляется множество пептидэргических нервных волокон. Отчетливое увеличение содержания и катехоламинов, и гомори-положительного нейросекрета в определенном отделе срединного возвышения, по мнению авторов (Константинова, Данилова, 1975), свидетельствуют о том, что регуляция синтеза АКТГ осуществляется путем поступления в портальную систему кровообращения катехоламинов и пептидных рилизинг-факторов, что подтверждает концепцию о двойственном контроле тропных функций аденогипофиза (Поленов, 1970а, б). В работе Р. Н. Щедриной и И. А. Эскина (1970) установлено, что адреналэктомия крыс, приводящая к усилению синтетической и секреторной функций гипофиза, вызывала падение содержания норадреналина в гипоталамусе. При этом отмечена строгая корреляция между степенью повышения адренокортикотропной активности гипофиза и степенью падения концентрации норадреналина в гипоталамусе. Величина выброса АКТГ в ответ на стресс значительно снижена, что полностью коррелирует со степенью уменьшения уровня норадреналина в гипоталамусе, которое предшествует выбросу АКТГ. Гипофизэктомия также приводила к резкому снижению содержания норадреналина в гипоталамусе. Уменьшались образование и секреция адреналина в надпочечниках.

В систематических исследованиях В. В. Ракицкой (1974) было показано, что однократное введение внутрибрюшинно крысам гидрокортизона из расчета 0,2; 1,0 и 5,0 мг на 100 г веса не отражалось на содержании норадреналина в ткани мозга через 30 мин и 1 ч после инъекции. Через 3 ч содержание медиатора снижалось в гипоталамусе и в

остальной массе мозга. Через 24 ч в гипоталамусе уровень норадреналина оставался сниженным, а в остальной части мозга нормализовался. Наиболее эффективной оказалась доза 1 мг/100 г. Ежесуточное введение кортикостероидов в течение 7 дней приводило к снижению содержания норадреналина в мозгу крыс. Наибольшей эффективностью в этом отношении обладал дексаметазон, который уже в дозе 0,2 мг/100 г приводил к снижению уровня медиатора в гипоталамусе и в остальной части мозга. Гидрокортизон при хроническом введении приводил к снижению содержания норадреналина только в гипоталамусе лишь в дозах, равных 1 и 5 мг/100 г веса. Кортикостерон вызывал тот же эффект только при увеличении дозы до 5 мг/100 г. Удаление надпочечников также приводило к снижению содержания норадреналина в гипоталамусе, но лишь в тех случаях, когда у животных развивался гипокортицизм. У крыс с невыраженной адреналовой недостаточностью, у которых не было четких нарушений в минеральном и азотном обменах, уровень норадреналина в мозгу не изменялся.

Вопрос о том, почему избыток и недостаток кортикостероидов вызывают однонаправленные изменения в обмене норадреналина в мозгу, остается нерешенным. В связи с тем, что введение кортикостероидов животным приводит к торможению стероидогенеза, можно было бы полагать, что такое воздействие, по существу, является физиологической адреналэктомией. При этом ведущим в механизме уменьшения норадреналина в нервной ткани является, по-видимому, не тот кратковременный подъем уровня кортикостероидов, который создается инъекцией гормонов, а длительное постинъекционное угнетение синтеза кортикостероидов.

Вместе с тем не исключено, что изменение метаболизма катехоламинов при избытке кортикостероидов осуществляется иными путями, чем при их недостатке. На это указывает то, что увеличение содержания гидрокортизона в организме в результате его инъекций животным (1 г/100 г веса) приводит к уменьшению количества моноаминов в адренэргических структурах перивентрикулярной области и латерально-ванниах, тогда как адреналэктомия уменьшает ее в супраоптическом и дорзомедиальном ядре, т. е. затрагивает крупно- и мелкоклеточные ядра гипоталамуса (Ракицкая, 1974, 1975). Автор приходит к заключению, что гормоны коры надпочечников оказывают наибольшее влияние на не только норадреналина, но и его предшественника — дофамина. Поскольку снижение содержания норадреналина в гипоталамусе возникает в тот момент после введения кортикостероидов, когда наступает блокада стероидогенеза, высказывается предположение, что адренэргические структуры мозга играют определенную роль в действии кортикостероидов по механизму «обратной связи».

Однократное введение животным кортикостерона приводило к увеличению уровня этого гормона в плазме крови и одновременно к повышению содержания серотонина в гипоталамусе. При длительном введении кортикостерона после последней (седьмой) инъекции изменений содержания этого медиатора в крови и гипоталамусе отмечено не было. Однократное введение АКТГ повышало секрецию кортикостерона и содержание серотонина в гипоталамусе, но после адреналэктомии однократное и длительное введение АКТГ оказывалось неэффективным (Vermetes et al., 1973a, b). Сама по себе адреналэктомия приводила к снижению содержания медиатора в гипоталамических структурах. Резуль-

таты исследований этих авторов позволяют выделить две фазы изменения содержания серотонина в гипоталамусе при стрессе. Первая фаза выражается в снижении его уровня, предшествующем увеличению концентрации кортикостерона в крови. Эта фаза не зависит от уровня функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы. Вторая фаза характеризуется увеличением содержания серотонина в гипоталамусе и последующей его нормализацией. В происхождении изменений во время этой фазы увеличение секреции кортикостерона может играть важную роль.

Снижение уровня серотонина в гипоталамусе после двусторонней адреналэктомии не исключает дальнейшего, хотя незначительного и непродолжительного уменьшения содержания этого медиатора в подбугорье при некоторых воздействиях. Следовательно, после адреналэктомии какой-то запас серотонина и других аминов может оставаться в гипоталамусе (Vermes et al., 1973a, b). Об этом свидетельствуют и результаты опытов, в которых через 15 сут после удаления обоих надпочечников у крыс внутрибрюшинное введение α -метил-*m*-тирозина (действующего аналогично резерпину) в дозе 200 мг/кг вызывало значительно более быстрое и выраженное снижение флюоресценции моноаминов в наружной зоне срединного возвышения, чем у нормальных животных. Через час после инъекции этого вещества интенсивность флюоресценции повышалась, а затем вновь снижалась через 2 ч, тогда как у интактных крыс она, оставаясь сниженной и через час, повышалась через 2 ч (Gouget et al., 1973). Уменьшение флюоресценции у адреналэктомизированных крыс, по-видимому, связано с повышением метаболизма (использования) дофамина и других аминов в той части гипоталамуса, где продуцируется кортикотропин-рилизинг-фактор.

Интересные данные представлены И. П. Грабаровой (1970). В ее исследованиях на собаках, находящихся под эфирно-кислородным наркозом и в состоянии гипотермии (температура тела 26—27°), небольшая доза гидрокортизона (5 мг/кг), введенная внутривенно капельным способом, приводила к снижению уровня свободного эндогенного норадреналина всего лишь на 14% без изменения количества связанного медиатора в гипоталамо-гипофизарной системе. Однако гидрокортизон резко изменял накопление экзогенного норадреналина. И если после введения животным норадреналина в количестве 25 мг/кг его содержание в гипоталамусе в свободном виде увеличивалось на 80%, а в связанном виде на 34%, то после предварительной нагрузки гидрокортизоном уровень свободного норадреналина повышался только на 10%, а связанного на 60%. Кроме того, эти данные подтверждают мнение ряда авторов о возможности проникновения норадреналина через гематоэнцефалический барьер и выполнения свойственных ему функций.

Известно, что любое изменение концентрации тиреоидных гормонов в организме тотчас же отражается на функциональной активности симпатико-адреналовой и холинэргической систем, а также на содержании в крови и периферических тканях адреналина, норадреналина, ацетилхолина и других медиаторов нервного возбуждения и на активности ферментов, участвующих в расщеплении и биосинтезе этих веществ. Мало вероятно, чтобы изменения концентрации гормонов щитовидной железы не отражались одновременно и на обмене медиаторов в ткани головного мозга, и в частности в гипоталамусе. Однако данные о состоянии метаболизма медиаторов нервного возбуждения в отдельных структурах головного мозга при тиреоидной патологии малочисленны (Нагнибеда, 1969; Мартыненко и др., 1973; Савицкий, 1974; Keller et al., 1974; и др.). Тем не менее они свидетельствуют о значительной зависи-

мости обмена медиаторов в ткани головного мозга от уровня функционирования щитовидной железы.

У взрослых мышей через час после восьмой инъекции L-тироксина (вводимого подкожно по 20 мкг с 12-часовыми интервалами) в головном мозгу заметно снижалась концентрация норадреналина и не менялась — дофамина. Если же животные получали ингибитор активности декарбоксилазы ароматических аминокислот (NSD-1015), то через 5 и 15 ч после последнего введения тироксина оказывалось повышенным количество ДОФА. Вместе с тем тироксин стимулировал синтез в мозгу меченых норадреналина и дофамина из тирозина-³H, хотя корреляции между синтезом катехоламинов в мозгу мышей и содержанием тироксина в плазме крови не наблюдалось. После предварительной инъекции животным резерпина (10 мг/кг за 6 ч) или резерпина вместе с метилловым эфиром D-L- α -метил-D-тирозина (250 мг/кг) тироксин в значительной мере потенцировал эффект соединения ET-495 и клофидина, действующих соответственно на ту функцию дофамин-рецепторов и норадреналин-рецепторов, которая определяет стимуляцию локомоторной активности мышей (Engström et al., 1974).

У мышей, получавших тиреотропин-рилизинг-фактор вместе с ДОФА, содержание дофамина в ткани мозга было на 50% больше, чем у мышей, которым вводили только ДОФА. Вместе с тем сам по себе тиреотропин-рилизинг-гормон не влиял на содержание дофамина, норадреналина и серотонина и на потребление мозгом радиоактивного норадреналина (Prange et al., 1973).

При любом усилении тиреотропной функции гипофиза (после цервикальной симпатэктомии, тотальной или парциальной тиреоидэктомии) в гипоталамусе повышалось содержание норадреналина (Алешин, Бреславский, 1975). Авторы считают, что норадреналин способствует выделению гипоталамусом тиреотропин-рилизинг-фактора.

Введение белым крысам-самцам в течение 15 дней 3,5,3¹-L-трийодтиронина (12,5 мг/100 г веса), вызывающего гипертиреоидное состояние, снижало содержание норадреналина и одновременно повышало содержание серотонина в ткани головного мозга, и следовательно повышало отношение серотонин/норадреналин с $1,55 \pm 0,02$ до $2,64 \pm 0,04$ ($P < 0,01$). При введении животным 6-метилтиоурацила (15 мг/100 г веса в течение 20 дней) уровень норадреналина в нервной ткани повышался, а уровень серотонина снижался, что приводило к снижению коэффициента серотонин/норадреналин до $1,05 \pm 0,01$ ($P < 0,001$). В синапсосамах, выделенных из целого мозга контрольных животных, содержание серотонина было больше, чем норадреналина. Кроме того, обнаружено, что в синапсосамах количество обоих медиаторов было почти на два порядка больше, чем в среднем во всей мозговой ткани. Это свидетельствует о том, что оба амина сосредоточены в синапсосамах, где они играют важную роль в процессах медиации. У животных, получавших трийодтиронин, содержание норадреналина в синапсосамах понижалось, а содержание серотонина увеличивалось, что обуславливало увеличение соотношения между этими аминами. При гипотиреозе изменения этих показателей носили противоположный характер (Савицкий, 1974).

Гипертиреоз сопровождался снижением, а гипотиреоз — повышением окислительного дезаминирования синапсосамами как серотонина, так и норадреналина, что свидетельствует о соответствующих изменениях активности моноаминоксидазы. Интенсивность декарбоксилирования предшественников серотонина и норадреналина (5-окситриптофана и ДОФА) в синапсосамах головного мозга крыс при гипертиреозе снижалась. Гипотиреоидное состояние сопровождалось повышением декар-

бокслирования ДОФА в синапсах, тогда как изменений в декарбокслировании 5-окситриптофана в этих условиях не наблюдалось (Савицкий, 1974). Автор приходит к выводу, что механизмы описанных изменений обмена серотонина и норадреналина при гипер- и гипотиреозе основываются не только на первичном и прямом действии избытка или недостатка тиреоидных гормонов на процессы окислительного дезаминирования и декарбокслирования, но и на взаимном вторичном влиянии измененного содержания серотонина и норадреналина, а также их предшественников на процессы биосинтеза, накопления и расщепления этих аминов, часто принимающим антагонистический характер. Следовательно, существует тесная взаимосвязь серотонин- и норадреналин-эргических синаптических структур головного мозга в их реакциях на изменение содержания тиреоидных гормонов в организме.

Снижение уровня норадреналина в головном мозгу и гипоталамусе при тиреоидном токсикозе отмечено в других работах (Жангелова, 1968; Нагнибеда, 1969). Скармливание кроликам сухой щитовидной железы сопровождалось повышенным содержанием серотонина в стволе мозга (Csaba, Toth, цит. по: Савицкий, 1974). Показано, что введение интактным и тиреоидэктомированным крысам трийодтиронина вызывало увеличение содержания в различных участках мозга 3-метокси-4-оксифенилэтиленгликоля (метаболита норадреналина). Еще в большей степени увеличивалось содержание этого вещества в мозгу в целом и в отдельных его участках у интактных и тиреоидэктомированных крыс после введения им тиреотропин-рилизинг-фактора внутривнутриносно. Этот фактор увеличивал скорость превращения 3-¹⁴C-L-тирозина в ¹⁴C-норадреналин в целом мозгу и не оказывал влияния на скорость синтеза ¹⁴C-дофамина (Keller et al., 1974).

В работе Л. Н. Сидневой и Е. И. Адамской (1975) подкожное введение тироксина крысам-самцам из расчета 25 мкг/100 г веса в течение 10 дней не вызывало изменений концентрации дофамина, норадреналина и адреналина в цельном гипоталамусе, но приводило к снижению концентрации дофамина в переднем и среднем гипоталамусе, а также в преоптической области. Последнее свидетельствует о дофаминэргических механизмах гипоталамической регуляции тиреотропной функции гипофиза. Удаление щитовидной железы у крыс не отражается в этом исследовании на содержании перечисленных катехоламинов и в цельном гипоталамусе, и в отдельных его участках.

Высказывается мнение, что достаточный уровень тиреоидных гормонов в периферической крови является необходимым условием созревания адренэргических структур развивающегося гипоталамуса новорожденных животных и тем самым становления метаболизма катехоламинов в гипоталамической области (Rastogi, Singhal, 1974).

Установлена определенная корреляция между изменением содержания в организме гонадотропинов, гормонов половых желез и обменом медиаторов в различных отделах головного мозга, в том числе в гипоталамусе. Показано, что наблюдавшееся у инфантильных крысят в возрасте от 20 до 30 дней повышение количества гонадотропинов в гипофизе совпадает с максимумом концентрации катехоламинов в гипоталамусе (Coppola, 1969). Оказалось, что во время течки у крыс-самок в переднем и заднем гипоталамусе содержание норадреналина минимально (Stefano, Donoso, 1967). В фазу метаэструса и диэструса оно постепенно возрастает, достигая максимума в фазу проэструса накануне течки. Эти данные свидетельствуют о том, что активация лютеинизирующей функции передней доли гипофиза, приводящая к овуляции, сочетается с отдачей гипоталамусом норадреналина (и, как считают авторы,

определяется этим). Причем, по мнению авторов, содержание норадреналина в гипоталамусе к моменту овуляции должно достигнуть определенного уровня.

Увеличение уровня катехоламинов в гипоталамусе в фазу проэструса наблюдалось в исследовании В. Г. Баранова и сотр. (1969), однако степень этого изменения была недостоверной. Закономерные колебания, связанные с фазами полового цикла, претерпевает активность моноаминоксидазы в медиальной эминенции. Овуляторный стимул совпадает с повышением активности этого фермента (Kobayashi et al., 1964, 1965; Zolovick et al., 1966). Сообщается о повышении уровня дофамина в туберо-инфундибулярных моноаминэргических нейронах во время ложной беременности, истинной беременности и лактации (Fuxe et al., 1967). О зависимости эстрального цикла у крыс от содержания серотонина в гипоталамусе свидетельствуют данные табл. 2 (см. Приложение).

Содержание моноаминов увеличивалось в аркуатном ядре гипоталамуса в фазу эструса и уменьшалось в фазу диэструса, что, очевидно, вызвано изменением активности моноаминоксидазы, которая была максимальной в фазу метаэструса-диэструса и резко снижалась в фазу эструса. Отмечается, что эти изменения обмена моноаминов в аркуатном ядре затрагивают всего лишь 15—20% общего числа нейронов этого ядра (Грантынь, Иванова, 1974). Сэндлер (Sandler, 1968) не видел изменений концентрации норадреналина в гипоталамусе не только в ходе эстрального цикла, но и после кастрации у крыс-самок линии Спрейг—Доули.

В хроническом эксперименте на половозрелых крысах-самцах и самках было показано, что электролитическое разрушение перегородки мозга и дорзальных отделов гиппокампа приводит к угнетению секреции ФСГ и ЛГ, частичной блокаде спонтанной и вызванной половыми гормонами овуляции, а также к уменьшению содержания норадреналина в гипоталамусе. Отмечено изменение реактивности гипоталамуса по отношению к угнетающему действию эстрогенов на фолликулостимулирующую функцию гипофиза. Установлена определенная зависимость между уровнем норадреналина в гипоталамусе и особенностями действия эстрадиола на секрецию ЛГ в условиях разрушения гиппокампа (Бехтерева, 1974).

В ряде работ отмечены параллельные изменения содержания в гипоталамусе и нейрогипофизе ацетилхолина, активности синтезирующих его ферментов и функциональной активности гонад. Сообщается, в частности, о совпадении овуляторного стимула с понижением в гипоталамусе активности холинацетилазы (Kobayashi et al., 1964, 1965), а также о первоначальном понижении и дальнейшем увеличении содержания ацетилхолина в нейрогипофизе при беременности у кошек (Белоус, 1949, 1952а, б).

Обсуждая вопрос о роли адreno- и холинореактивных структур в генезисе полового цикла, исследователи обращают внимание на то, что распределение активности моноаминоксидазы и катехоламинов в области срединного возвышения не совпадает с локализацией нейросекреторного холинэстераза и нейросекрет локализуются в одних и тех же местах (Kobayashi et al., 1964; Uemura, 1964, 1965). Это в определенной степени позволяет отдать предпочтение холинэргическим гипоталамическим образованиям в формировании половой цикличности, и следовательно цикличности гонадотропной функции аденогипофиза. В связи с этим обращают на себя внимание результаты опытов с введением крольчихам

α -адреноблокатора — дибенамина и атропина, блокирующих овуляцию у этих животных, которая должна наступать после спаривания. Результаты этих опытов привели к выводу, что холинэргические гипоталамические механизмы, участвующие в реализации нейрогенного стимула, обуславливающего выведение ЛГ у крольчих, не только предшествуют адренэргическим, но и выступают по отношению к ним в качестве непосредственного причинного фактора (Sawyer et al., 1947, 1949a, b).

Кастрация, как известно, вызывает хроническое функциональное напряжение аденогипофиза, а повышенное содержание половых гормонов в организме сопровождается ослаблением гонадотропной функции. Наряду с этим, как оказалось, в первом случае одновременно наблюдалось увеличение содержания норадреналина и общего количества катехоламинов в гипоталамусе, а во втором случае (когда эстрогены и прогестерон вводились кастрированным или интактным животным) отмечалось уменьшение содержания катехоламинов в подбугорье (Stefano et al., 1965; Doposo et al., 1967; Coppola, 1969). Эти данные являются убедительной демонстрацией существования связи между продукцией гонадотропных гормонов аденогипофизом и концентрацией катехоламинов в гипоталамической области. При введении крысам-самцам в возрасте 5 дней тестостерона и последующем исследовании аминов в возрасте 10 дней было найдено увеличение содержания норадреналина в мозгу на 30—50% и уменьшение концентрации гистамина на 16% (Hardin, 1973).

Иначе складываются взаимоотношения между содержанием дофамина в гипоталамусе и половых гормонов в организме. Ни кастрация, ни последующее введение половых гормонов не оказывали влияния ни на общий уровень содержания дофамина в головном мозгу, ни на содержание его в туберо-инфундибулярной области. Однако на фоне действия ингибитора синтеза катехоламинов активность туберо-инфундибулярных дофаминэргических нейронов у самок под влиянием кастрации уменьшалась, а под влиянием избытка эстрадиола или тестостерона вновь возрастала (Fuxe et al., 1969a, b).

Кастрация крыс-самцов в первый день жизни приводила к незначительному увеличению в мозговой ткани содержания 5-окситриптамина на 12-й день. Уровень серотонина в этих опытах определялся на 1, 8, 12, 14 и 25-е сут. Овариоэктомию в первый день жизни вызывала уменьшение содержания этого вещества на 12-й день по сравнению с интактными крысами-самками того же возраста. Введение тестостерона и дигидротестостерона крысам-самкам в первый день жизни уменьшало концентрацию 5-окситриптамина на 12 и 14-й день жизни. Введение эстрадиолбензоата или диэтилстильбестрола в первый день жизни приводило к подъему содержания медиатора на 8, 12 и 14-й день у крыс-самок и на 8 и 12-й день у самцов. Эстрогены, введенные крысам через 11 дней после рождения, не изменяли содержания 5-окситриптамина в мозгу самок. Тестостерон не понижал при таких условиях эксперимента концентрации медиатора в мозговой ткани крыс обоего пола. При введении на 20-й день после рождения эстрогены не влияли на содержание 5-окситриптамина в мозгу 25-дневных крыс обоего пола (Giulian et al., 1973). Авторы считают, что половые гормоны оказывают влияние на созревание серотонинэргической системы мозга, которая в свою очередь играет важную роль в становлении отношений между центральной нервной системой и половыми гормонами.

При инкубации *in vitro* (27°, 30 мин) срезов гипоталамуса овариоэктомированных взрослых крыс линии Вистар в присутствии меченых по

^3H норадреналина, дофамина и серотонина обнаружено следующее. Срезы гипоталамуса животных, которым после кастрации вводили эстрадиол или прогестерон, не изменяли интенсивности связывания дофамина. Однако введение крысам прогестерона с небольшим количеством эстрадиола приводило к ослаблению связывания дофамина срезами на 45%. Прогестерон сам по себе или в сочетании с эстрадиолом не влиял на связывание срезами гипоталамуса норадреналина. Однако после введения животным одного эстрадиола стимулировалось накопление срезами ^3H -норадреналина на 74—94%. Ни отдельно эстрадиол и прогестерон, ни их сочетание не оказывали влияния на связывание серотонина срезами гипоталамуса. Если же эстрадиол не инъектировался кастрированным крысам *in vivo*, а добавлялся в инкубационную среду *in vitro* в количествах от 1 пг/мл до 1 мкг/мл, то он противодействовал накоплению меченых по ^3H норадреналина, дофамина и серотонина срезами гипоталамуса. Такой же эффект и в таких же условиях оказывал и прогестерон в концентрации $1,6 \cdot 10^{-6}$ — $1,6 \cdot 10^{-4}\text{M}$. Накопление эндогенного эстрадиола в крови неполовозрелых крыс, вызываемое введением им сыворотки жеребых кобыл, не изменяло активности срезов гипоталамуса в связывании норадреналина и серотонина, но оказывало влияние на связывание дофамина, характер которого зависел от времени суток (Endersby, Wilson, 1974).

Известно, что тестостерон-пропионат нарушает гипоталамические механизмы регуляции секреции лютеинизирующего гормона. Если же после инъекции самцам крыс на 5-й день их жизни 12,5 мкг тестостерон-пропионата ежедневно в течение 5 дней вводить резерпин, то действие гормона не проявлялось (Takewaki, 1962). Из этого следует, что влияние гормонов периферических эндокринных органов на функции гипофиза опосредуется моноаминэргическими структурами гипоталамуса. Для того чтобы это влияние проявлялось, необходим какой-то оптимальный уровень содержания катехоламинов в гипоталамусе. Вместе с тем, если крысам-самцам в течение первых 9 дней их жизни ежедневно вводить по 1 мкг резерпина, то у них сохраняется механизм регуляции циклической секреции гонадотропных гормонов (Takewaki, 1962).

То, что медиаторы, вырабатывающиеся и накапливающиеся в гипоталамусе, так же как и его хеморецепторы, воспринимающие изменения концентрации этих веществ в жидких средах организма, являются обязательным звеном механизма включения системы аденогипофиз — периферические железы внутренней секреции на раздражение организма, подтверждается многочисленными данными, полученными в экспериментах иной структуры.

Изменение в содержании медиаторов в гипоталамусе и других отделах мозга при стрессе. Прежде всего обращают на себя внимание факты, свидетельствующие о резком уменьшении содержания накапливающихся в гипоталамусе катехоламинов во время стресс-реакции, которая сопровождается изменением концентрации в организме гормонов всех эндокринных органов. В ряде исследований показано падение содержания норадреналина в нервной ткани головного мозга животных после воздействия холодом и электрическим током (Levi, Maunert, 1962; Maunert, Levi, 1964; Ordy et al., 1966), в связи с судорогами, вызываемыми электрическим током, метрозолом и звуком (Breitner et al., 1964), после оперативной (Эскин, Щедрина, 1964, 1968; Эскин и др., 1966) и черепномозговой травм (Матлина и др., 1968), при остром лучевом поражении (Кулинский, 1968а, б) и психическом воздействии (Согго-

di et al., 1968; A. Welch, B. Welch, 1968). И. А. Эскин (1963, цит. по: Алешин, 1971) наблюдал уже через 0,5—1 мин после сильной травмы у взрослых крыс исчезновение норадреналина из гипоталамуса и мезэнцефальной ретикулярной формации. Вместе с тем некоторые авторы находили у крыс во время мышечной работы и холодового стресса повышенный синтез норадреналина в головном мозгу (Iwamoto, Sato, 1963; Gordon et al., 1966).

Представляют интерес данные об изменении содержания катехоламинов при стрессе в отдельных участках гипоталамуса. Однократный стресс вызывал у крыс-самцов падение концентрации норадреналина и дофамина в аркуатном ядре гипоталамуса. Содержание норадреналина несколько снижалось в супраоптическом и вентромедиальном ядрах после введения формалина. Имобилизация животных приводила к снижению содержания этого медиатора в вентромедиальном ядре и медиальном пучке переднего мозга. Повторная имобилизация животных вызывала усиление активности тирозингидроксилазы в аркуатном ядре, тогда как другие стрессорные факторы к такому эффекту не приводили. Ни один из стрессоров не изменял активности фермента в срединном возвышении, хотя все они вызывали существенное увеличение веса надпочечников. Предполагается, что адренэргические структуры аркуатного ядра гипоталамуса избирательно участвуют в ответе на стресс (Palkovits et al., 1975).

В одном из исследований нашей лаборатории (Захаров-Нарциссов, 1976) операция по перерезке седалищного нерва у крыс-самцов приводила через 10 мин к небольшому уменьшению содержания норадреналина в переднем, среднем и заднем гипоталамусе. Срезы переднего и заднего гипоталамуса при этом обладали повышенной способностью захватывать ^3H -норадреналин из среды инкубации.

Стресс-реакции сопровождаются изменением обмена в нервной ткани серотонина (см. Приложение, табл. 13). Обнаружено уменьшение содержания этого амина в гипоталамусе при остром эфирном стрессе. Минимальное содержание медиатора наблюдалось через 20—30 мин, затем оно увеличивалось и достигало максимума через 60—90 мин, а к 120 мин возвращалось к исходному уровню. При этом максимальная концентрация кортикостерона в плазме крови наблюдалась через 30 мин, а ее возвращение к исходному уровню — через 90 мин. Хирургическая операция, формалин, электрический шок, гистамин, холодовое воздействие и обездвиживание животных вызывали аналогичное снижение содержания серотонина в гипоталамусе и повышение концентрации кортикостерона в плазме крови через 30 мин. Через 90 мин после обездвиживания животных и холодового стресса уровень гормона в крови и содержание серотонина в гипоталамусе возвращались к норме. После других стрессорных воздействий концентрация кортикостерона в плазме крови через 90 мин была еще повышена, и это коррелировало с изменением содержания серотонина в гипоталамических структурах (Verges et al., 1973a, b). Обнаружено падение содержания этого амина в головном мозгу через 3 ч после имобилизации животных (Cogodi et al., 1968).

Наряду с этим сообщается, что в условиях действия высокой или низкой температуры содержание серотонина в мозгу крыс увеличивается (Toh, 1960). Повышенный уровень серотонина в головном мозгу собак, морских свинок, кроликов и крыс обнаружен через 10 мин и 48 ч после электрошока (Garattini, Valzelli, 1957). Наибольшее увеличение содержания серотонина отмечено у морских свинок в коре мозга (Poloni, 1957), а у крыс и собак — в среднем и межучточном мозгу (Garattini

et al., 1960). Электрошок, вызванный общим электрораздражением, сопровождался повышением содержания серотонина в стволе головного мозга кошек и крыс (Breitner et al., 1961). Предполагается, что это повышение уровня серотонина в нервной ткани связано с усилением его синтеза, так как у крыс после электрораздражения в стволе мозга увеличивается образование меченого серотонина из предварительно введенного меченого триптофана (Thierry et al., 1968). Содержание серотонина в головном мозгу повышалось у животных при аноксии (Garattini, Valzelli, 1957). Некоторые авторы не наблюдали изменений уровня серотонина в стволе головного мозга при электрошоке (Maynert, Levi, 1964).

О некоторых механизмах участия медиаторов крови и подбугорья в функционировании аденогипофизотропной зоны гипоталамуса. Несмотря на то что вывод о существовании зависимости функциональной активности системы аденогипофиз — периферические железы внутренней секреции от содержания медиаторов в гипоталамических структурах в настоящее время никем не оспаривается, четкое представление о физиологической значимости тех или иных изменений в обмене передатчиков нервного возбуждения в гипоталамусе для функций передней доли гипофиза до сих пор отсутствует. Прежде всего обращает на себя внимание более или менее часто возникающее при различных видах стресса уменьшение содержания в гипоталамических структурах биогенных аминов. Многие авторы считают, что оно связано с преобладанием расхода медиаторов в процессе передачи ими возбуждения в соответствующих центральных синаптических образованиях над их синтезом в условиях стресса. Возрастает использование биогенных аминов и в периферических органах и тканях. В результате быстрого и массивного расхода этих веществ во время стресса организм испытывает дефицит в них, и, видимо, это является причиной наблюдавшегося рядом авторов увеличения интенсивности захватывания тканями циркулирующих в крови биогенных аминов при чрезвычайных воздействиях. В одном из исследований показано, в частности, что после перелома бедра у крыс время максимального накопления гипоталамусом, щитовидной железой, сердцем и печенью ^3H -адреналина, введенного внутривенно, сокращалось в 12—24 раза по сравнению с контролем. В то же время выведение меченого адреналина во время стресса было крайне замедленным. Наибольшее накопление ^3H -адреналина отмечено в гипоталамусе (Prasad et al., 1973). Результаты этого исследования позволяют считать, что после того, как в результате экстренной мобилизации катехоламинов из гипоталамических структур последние испытывают в них недостаток, он начинает компенсироваться за счет аминов крови, поступающих из хромаффинной ткани.

Усиление расхода веществ в тканях во многих случаях выступает как фактор, активирующий биосинтез этих же веществ. Обмен биогенных аминов в гипоталамусе в этом отношении, по-видимому, не является исключением. Вполне возможно, что через какое-то время после начала стрессорных воздействий скорость биосинтеза этих веществ в гипоталамусе начинает превышать интенсивность расхода, в результате чего их содержание в подбугорье может увеличиваться. Возможно, с такой активацией биосинтеза медиаторов и с усилением их захвата тканью мозга связано наблюдавшееся некоторыми авторами повышение содержания норадреналина в головном мозгу крыс после мышечной работы и холодового раздражения (Iwamoto, Sato, 1963; Gogdon et al., 1966) и серотонина в условиях действия высокой или низкой температуры (Toh, 1960), при электрошоке (Garattini, Valzelli, 1957;

Poloni, 1957; Garattini et al., 1960; Breitner et al., 1961; Thierry et al., 1968; и др.) и при аноксии (Garattini, Valzelli, 1957).

Представление, в соответствии с которым содержащиеся в гипоталамусе медиаторы рассматриваются как обязательные, но обычные передатчики нервного возбуждения, возникающего при напряжении организма, в настоящее время подвергается уточнению. Основанием для этого являются факты, не укладывающиеся в это представление.

Существует ряд фармакологических препаратов, которые вызывают при парентеральном введении уменьшение содержания биогенных аминов в ткани головного мозга, в том числе в гипоталамусе. Это уменьшение является результатом выхода медиаторов из синапсов, которые служат основным местом их локализации в нервной ткани. Существенным является то, что уменьшение содержания аминов в гипоталамусе под влиянием таких фармакологических препаратов сопровождается изменением кривотропных функций гипофиза. Так, резерпин, приводящий к опустошению головного мозга от запасов норадреналина, дофамина и серотонина, вызывает активацию гипофизарно-надпочечникового комплекса у разных видов животных и человека (Науменко, 1971; Guillemin, 1957; Girod, 1961; Westermann et al., 1962; Westermann, 1965; Giuliani et al., 1966; и др.).

Высказывалось мнение, что резерпин оказывает такое действие не сам по себе, а посредством мобилизации аминов из их депо, наступающей в результате нарушения механизмов связывания их в неактивные комплексы. Вслед за введением резерпина освобождаются в кровь различные запасы норадреналина, дофамина или серотонина, а затем наступает непрерывное, в течение какого-то времени, выделение в кровяное русло малых, ничем не связываемых количеств этих веществ по мере их биосинтеза. В определенной мере это подтверждается тем, что действие однократного введения резерпина на кору надпочечников растягивается до 3 сут (Науменко, 1971), тогда как из организма это вещество выводится в течение нескольких часов (Hess et al., 1956). В отношении серотонина такой точки зрения придерживаются Гольц и сотр. (Holtz et al., 1957) и Броди и сотр. (Brodie et al., 1959). Активирующее действие резерпина на кору надпочечников связывалось с мобилизацией серотонина мозга, а не норадреналина и дофамина. Основанием для такого вывода являлось то, что α -метил-*n*-тирозин в дозе для такого вывода запасы катехоламинов мозга более чем на 24 ч, 400 мг/кг, опустошая запасы серотонина, не стимулировал гипофизарно-надпочечниковую систему, тогда как резерпин, введенный через 24 ч после α -метил-*n*-тирозина, вызывал выраженную активацию этой системы (Westermann et al., 1962; Westermann, 1965).

В ряде исследований (Науменко, 1971; Smelik, 1967a, b; Carr, Moog, 1968; Dixit, Buckley, 1969; Kumeda et al., 1974; и др.) установлено, что предварительное опустошение головного мозга от запасов норадреналина, дофамина и серотонина под влиянием резерпина, α -метил-*m*-тирозина, *n*-хлорфенилаланина и других веществ подобного действия не препятствует активации гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на различные чрезвычайные воздействия. Эти данные послужили основанием для того, чтобы считать участие перечисленных медиаторов и соответствующих хеморецептивных гипоталамических структур в регуляции адренкортикотропной функции гипофиза необязательным. Однако с таким выводом, в котором вообще отрицается какое-либо участие содержащихся в гипоталамусе медиаторов в регуляции кривотропных функций гипофиза, вряд ли можно согласиться. Он основывается на анализе ограниченного количества фактов и не учитывает, видимо, то,

что один и тот же медиатор при прямом действии на клетки может выполнять в зависимости от генетических особенностей клеток и особенностей их рецепторного аппарата функцию не только стимуляторов, но и ингибиторов. А между тем оказалось, что на уровне гипоталамуса такой двойственный характер действия какого-нибудь медиатора на гипоталамические нейроны — закономерное явление.

В одном из исследований у крыс-самцов через час после внутрибрюшинного введения α -адреноблокатора фентоламина (1 и 2 мг/кг веса тела) наблюдалось увеличение концентрации кортикостерона в плазме крови. Пропранолол (β -адреноблокатор) при адекватных дозах и способе введения такого эффекта не давал. При введении фентоламина в дозе 200 мкг/кг (неэффективной при внутрибрюшинном введении) через вживленную иглу в III желудочек мозга также отмечено повышение концентрации кортикостерона в плазме крови. Фентоламин, введенный внутрибрюшинно из расчета 2,0 мг/кг за час до лапаротомии, снимал блокаду коры надпочечников, вызванную дексаметазоном в сочетании с ипрониазидом. Пропранолол на такую блокаду не влиял (Scarpigni, Preziosi, 1973). Авторы считают, что эти данные подтверждают гипотезу об участии α -адренорецепторов в тоническом норадренергическом ингибировании секреции кортикотропин-рилизинг-фактора.

Через день после инъекции крысам 6-оксидофамина внутрибрюшинно и в III желудочек были выявлены уменьшение содержания норадреналина в гипоталамусе, дегенеративные изменения в некоторых окончаниях во внешней части срединного возвышения и повышение кортикостерона в плазме крови. Через 15 дней после внутрибрюшинной инъекции 6-оксидофамина содержание норадреналина в гипоталамусе и кортикостерона в плазме возвращалось к норме. При внутрижелудочковом введении содержание норадреналина в гипоталамусе в это время было понижено, а концентрация кортикостерона в плазме нормализовалась. Авторы (Cuello et al., 1974) считают, что их данные подтверждают взгляд, согласно которому центральная адренергическая система угнетает секрецию АКТГ. В то же время Кумеда и сотр. (Kumeda et al., 1974) отметили уменьшение концентрации норадреналина в гипоталамусе и стволе мозга и содержания кортикостерона в плазме крови через 2 нед после интравентрикулярного введения крысам 6-оксидофамина. Вместе с тем реакция гипофизарно-надпочечниковой системы на иммобилизацию животных, эфир, звук, лизин-вазопрессию и дексаметазон была одинаковой у опытных и контрольных животных. Поэтому авторы полагают, что норадреналин гипоталамуса не участвует в регуляции функции этой системы.

При внутривенном введении собакам 120 мкг/кг/мин норадреналина или 33 мкг/кг/мин дофамина количество 17-ОКС в крови, оттекающей от надпочечников, не отличалось от того его уровня, который возникал (операция проводилась под пентабарбиталовым наркозом) только под влиянием операции по доступу к венам железы. Вместе с тем после введения 50 мг/кг L-ДОФА скорость секреции 17-ОКС снижалась с $9,2 \pm 0,9$ до $2,6 \pm 0,7$ мкг/мин, что не было связано с изменением артериального давления. Введение ингибитора синтеза пирокатехинаминов α -метил-*n*-тирозина за 20 ч до инъекции L-ДОФА повышало минимально эффективную дозу последнего с 50 до 100 мг/кг, а ингибитор моноаминоксидазы — паргалин снижал ее до 10 мг/кг. Ван Лоон и сотр. (van Loon et al., 1971) полагают, что L-ДОФА, проходя гематоэнцефалический барьер, превращается в мозгу в пирокатехинамины и выдвигают гипотезу о блокирующем действии адренергических систем мозга на выброс АКТГ в ответ на стресс.

Гапон (Gapong, 1971) сравнил суточный ритм содержания моноаминов в различных участках головного мозга крыс и кошек и АКТГ в плазме, а также секрецию АКТГ при различных фармакологических воздействиях, изменяющих баланс биогенных аминов, и пришел к выводу, что адренэргические системы мозга ингибирующе влияют на секрецию АКТГ. В этом угнетающем эффекте участвует преимущественно норадреналин, а не дофамин. Серотонин же, по мнению автора, обеспечивает, по-видимому, колебания секреции АКТГ в связи со сменой фаз суточного ритма, в чем основную роль играют серотонинэргические структуры гипоталамуса и гиппокампа.

В опытах на крысах блокада биосинтеза норадреналина ингибитором дофамин- β -оксидазы (диэтилдитиокарбаматом натрия) вызывает изменение активности гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем, близкие к наблюдающимся при введении резерпина. Повышение активности коры надпочечников, вызываемое блокадой синтеза норадреналина, частично предупреждается предварительным угнетением моноаминоксидазы (ипразидом), но, в отличие от резерпиновой активации, не предотвращается блокадой обратного нейронального захвата катехоламинов (имипрамин, диметилимипрамин). Полученные данные авторы (Бару, Расни, 1974) расценивают как доказательство тормозной функции церебрального, особенно новосинтезированного, норадреналина в центральной регуляции гипофизарно-адренокортикальной системы.

В систематическом исследовании Лишака и сопр. (Lissak et al., 1973) введение 20 мкг серотонина в левый желудочек взрослых белых крыс блокировало увеличение уровня кортикостерона в плазме крови через 30 мин после хирургического стресса, вызванного упомянутой интравентрикулярной инъекцией в сочетании с пентабарбиталовым наркозом. Влияние серотонина постепенно уменьшалось и к 90-й мин после операции содержание кортикостерона в крови было таким же, как и в контроле, т. е. после одного наркоза. Имплантация серотонина в передний, медиальный и задний гипоталамус не влияла на базальную секрецию кортикостерона, но после имплантации серотонина в медиальный гипоталамус тормозилось повышение уровня кортикостерона через 30 мин после вдыхания животными паров эфира, а также угнеталось компенсаторное увеличение веса и функции надпочечника, оставшегося после односторонней адреналэктомии.

После острого эфирного стресса наступало значительное уменьшение уровня серотонина в гипоталамусе, что предшествовало максимуму секреции кортикостерона надпочечниками. Через 60 мин после стресса уровень кортикостерона резко снижался, а содержание серотонина в гипоталамусе увеличивалось сверх нормы. Через 120 мин после стресса концентрация кортикостерона в плазме и серотонина в гипоталамусе нормализовалась. Внутривентрикулярное введение ингибитора синтеза серотонина — *n*-хлорфенилаланина (300 мг/кг) за 48 ч до опыта приводило к усилению и более длительному повышению уровня кортикостерона плазмы после эфирного стресса по сравнению с контролем. При этом содержание серотонина в гипоталамусе было неизменно низким. Ингибитор моноаминоксидазы — ниламид (250 мг/кг) при внутривентрикулярном введении тормозил активацию надпочечников в ответ на стресс: увеличение уровня кортикостерона в плазме было меньше, а возврат к исходным величинам наступал скорее. При этом содержание серотонина в гипоталамусе повышалось и лишь незначительно уменьшалось после стресса. Через 7 дней после билатеральной адреналэктомии содержание серотонина в гипоталамусе уменьшалось. Через 30 мин после

эфирного стресса оно снижалось еще более, а через 90 мин восстанавливалось до исходного уровня. Кортикостерон плазмы не определялся после билатеральной адреналэктомии. Введение intactным крысам АКГГ (2 ЕД) или кортикостерона (1 мг/кг) увеличивало как содержание кортикостерона в плазме, так и серотонина в гипоталамусе. ДОК не оказывал такого влияния. В связи с приведенными данными предполагается, что гипоталамическая серотонинэргическая система ингибирует вызываемую стрессом активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Острый стресс уменьшает резерв серотонина в гипоталамусе и таким образом освобождает гипоталамус от серотонинэргического ингибирования.

Выше отмечалось, что овуляторный акт, так же как и активация системы аденогипофиз — кора надпочечников, совпадает с уменьшением содержания катехоламинов и с повышением активности моноаминоксидазы в гипоталамусе. В связи с этим следовало бы ожидать, что резерпин, вызывая массивное освобождение не только серотонина (Shore et al., 1955; Westermann, 1965), но и катехоламинов из центральной нервной системы и на периферии (Holzbauer, Vogt, 1954; Bertler et al., 1956; Carlsson et al., 1957; Paasonen, Kraver 1959; Malhorta, Prasad, 1962; и др.), должен приводить к усилению лютеинизирующей функции передней доли гипофиза, подобно тому как это происходит с адренокортикотропной функцией. В действительности же резерпин, опустошая головной мозг от запасов биогенных аминов, не только не вызывает, но и предотвращает спонтанную овуляцию у взрослых самок, а также овуляцию у неполовозрелых крыс, подготовленных к наступлению ее введением сыворотки жеребых кобыл; он нарушает также течение эстрального цикла и подавляет компенсаторную гипертрофию яичника (Чиквашвили, 1963; Соколова и др., 1969; Barraclough, 1955; Barraclough, Sawyer, 1957). То, что этот эффект связан в основном с опустошением центральных катехоламиновых депо, видно из результатов исследований с гуанетидином, который, оказывая только периферическое симпатолитическое действие, не влиял на овуляцию (Barraclough, 1955). Это следует также из результатов опытов с применением α -метил-*n*-тирозина, который ингибирует синтез пирокатехинаминов в мозгу. Этот ингибитор блокирует овуляцию у неполовозрелых крыс, получивших сыворотку жеребых кобыл и хориогонин, если вводить его в день проэструса между 15 и 16 ч. Восстановление резервов дофамина и норадреналина в мозгу путем введения их предшественника L-диоксифенилаланина (L-ДОФА) сопровождалось восстановлением овуляции до субнормального уровня (Kogdon, Glowinski, 1969).

Введение животным резерпина и других фармакологических препаратов (тетрабензанин, α -метил-ДОФА), блокирующих овуляцию посредством аналогичных механизмов, после того как овуляция наступила, приводит к развитию ложной беременности, т. е. стимулирует лютеотропную (лактотропную) функцию передней доли гипофиза. Угнетение же моноаминоксидазы ипрониазидом нейтрализует этот эффект резерпина, и ложная беременность не развивается (Corrola et al., 1965, 1966; Lippmann et al., 1967). Из этого, по мнению авторов, следует, что норадреналин стимулирует те гипоталамические механизмы, которые регулируют лютеинизирующую функцию аденогипофиза, а механизмы, определяющие лактотропную функцию, ингибирует. Они считают также, что для оптимального гипоталамического контроля за гонадотропными функциями аденогипофиза большее значение имеет интенсивность синтеза и выделения катехоламинов, чем их концентрация в гипоталамусе.

К аналогичным выводам приходят и другие исследователи (Smelik, 1967a, b; van Maanen, Smelik, 1968). Имплантация кусочка желатинизированного резерпина, в участок базального гипоталамуса крысы, расположенного впереди от медиальной эминенции, вызывала опустошение поверхностной зоны срединного возвышения от находившегося в нем дофамина и одновременно приводила к расстройству эстрального цикла, образованию децидуом в матке, характерных для ложной беременности и указывающих на усиленное выделение лактотропного гормона. Введение ипрониазида предотвращало развитие перечисленных изменений, развивающихся в связи с действием резерпина. Полагая, что дофамин угнетает лактотропную функцию аденогипофиза, действуя на его паренхиму непосредственно, авторы считают, что моноаминергические туберо-инфундибулярные нейроны осуществляют контроль за этой аденогипофизарной функцией путем выделения дофамина в сосуды портальной системы кровообращения. Это, по-видимому, не соответствует действительности, так как в настоящее время точкой приложения действия дофамина считаются нейросекреторные клетки гипоталамуса. Этот вывод не согласуется также с приведенными выше данными о том, что ложная и истинная беременность, так же как и лактация, совпадают с повышенным содержанием дофамина в туберо-инфундибулярных моноаминергических нейронах (Fuxe et al., 1967). Выключение активности аминоксидазы ипрониазидом, паргиллином и иналамидом и создание таким образом условий для повышения уровня моноаминов в медиальной эминенции не оказывало влияния на лютеинизирующую функцию передней доли гипофиза у крыс с четырехдневным циклом, хотя снимало блокирование овуляции, наступающее в результате инъекции резерпина (Meyerson, Sawyer, 1968).

В. Н. Анисимов (1975) вводил гемикастрированным самкам крыс в течение недели диэтилстильбэстрол-пропионат, а также пропранолол, пироксан, дигидроэрготоксин, аминазин, α -метил-ДОФА, дисульфирам, L-ДОФА, дифенин. Адреноблокаторы аминазин и α -метил-ДОФА подавляли компенсаторную гипертрофию яичника и препятствовали ингибирующему эффекту эстрогена на компенсаторную гипертрофию яичника, тогда как ингибитор диамиин- β -гидроксилазы дисульфирам потенцировал эффект диэтилстильбэстрола. L-ДОФА в малых дозах стимулировал компенсаторную гипертрофию яичника, а в больших дозах, так же как и дифенин, не влиял на степень компенсаторной гипертрофии яичника и потенцировал ингибирующее действие эстрогена. Автор предполагает, что в механизме компенсаторной гипертрофии яичника ключевую роль играет высвобождение норадреналина в центральных адренергических нейронах, тогда как ингибирующее действие эстрогенов опосредовано через стимуляцию высвобождения дофамина.

Таким образом, медиаторы, содержащиеся в соответствующих структурах гипоталамуса, по отношению к одним нейросекреторным клеткам, которые вырабатывают факторы, реализующие аденогипофизарный гормонорегуляторный эффект, выступают как агенты, активирующие функцию этих нейронов, а по отношению к другим клеткам — как ингибиторы. Следствием предварительного уменьшения содержания норадреналина, дофамина или серотонина в гипоталамусе может явиться ограничение степени активации синтеза рилизинг-факторов при стрессе или освобождение от ингибирования биохимических структур, осуществляющих такой синтез. Накапливающиеся в гипоталамусе биогенные амины могут участвовать в механизмах гипоталамической регуляции аденогипофизарного гормонорегуляторного эффекта, по-видимому, путем стимуляции и путем торможения

биосинтеза и освобождения факторов, ингибирующих кринотропные функции гипофиза.

Тот факт, что чрезвычайные воздействия на организм приводят к изменению содержания в гипоталамусе и крови всех известных химических передатчиков нервного возбуждения, позволяет считать, что гипоталамические регуляторные акты по отношению к аденогипофизарному гормонопозеу осуществляются с участием нескольких медиаторов и соответствующих хемореактивных структур гипоталамической области головного мозга. В целостной реакции гипоталамуса на раздражение организма трудно различить, какой медиатор и какая хемореактивная структура включаются в эту реакцию первично или вторично. Тем не менее можно полагать, что их участие в регуляции биосинтеза и освобождения гипоталамических факторов, реализующих или ингибирующих кринотропные функции гипофиза, осуществляется в тесной взаимосвязи друг с другом, основанной на антагонистических, синэргических, потенцирующих, депотенцирующих, субординационных и реципрокных отношениях.

В ряде приведенных выше работ содержатся данные, свидетельствующие о том, что упомянутая взаимосвязь может выражаться в причинной зависимости одной хемореактивной системы от другой. Сообщается, в частности, что в реализации нейрогенного стимула, приводящего к усилению лютеинизирующей функции гипофиза участвуют холинэргические и адренэргические гипоталамические механизмы и что первые не только предшествуют вторым, но и выступают по отношению к ним в качестве непосредственного причинного фактора (Sawyer et al., 1947, 1949a — c). Показано, что гистамин при внутрикритидном и интравентрикулярном введении, подобно М-холинорегулирующим веществам, способствует выбросу кортикотропинстимулирующего фактора из гипоталамуса и что эти эффекты не наблюдались на фоне действия амизила и дексаметазона. В связи с этими данными высказывается мнение, что гистамин влияет на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники через М-холинорегулирующие структуры мозга и что эти последние связаны с рецепторами, участвующими в активации синтеза кортикотропин-релизинг-фактора (Марукян и др., 1973).

С. Ю. Савицкий (1974) приводит данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи серотонинэргических и норадренэргических синаптических структур головного мозга в их реакциях на изменение содержания тиреоидных гормонов в организме. Однако в экспериментах Л. П. Дунаевой (1974) взаимосвязь между этими структурами не проявлялась. Введение животным в течение 5 дней аминазина в дозе 2 мг/кг не вызывало изменений скорости секреции кортикостерона. Если же на этом фоне тем же животным вводили 5-окситриптофан, то наблюдалась резкая, статистически достоверная активация системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников. При этом содержание кортикостерона в надпочечниковой вене увеличивалось с 12,9 до 26,4 мгк/100 г/час. На этом основании автор пришел к выводу, что возбуждение серотонинорегулирующих структур гипоталамической области может привести к активации гипофизарно-надпочечниковой системы без включения адренорегулирующих структур заднего гипоталамуса и ретикулярной формации (последние сами способны вызвать активацию этой системы).

Судя по результатам ряда работ, для осуществления оптимального гипоталамического контроля за аденогипофизарным гормонопозеом большое значение имеет не только уровень содержания медиаторов в гипоталамусе и последовательность их включения в реакцию, но и интенсивность их синтеза и освобождения из синапсов, количественные

соотношения между ними, влияния одного медиатора, а также его предшественников на биосинтез, накопление и использование других медиаторов и иные параметры их метаболизма (Савицкий, 1974; Coppola et al., 1965, 1966; Lippmann et al., 1967; и др.).

Таким образом, результаты экспериментов самой различной методической сложности свидетельствуют о том, что гипоталамус с содержащимися в нем моноамин- и холинэргическими структурами является единственным тканевым образованием организма (не считая, возможно, эпендимы крыши диэнцефальной области или эпифиза), посредством которой циркулирующие в крови и цереброспинальной жидкости медиаторы могут оказывать свое действие на специфические функции аденогипофиза и посредством тропных гормонов на эндокринные железы. Эту свою роль посредника гипоталамус может осуществлять благодаря способности его нейронов преобразовывать неспецифические стимулы, носителями которых являются медиаторы, в специфическую гуморальную активность, посредством которой осуществляется гипоталамический контроль за аденогипофизарным гормонопозом. Очевидно, что для восприятия непосредственного действия приносимых с кровью медиаторов гипоталамус должен обладать соответствующими, специфическими для каждого медиатора рецепторными приборами. Этот вывод, следующий из приведенных данных, подтверждается результатами других исследований, основной целью которых являлось специальное изучение хеморецепторов гипоталамической области.

Клетки, чувствительные к адреналину, были обнаружены путем аппликации фармакологических препаратов на отдельные группы нейронов. Эти клетки расположены в основном в заднем гипоталамусе (Potter, 1952; Baust, Katz, 1961), хотя обнаруживаются и в других его частях (Тонких и др., 1965; Brooks et al., 1962; Orden, van Sutin, 1963). Микроэлектрофоретическим методом выявлено наличие специфически индивидуальных нервных клеток, реагирующих на локальное введение ацетилхолина, норадреналина и серотонина, т. е. клеток, содержащих холино-, адрено- и серотонинореактивные структуры (Bloom et al., 1963; Salmoiraghi, Stefanis, 1965; и др.).

Не менее важны в плане поставленного здесь вопроса сведения о наличии в нервной ткани головного мозга ферментных систем для синтеза и инактивации ацетилхолина, катехоламинов и серотонина (Bogdanski, Udenfriend, 1956; Axelrod et al., 1959; Weiner, 1960, 1964; Brodie, Beaven, 1963; Sourkes, 1964; Iversen, Glowinski, 1966; и др.), а также специальных механизмов, определяющих поглощение и депонирование моноаминов (Brodie, Beaven, 1963). Адреноцептивные нейроны тесно переплетаются с холино- и серотониноцептивными нейронами. В одной и той же области и даже в одном и том же ядре могут встречаться все три типа нейронов. Это относится к преоптической области гипоталамуса и к его латеральному отделу. Установлено наличие в гипоталамусе нейронов, одинаково чувствительных к ацетилхолину, норадреналину и серотонину (Salmoiraghi, Stefanis, 1965), т. е. обнаружено существование полихимизма гипоталамических нейронов. Непосредственное подведение к этим нейронам медиаторов нервного возбуждения вызывает разнообразные эффекты со стороны гипоталамо-нейрогипофизарной, гипоталамо-аденогипофизарной и неэндокринных систем. Это подтверждает возможность непосредственного действия изменений концентрации физиологически активных веществ в крови на деятельность нейросекреторных образований гипоталамуса.

Вслед за обнаружением в гипоталамусе холино-, адрено-, дофамино-, серотонино- и гистаминочувствительных нейронов возник вопрос

о локализации в этих нервных клетках структур, воспринимающих действие медиаторов нервного возбуждения (см. рис. 11, 46—49). В первую очередь в связи с этим обращали на себя внимание локализованные на телах, отростках и концевых аппаратах этих отростков нейросекреторных клеток синапсы аксонов самого различного происхождения (de Robertis, 1960, 1964; Follenius, Porte, 1962; Fridberg, 1963; Normann, 1965; Peterson, 1965; Bargmann, 1966; Polepov, Senchic, 1966; и др.), которые могут принадлежать нейронам, расположенным в одном и том же, в соседних и в отдаленных ядрах гипоталамуса или в ядрах других отделов головного мозга (см. рис. 6, 7, 11, 12). И если бы медиаторы, циркулирующие в крови, способны были проникать в нервные окончания, и в частности в синаптические щели, и контактировать с рецепторами постсинаптических мембран, то вопрос о механизме действия на нейросекреторные клетки всякого превышения концентрации того или иного медиатора над фоновым уровнем в крови решался бы сам по себе, как вопрос о механизме действия избыточного внутрисинаптического отделения медиатора. Однако прямые данные о том, что циркулирующие в крови медиаторы могут действовать при помощи именно такого механизма, отсутствуют.

Вместе с тем имеются сведения, что медиаторы могут поглощаться нервными окончаниями из межклеточной среды, куда они попадают непосредственно из соседних концевых аппаратов или из крови (см. рис. 37, 38, 56). Было, в частности, показано поглощение нервными окончаниями меченых катехоламинов (Wolfe et al., 1962; Axelrod, 1962, 1964; Potter, Axelrod, 1963a, b; Snyder et al., 1965a, b). Подобные сведения получены и в отношении серотонина (Marchbanks et al., 1964). По-видимому, такой способ пополнения запасов медиаторов нервными окончаниями имеет определенное физиологическое значение (Brown, 1965). Об этом свидетельствует хотя бы тот факт, что около 20% норадреналина нервных окончаний миокарда захватывается из крови (Kopin, Gordon, 1963). Сведения по этому вопросу в последнее время обобщены О. М. Авакьяном (1973).

В связи с этими данными, а также данными о том, что катехоламины межклеточной среды и крови не обязательно имеют нервное происхождение, в синаптических пузырьках, расположенных перед пресинаптической мембраной, в принципе возможно присутствие медиатора, синтезированного за пределами нервной ткани. Однако этот способ пополнения запасов медиаторов в синаптических пузырьках не является универсальным. Холинэргические нервные окончания такой способностью, по-видимому, не обладают. Они не поглощали из внеклеточной среды ацетилхолин, хотя способны были аккумулировать продукты расщепления этого медиатора и использовать их для его ресинтеза (Perry, 1953; Andres, 1964).

Некоторые медиаторы могут действовать непосредственно на внутриклеточные компоненты иннервируемой клетки (см. рис. 37, 38, 56), минуя рецепторы постсинаптической мембраны (Bülbring, 1960). В свою очередь эти рецепторы могут взаимодействовать не только с соответствующими медиаторами, но и с гормонами — катехоламинами хромаффинных клеток, глюкагоном, вазопрессинном и др. (Burn, Rand, 1962; Poisner, 1964; Bartelstone, Nasmyth, 1965).

Имеются сведения, что катехоламины, попадающие в капиллярную систему поперечнополосатой мышцы, изменяют функциональное состояние отдельно нервно-мышечного синапса и мышечного волокна. Это действие катехоламинов выражается в облегчении нервно-мышечной передачи, осуществляемой ацетилхолином, в усилении специфического влия-

Углубленный физиологический и биохимический анализ механизмов сенсibilизации к химическим раздражителям денервированных тканевых структур, в частности поперечнополосатой мускулатуры, привел к заключению о существовании почти во всех тканях, в том числе и в нервной, несинаптических (недифференцированных) холинорецепторов. За последние два десятилетия обнаружены несинаптические Н-холинорецепторы, принадлежащие хемо- и барорецепторам сосудов, болевым, температурным и тактильным рецепторам кожи и слизистых оболочек (Аничков, Беленький, 1962; Diamond, 1959; Witzleb, 1959; Paintal, 1964), двигательным нервным волокнам и окончаниям (Экклс, 1966; Feng, Li, 1941; Ritchie, Armett, 1963; Hubbard et al., 1965; Ritchie, 1965;), а также несинаптические М-холинорецепторы в нейронах вегетативных ганглиев (Шевелева и др., 1965; Лукомская, 1969; Ambache et al., 1956; Eccles, Libet, 1961; Volle, 1962; Jones, 1963; Trendelenburg, 1966; и др.), в клетках Реншоу спинного мозга (Eccles, 1957; Curtis, Ryall, 1964, 1966a—c) и в нейронах головного мозга (Bradley, Wolstencroft, 1965; Curtis et al., 1966). Следовательно, несинаптические холинэргические рецепторы не менее распространенное явление, чем несинаптические адренорецепторы.

Периферические нервные окончания, которые могли бы быть местом синтеза серотонина, использования этого вещества в качестве синаптического медиатора и поступления его в кровь, не обнаружены. Поэтому серотонинэргические рецепторы периферических органов и тканей, по всей видимости, относятся к несинаптическим.

Таким образом, в организме животных имеется весьма обширное рецепторное поле, представленное несинаптическими холино-, адрено- и серотонинореактивными структурами клеток различного происхождения, которое может оказаться местом приложения действия ацетилхолинов, адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина, попадающих из мест своего образования в общее кровеносное русло. Нет оснований сомневаться в том, что гипоталамические нейроны не являются в этом отношении исключением. Возможно, что упомянутый рецепторный полихимизм этих нейронов в значительной мере определяется наличием различных несинаптических хемореактивных приборов (Itoh, 1957) добавление адреналина или норадреналина к гомогенату гипоталамической и нейрогипофизарной паренхимы приводило к повышению способности инкубируемой смеси возбуждать секрецию АКТГ находящимся в ней аденогипофизом. Поскольку гомогенизация нервной ткани приводит к нарушению не только межнейронных взаимоотношений, основанных на синаптических связях, но и целостности самих нейронов, их отростков и терминальных образований, можно полагать, что этот эффект катехоламинов обуславливался в какой-то мере их контактами с несинаптическими адренорецепторами.

НЕЙРОГИПОФИЗ И ГИПОТАЛАМО-НЕЙРОГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА

Из данных, приведенных в главе 1, видно, что гоморни-положительные клетки ядер переднего гипоталамуса и нейрогипофиз чутко реагируют на воздействия, прилагаемые к шейным симпатическим и блуждающим нервам. Это позволило полагать, что медиаторы крови и гипоталамических структур также должны принимать участие в регуляции структуры и функции этих клеток и нейрогипофиза. К настоящему времени накопилось достаточно данных, подтверждающих это предположение.

Поскольку основными структурными элементами задней доли гипофиза являются разветвления и окончания отростков нейросекреторных клеток, образующих мощный супраоптико-паравентрикулярно-гипофизарный тракт, и в связи с тем, что нейрогипофиз рассматривается как резервуар, в котором происходит временная аккумуляция нейросекреторных продуктов, вырабатываемых в гипоталамических ядрах, представляется целесообразным совместное обсуждение вопросов о характере и механизмах влияния медиаторов на функциональную активность нейрогипофиза и ядер переднего гипоталамуса.

Медиаторы и их ферменты в гипоталамо-нейрогипофизарной системе. Вокруг нейросекреторных клеток супраоптического ядра у млекопитающих обнаружены многочисленные моноаминэргические волокна (Falck, 1964; Fuxe, Hökfelt, 1967), а у птиц и мышей вокруг перикарионов отмечена высокая активность моноаминоксидазы (Ugano, 1968). Другими электронно-микроскопическими исследованиями установлено наличие типичных синаптических бляшек на перикарионах, отростках и терминалях нейросекреторных клеток преоптического, супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса крыс (Приймак, 1968; Peterson, 1965), мышей (Сенчик, 1969; Bargmann, 1966; Polenov, Senchic, 1966), рыб и летучих мышей (Follenius, 1963). Наряду с синаптическими пузырьками эти бляшки содержат гранулы с электронноплотным содержимым, которые напоминают собой гранулы катехоламинов (см. рис. 7) в синапсах адренэргической природы (Сенчик, 1969; Дедов, Войткевич, 1970; Polenov, Senchic, 1966). Флюоресцентно-микроскопический анализ показал, что адренэргические волокна и синапсы, локализованные вокруг перикарионов нейросекреторных клеток переднего гипоталамуса, действительно содержат в больших концентрациях катехоламины (Говырин и др., 1966; Баранов и др., 1969; Константинова, 1970; Carlsson et al., 1962; Konstantinova, 1967). Супраоптическое ядро обладает более развитой адренэргической иннервацией (Константинова, 1970). Высказывается предположение, что моноамины являются продуктом расположенного на уровне перикарионов аппарата Гольджи, откуда они с током аксоплазмы поступают к нервным окончаниям и избирательно накапливаются в синапсах. Топографически распределение катехоламинов в гипоталамических образованиях совпадает с распределением моноаминоксидазы (Barry, 1970).

Как уже отмечалось, отчетливая реакция крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса на раздражение или удаление верхних шейных симпатических узлов служила в свое время основанием для вывода о прямой зависимости структуры и функции нейросекреторных клеток

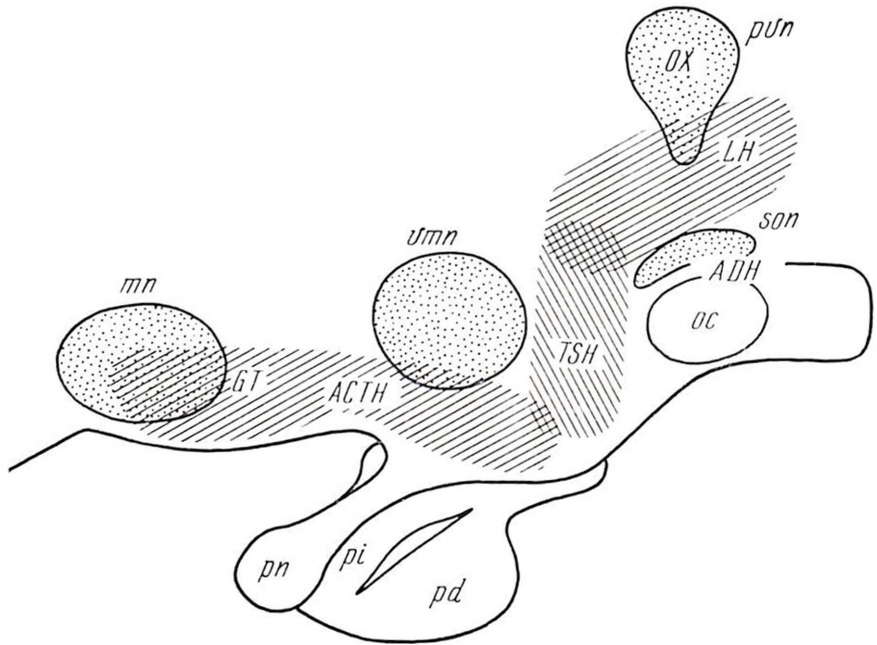


Рис. 52. Локализация в гипоталамусе зон, раздражение или разрушение которых влияет на секрецию гипофизарных гормонов: адренкортикотропного (ACTH), гонадотропных (GT), тиреотропного (TSH), антидиуретического (ADH), окситоцина (OX); и лактоотропного (LH) (Harris, 1955с)

pd — передняя доля гипофиза;
 pi — средняя;
 pn — задняя;
 mn — мамиллярное ядро;

pvn — паравентрикулярное ядро;
 son — супраоптическое ядро;
 vtn — вентромедиальное ядро;
 oc — зрительная хиазма

супраоптического и паравентрикулярного гипоталамических ядер от периферических симпатических волокон. Однако по мере накопления данных морфологических и физиологических исследований этот вывод все больше кажется малоубедительным.

Высказывается мнение, что тела адренэргических нейронов, терминали которых обнаруживаются в нейросекреторных гипоталамических ядрах, находятся в варолиевом мосту и продолговатом мозгу, откуда отходящие от них афферентные адренэргические волокна поступают в составе срединного пучка telencephalon (см. рис. 1, 11). Заканчиваются они главным образом в супраоптическом, преоптическом и паравентрикулярном ядрах, а также в ретрохиазматической области, паравентрикулярном ядре и в образованиях латерального гипоталамуса (Fuxe, Hökfelt, 1969; Baggu, 1970). Барри (Baggu, 1970) допускает, что накапливающиеся в синапсах моноамины влияют либо в общем на всю клетку, либо избирательно на биохимическую специфическую систему нейрона, определяющую биосинтез нейрогормонов и рилизинг-факторов. Сообщается также, что и аксоны нейронов вентролатерального ядра прослеживаются в передней гипоталамической области и даже заканчиваются в паравентрикулярном ядре (Сентаготан и др., 1965; Kaelberg, Leeson, 1967). Высказывается предположение, что супраоптическое и паравентрикулярное ядра получают волокна адренэргических нейронов, расположенных в вентромедиальном ядре и оказывающих угнетающее влияние на нейросекреторные клетки переднего гипоталамуса (Алешин, 1976). Предположение о том, что функция нейросекреторных элементов, составляющих гипоталамо-нейрогипофизар-

ную систему, находится под контролем мелкоклеточных ядер вентрального гипоталамуса, в частности инфундибулярного ядра, высказывает А. Л. Поленов (1968, 1970а, б). Он допускает, что этот контроль осуществляется с помощью медиаторов катехоламиновой природы и распространяется как на внутриклеточный синтез, так и на выведение нейросекреторного материала из нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер (см. рис. 2, 6, 9, 12). Носителями катехоламинов, по мнению автора, являются выявленные электронно-микроскопически в телах нейронов некоторых мелкоклеточных ядер единичные мелкие (500—1000 Å) и более крупные (до 1500 Å) гранулы (Поленов, 1970а, б). Вместе с тем катехоламиновая природа подобного рода гранул оспаривается. Так, Н. И. Дедов и А. А. Войткевич (1971) полагают, что гранулы и пузырьки с плотным содержимым, обнаруживаемые в перикарионе нейронов аркуатного (туберо-инфундибулярного) ядра среднего гипоталамуса и в нервных окончаниях палисадной зоны срединного возвышения, являются носителями рилизинг-факторов.

Предположение о том, что периферические симпатические стимулы оказывают влияние на функцию и структуру нейронов передних ядер гипоталамуса через адренэргические нервные клетки среднего мозга и туберальных гипоталамических ядер находит подтверждение в факте одновременного изменения функциональной активности катехоламиновых ядер переднего гипоталамуса и содержания катехоламинов не только в подбугорье, но и в среднем мозгу. Эта одновременность изменений обуславливается, по-видимому, тем, что отходящие от среднего мозга (дорзальной покрышки и ретикулярного ядра) и проходящие в составе дорзального продольного пучка (пучка Шютца) восходящие нор-адренэргические волокна, достигают дорзо- и вентромедиального ядер перивентрикулярной зоны и паравентрикулярного ядра (Anden et al., 1966; Fuxe, Hokfelt, 1969; Hokfelt, Fuxe, 1972; Jonsson et al., 1972). Эти данные подтверждают предположение Фукса (Fuxe, 1965), что адренэргические волокна гипоталамуса не принадлежат симпатическому отделу нервной системы, а его катехоламины — терминалям симпатических волокон. Вместе с тем имеются основания считать, что стимулы, исходящие от верхних шейных симпатических ганглиев, каким бы путем они ни поступали в гипоталамус, оказывают значительное влияние на метаболизм катехоламинов в этом отделе мозга. Точкой приложения этих симпатических стимулов являются, по мнению Б. В. Аleshina (1976), адренэргические ядра среднего мозга.

У крыс и мышей синапсы, которыми заканчиваются аксоны на телах и отростках гомори-положительных нейросекреторных клеток, содержат маленькие зернышки диаметром около 1000 Å и маленькие пузырьки диаметром около 500 Å (Miyakami, 1962; Peterson, 1965; Polenov, Senchic, 1966). Их форма и величина позволяют полагать, что зерна, по-видимому, включают в себя моноамины, а пузырьки — ацетилхолин. Последнее подтверждается ранее высказанным мнением о возможной холинэргической иннервации супраоптического ядра (Feldberg, Vogt, 1948), которое основывается на том, что в супраоптической области была обнаружена высокая ацетилхолинэстеразная активность. В дальнейшем было установлено, что высокая активность ацетилхолинэстеразы локализуется в перикарионах и аксонах нейросекреторных клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер (Abraham et al., 1957; Kivalo et al., 1958a, b; Koelle, 1961; Arvy, 1963; Kohashi et al., 1964; Shute, Lewis, 1966). При этом обращается внимание на то, что если сами нейросекреторные клетки супраоптического и паравентрикулярного ядер избилуют холинэстеразой, то пресинап-

тические волокна, подходящие к этим клеткам, холинэстеразы не содержат (Koelle, 1961; Shute, Lewis, 1966). Отсюда делается заключение, что нейросекреторные клетки супраоптического и паравентрикулярного ядер содержат и ацетилхолин, который, освобождаясь в терминалях этих клеток, активирует здесь же выделение нейросекрета и облегчает проникновение нейрогипофизарных гормонов, рилизинг-факторов и моноаминов в общий кровоток и кровоток портальных сосудов передней доли гипофиза (Koelle, 1962; Mazzuca, 1970). По всей видимости, прежнее мнение о том, что супраоптико-нейрогипофизарный тракт не обеспечен холинэргическими механизмами (Harris, 1951a, b), не имеет под собой фактических оснований, и можно считать, что функция нейросекреторных клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, так же как и нейрогипофиза, контролируется холинэргическими структурами.

В литературе отсутствуют данные, которые бы свидетельствовали о наличии в гипоталамусе, вообще, и в его нейросекреторных ядрах, в частности, холинэргических волокон периферического происхождения. Можно полагать, что метаболизм ацетилхолина в передних гипоталамических ядрах находится под контролем как холинэргических, так и адренэргических нейронов, расположенных в ядрах среднего мозга и туберальных ядер.

Обилие адренэргических структур в ядрах переднего гипоталамуса, и особенно в супраоптическом ядре, а также в срединном возвышении сочетается с их малочисленностью в главной задней части нейрогипофиза, которая, как отмечалось выше, получает адренэргические волокна из верхних шейных симпатических узлов (см. рис. 4, 6, 12). Эти волокна, по мнению некоторых авторов, связаны не с паренхимой задней доли гипофиза и даже не с ее капиллярами, а с гладкомышечными структурами более крупных сосудов (Константинова и др., 1970; Поленов, 1970а, б).

Ряд исследователей придерживаются взгляда, согласно которому иннервация задней доли гипофиза имеет холинэргический характер. Предполагается, что в этой доле существуют синапсы, аналогичные ганглионарным, поскольку содержание ацетилхолина в ней оказалось почти таким же (15—20 мкг/г ткани), как и в верхнем шейном симпатическом ганглии (Аничков, Белоус, 1947; Белоус, 1948, 1949, 1950, 1952а, б; Аничков, 1951). Тот факт, что при раздражении электрическим током ножки изолированного гипофиза повышение содержания окситоцина в перфузате сопровождалось увеличением количества ацетилхолина, принят как прямое доказательство наличия холинэргической иннервации в задней доле гипофиза и медиаторной роли ацетилхолина. Утверждается также, что нейрогипофиз содержит Н-холинорецепторы. Этот вывод сделан на том основании, что атропин, блокирующий М-холинорецепторы, не снимал действия ацетилхолина и никотина на изолированный гипофиз, эффект которых выражался в отделении в перфузионную жидкость антидиуретического гормона. В задней доле гипофиза крысы обнаружены ацетилхолинэстераза и бутирилхолинэстераза (псевдохолинэстераза), локализующиеся вдоль кровеносных сосудов (Losbek et al., 1971). Предполагается также, что холинэстераза содержится и в питуицитах.

В отличие от нейрогипофиза крысы, в нейрогипофизе кролика ацетилхолинэстераза обнаружена только в единичных тонких нервных волокнах, что, по-видимому, свидетельствует о неординарном функциональном значении фермента для деятельности задней доли гипофиза животных различных видов. Вместе с тем Фельдберг и Форт (Feldberg,

Vogt, 1948) обнаружили в нейрогипофизе незначительное количество холинацетилазы, которая принимает участие в биосинтезе ацетилхолина.

Приведенные данные о наличии в различных участках гипоталамо-нейрогипофизарной системы медиаторов нервного возбуждения, ферментов, участвующих в биосинтезе и расщеплении этих веществ, а также рецепторных приборов, воспринимающих их действие, позволяют считать, что любое отклонение от оптимального уровня содержания медиаторов в самой гипоталамо-нейрогипофизарной системе или в жидких средах организма должно отражаться на функциональной активности этой системы. Этот вывод находит подтверждение в результатах экспериментов самой различной структуры.

Влияние биогенных аминов на гипоталамо-нейрогипофизарную систему. По немногочисленным данным литературы, инъекции адреналина млекопитающим вызывают накопление нейросекрета в ядрах переднего гипоталамуса и в задней доле гипофиза (Kivalo, Arko, 1957; Fujita, Hartmann, 1961; и др.), а также вакуолизацию ядер и цитоплазмы секреторных нейронов (Shimazu, цит. по: See-Barry, 1961). Задержка нейросекрета в задней доле гипофиза, проявляющаяся в увеличении размеров и количества накапливающихся здесь нейросекреторных гранул, объясняется блокадой адреналином отдачи нейросекрета в кровь. Механизмы этой блокады сводятся к обнаруженным электронно-микроскопически изменениям эндотелия капилляров и расширению перикапиллярных пространств (Fujita, Hartmann, 1961). Однако Осава Ясухида и сотр. (Osawa Yasuhide et al., 1961), сообщают о резком снижении количества нейросекрета в гипоталамо-нейрогипофизарной системе после введения адреналина.

В одной из работ введение собакам, находящимся под морфинно-барбиталовым наркозом, в бедренную вену небольшими дозами в течение 40—60 мин адреналина (по 1—1,2 мг на животное) приводило к резкому увеличению нейронов супраоптического ядра, их набуханию, округлению и потере ими своей биполярной структуры. Резко увеличивались размеры нейросекреторных гранул, заполнявших всю цитоплазму, и практически исчезала инсулевская субстанция. Мелкие клетки, наблюдавшиеся в норме, почти не определялись. Ядра клеток увеличивались, некоторые из них приобретали пузырьковидный характер. Аксоны у полюсов клеток превращались в объемистые резервуары, заполненные нейросекретом, который в большом количестве определялся по ходу всего гипоталамо-гипофизарного тракта. Вместе с тем задняя доля гипофиза оказывалась очень бедной секретом и не содержала телец Герринга, что расценивается как признак быстрой утилизации нейросекрета, опережающей его поступление в нейрогипофиз (см. рис. 10, e). Паравентрикулярные ядра после введения адреналина не меняли ни своей структуры, ни размеров, что свидетельствует о разном функциональном назначении супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (см. рис. 10, e) (Богданович и др., 1968). Неодинаковая реакция со стороны супраоптического и паравентрикулярного ядер на адренэргические воздействия отмечена и в других работах (A. Soulaigac, M. Soulaigac, 1964). Оценивая реакцию супраоптического ядра на введение собакам адреналина по перечисленным изменениям, Н. К. Богданович и сотр. (1968) соглашаются с тем, что увеличение размеров нейронов и повышенное количество нейросекрета по ходу гипоталамо-нейрогипофизарного тракта являются признаком резкого повышения их функциональной активности (Алешин, Саренко, 1947; Bachrach et al., 1954; Bachrach, 1957).

Значительное опустошение нейросекреторного депо в задней главной части нейрогипофиза, наблюдающееся при стрессе, объясняется повышением проницаемости сосудистой сети этого образования для нейросекреторного материала под влиянием накапливающихся в нем и в среднем возвышении катехоламинов. При этом катехоламины повышают проницаемость сосудов не сами по себе, а через изменения обмена гистамина, определяющегося здесь в большом количестве (Акмаев, Донат, 1966). В связи с этим представляют интерес результаты исследований, в которых в качестве раздражителя использовался гистамин. Введение этого вещества крысам-самцам в цистерну мозга или в сонную артерию через 10—15 мин вызывало значительное уменьшение содержания нейросекреторного материала в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер, более резко выраженное в клетках супраоптического ядра. При этом количество нейросекрета в нейрогипофизе было также резко снижено, а в ряде случаев он полностью отсутствовал (Галоян, 1965).

Предполагая, что указанное действие гистамина на гипоталамо-нейрогипофизарную систему опосредуется системой ацетилхолин — холинэстераза, этот автор провел изучение влияния гистамина на холинэстеразную активность в микроструктурах гипоталамуса. У нормальных животных им обнаружена высокая ацетилхолинэстеразная активность в ядрах переднего и особенно заднего и латерального гипоталамуса, расположенных вблизи III желудочка. Различные нейроны в рамках одних и тех же ядер имеют по этому признаку различные функционально-биохимические особенности. В супраоптическом ядре холинэстераза сосредоточена в основном в больших нейросекреторных клетках. Выяснилось, что результатом введения крысам в сонную артерию гистамина (0,16 мг/100 г) является выраженное повышение через 15—20 мин холинэстеразной активности в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах, а также в нейронах и проводниковых системах заднего (мамиллярные ядра) и переднелатерального гипоталамуса. Наряду с этим холинэстеразная активность появляется в сосудах гипоталамуса. Из приведенных данных делается вывод, что в механизме влияния гистамина на нейросекрецию в гипоталамо-нейрогипофизарной системе определенное место занимает система ацетилхолин — холинэстераза (Галоян, 1965).

Внутрикаротидное введение крысам-самцам адреналина из расчета 3—5 мкг/100 г веса вызывало через 10—12 мин в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах увеличение числа «темных» клеток и количество нейросекреторного вещества в аксонах (см. рис. 10, д). Количество нейросекреторного материала в нейрогипофизе уменьшалось. Норадреналин в той же дозе не уменьшал или даже приводил к увеличению количества нейросекрета в нейрогипофизе. В гипоталамусе при этом появлялись «гомогенные» клетки. Нейроны супраоптического ядра после введения адреналина из расчета 10 мкг/100 г теряли свою очерченность, а также четкость границ ядра, ядрышек и цитоплазмы. Количество нейросекрета в нейронах резко снижалось, но в нейрогипофизе его содержание не изменялось. Реакция на норадреналин в такой же дозе выражалась в сохранении или даже увеличении количества нейросекрета в нейрогипофизе, в увеличении количества нейросекреторных ядер, в появлении в больших количествах нейросекреторных гранул в пикноморфных нейронах. При введении в сонную артерию норадреналина из расчета 20 мкг/100 г в нейрогипофизе и супраоптическом ядре гипоталамуса количество нейросекрета несколько уменьшалось, а под

влиянием такой же дозы адреналина несколько увеличивалось. Норадреналин, введенный в цистерну мозга, вызывал понижение количества нейросекреторных гранул и появление их в «темных» клетках второго типа. Серотонин в тех же дозах, что адреналин и норадреналин, приводил к уменьшению количества нейросекреторного материала в гипоталамо-нейрогипофизарной системе, а диэтиламид лизергиновой кислоты (антагонист серотонина) способствовал накоплению нейросекреторного вещества в этой системе (Галоян, 1965).

В других работах (Kivalo et al., 1958a, b; Kivalo, Rinne, 1959) также обнаружено, что введение серотонина крысам сопровождается снижением содержания нейросекреторного материала в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Серотонин, кроме того, понижал содержание нейросекреторных гранул по ходу гипоталамо-нейрогипофизарного тракта и количество нейросекрета в задней доле гипофиза. Авторы этих работ приходят к выводу, что антидиуретическое действие серотонина связано, по крайней мере частично, с усилением секреции АДГ задней долей гипофиза.

У жаб введение адреналина из расчета 3 мг/кг веса в лимфатический мешок приводило через 30 мин к накоплению нейросекреторного материала в нейронах преоптического ядра и в задней доле гипофиза. Капли нейросекрета заполняли всю цитоплазму у половины секреторирующих нейронов. Их можно было наблюдать в аксонах, ликворе III желудочка, в ближайших сосудах и надоптических трактах (Монсеев, Константинова, 1966). Это, согласно общепринятой оценке функционального состояния секреторных гипоталамических нейронов (Wachtel, 1957), соответствует начальному этапу их гиперфункции. В материале, взятом у жаб через 2 ч после введения адреналина, было найдено уменьшение количества нейросекрета в нейронах преоптического ядра и в задней доле гипофиза. В опытах на озерных лягушках адреналин вызывал чрезвычайно сильную вакуолизацию не только цитоплазмы секреторных нейронов, но и их ядер. Количество нейросекрета в нейронах преоптического ядра и в задней доле гипофиза было увеличено, но отличие от контроля было невелико. У сухопутных черепах введение адреналина приводило к более плотному, густому заполнению задней доли гипофиза нейросекретом, чем в контроле. У болотных черепах изменения почти не отличались от контроля (Монсеев, Константинова, 1966). Было очевидно, что реакция гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы амфибий и рептилий связана с условиями обитания вида и значительно менее выражена у рептилий. Видовые различия в реакциях на адреналин обнаружены в исследованиях на кроликах, кошках и собаках (Duchène-Murallaz et al., 1961).

Представлены данные о влиянии на структуру нейросекреторных клеток супраоптического ядра крысы 6-оксидофамина (2-, 4-, 5-триоксифенилэтиламина). Это вещество избирательно включается в адренэргические терминалы, откладываясь в гранулах вместо норадреналина, и вызывает избирательную дегенерацию этих терминалей центральной нервной системы. При этом наблюдается быстро наступающее и длительно протекающее уменьшение содержания норадреналина до 35% от уровня его в контроле, что приводит к блокаде адренэргических синапсов. Введение 6-оксидофамина в желудочки мозга сопровождалось усиленной продукцией и накоплением нейросекрета в перикарионах и начальных участках аксонов нейросекреторных клеток, чему сопутствовало нарушение структуры адренэргических терминалей, расположенных на этих клетках. Из этого следует, что адренэргические термини-

нали играют важную роль в регуляции нейросекреторного процесса (Приймак, 1974).

Из приведенных данных морфофункциональных исследований ядер переднего гипоталамуса видно, что эти гипоталамические образования так или иначе реагируют на повышение в жидких средах организма адреналина, норадреналина, гистамина и серотонина. В исследованиях ряда авторов эти данные совпадают, что, по-видимому, является следствием относительно равных условий эксперимента. В других работах сообщается об изменениях противоположного характера. И это относится не только к морфологическим, но и к функциональным показателям. Так, в ряде исследований было показано, что адреналин блокирует отдачу антидиуретического гормона задней долей гипофиза, приводя тем самым к повышенному отделению мочи (Verney, 1947; Giere, Eversole, 1954; Kivalo, Arko, 1957; и др.) и препятствует выводу вазопрессина (O'Connor, Verney, 1945). Вместе с тем сообщается, что введение в яремную вену собак раствора адреналина (0,2—0,25 мг) вызывало олигурию (Галицкая, 1938). Внутривенное введение адреналина и норадреналина приводило к торможению диуреза у собак даже в том случае, если животные получали предварительно водную нагрузку. Подобная реакция отмечалась у собак и во время эмоционального возбуждения, которое, как известно, сопровождается повышенным содержанием в крови катехоламинов (Abraham, Pickford, 1954, 1956a, b). Введение адреналина во внутреннюю сонную артерию вызывало усиление отделения другого гормона — окситоцина (Гаврилова, 1951, 1953). Болевое раздражение, которое вызывает у человека и животных быстрое и интенсивное отделение в кровь катехоламинов из хромаффинной ткани и адренэргических синапсов, также сопровождается массивным выделением из задней доли гипофиза всех содержащихся в нем физиологически активных веществ: окситоцина, вазопрессина и антидиуретического гормона. Механизмы такого эффекта болевого раздражения или эмоционального возбуждения не ограничиваются участием в них только развивающейся гиперкатехоламинемии, но то, что в повышенной отдаче нейрогипофизарных гормонов повинно увеличенное содержание в крови катехоламинов, не вызывает сомнения (Дионесов, 1963; Тонких, 1968; Ажица, 1970; Haggis, 1948a, b; и др.).

Количество АДГ в плазме крови крыс увеличивалось при внутривенном введении этим животным гистамина, причем этот эффект сохранялся и у гипофизэктомированных крыс (Mirsky et al., 1954).

Установлено антидиуретическое действие серотонина (Garattini, Valzelli, 1965; Erspamer, 1966). Этот эффект частично связан с действием серотонина на почки. Однако, судя по приведенным выше данным о морфологических сдвигах в гипоталамо-нейрогипофизарной системе под влиянием этого медиатора, его антидиуретический эффект обусловлен и изменениями функции этой системы. Косвенно об этом свидетельствуют данные о стимуляции секреции АДГ у крыс и морских свинок под влиянием резерпина (Gaunt et al., 1954).

Противоречивость данных о влиянии катехоламинов на структуру и функцию ядер переднего гипоталамуса и нейрогипофиза связана, по-видимому, с различиями в условиях эксперимента, к которым в данном случае относятся вид, возраст и пол животного, дозировка вводимых катехоламинов, время тестирования функции гипоталамо-нейрогипофизарной системы после инъекций медиаторов, способ их введения и исходное состояние функции ядер переднего гипоталамуса.

Зависимость величины показателей реакции гипоталамо-нейрогипофизарной системы от класса животных и их вида (внутри одного клас-

са), а также от времени ее тестирования после инъекции медиаторов хорошо продемонстрирована в представленной выше работе Е. А. Монсеева и М. С. Константиновой (1966), а зависимость от дозировки и вида катехоламинов — в исследовании А. А. Галояна (1965). В связи с зависимостью характера реакции гипоталамо-гипофизарной системы от дозировки медиатора небезынтересно вспомнить результаты одного из экспериментов прошлого столетия. В этом эксперименте слабое механическое или электрическое раздражение центрального конца седалищного нерва собак приводило к усилению мочеотделения, а сильное раздражение вызывало остановку отделения мочи (Huggonpord, цит. по: Дюнесов, 1963). В связи с высказанным А. Г. Гинецинским (1963) мнением о механизмах влияния адреналина на клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию воды в почках можно полагать, что слабое раздражение седалищного нерва вызывает такое повышение концентрации катехоламинов в крови, которое способно увеличить фильтрацию первичной мочи, но не в состоянии усилить отделение антидиуретического гормона.

Насколько важно учитывать фактор времени при заключении о характере изменений функции гипоталамо-нейрогипофизарной системы в связи с влиянием на нее адренэргических стимулов, приносимых к ней катехоламинами, видно из результатов многочисленных экспериментов, проведенных А. В. Тонких и сотрудниками.

У кошек, находящихся под хлоралозным наркозом, черепномозговая жидкость обычно не обладает ни вазопрессорным, ни антидиуретическим свойствами и не вызывает сокращения матки морской свинки. В различные сроки после электрического раздражения шейных симпатических нервов, длившегося 10—15 мин, или нанесения на верхние шейные симпатические узлы никотина (0,25%) в черепномозговой жидкости наблюдались следующие изменения. В течение первых 10—15 мин после раздражения в ней определяются все три вида активности (первый период секреции), затем она становится неактивной, но через 2—2,5 ч после раздражения наступает второй период секреции. В начале этого периода в течение 4—5 ч в черепномозговой жидкости обнаруживается вазопрессорная активность, а через 4,0—4,5 ч и до 9—11 ч после раздражения в ней определяется вещество, вызывающее сокращение матки морской свинки. У гипофизэктомированных животных раздражение шейных симпатических нервов такого эффекта не дает, на основании чего делается заключение, что перечисленные изменения являются результатом стимулирующего влияния симпатических импульсов на заднюю долю гипофиза. Тот факт, что подобный эффект отсутствует и у животных с перерезанной ножкой гипофиза, свидетельствует о том, что симпатические влияния поступают к задней доле гипофиза не прямо через нервное сплетение сонной артерии, а через гипоталамическую область (Гаврилова, 1952, 1954; Мариц, 1951, 1953; Тонких, 1968).

Упомянутая цикличность секреции окситоцина проявляла себя не только при повышении внутрисинаптического отделения катехоламинов, но и при введении адреналина (0,8—1 мг/кг) во внутреннюю сонную артерию. После перерезки ножки гипофиза введенный таким образом адреналин не вызывал отдачи окситоцина, что свидетельствует об опосредованном через гипоталамус действии этого медиатора (Гаврилова, 1951, 1953).

А. В. Тонких (1968) высказывает свою точку зрения на механизм цикличности отделения в кровь гормонов нейрогипофиза, которая сводится к следующему. В первый период после воздействия медиаторов

выделяются гормоны, уже содержащиеся в задней доле гипофиза. Перерыв в их выделении связан с затратой времени на биосинтез и продвижение этих гормонов от ядер гипоталамуса до задней доли гипофиза. Разницу в скрытом периоде выделения вазопрессина и окситоцина во второй фазе секреции А. В. Тонких считает возможным объяснить тем, что, по некоторым данным (Olivercrona, 1954, 1957; Lederis, 1962; Bisset et al., 1967), биосинтез вазопрессина и окситоцина осуществляется разными ядрами переднего гипоталамуса: первый синтезируется клетками супраоптического ядра, а второй — клетками паравентрикулярного ядра. Отдаленность этих ядер от задней доли гипофиза, т. е. длина аксонов, по-видимому, и является причиной разницы в скрытом периоде этих двух гормонов. Автор постулирует также преимущественное выделение в кровь и черепномозговую жидкость вазопрессина и окситоцина на уровне нейрогемальной системы задней доли гипофиза, а выделение антидиуретического гормона — на уровне нейрогемальной системы срединного возвышения. Это следует из того, что гипофизэктомия или перерезка ножки гипофиза препятствуют выделению вазопрессина и окситоцина в ответ на действие адреналина, выделение же антидиуретического гормона после таких операций не прерывается и прекращается только после перерезки гипоталамо-нейрогипофизарного тракта выше срединного возвышения.

Поскольку роль катехоламинов, циркулирующих в крови, в регуляции секреторной деятельности гипоталамо-нейрогипофизарной системы доказывается в опытах с введением этих веществ в организм, справедлив вопрос: принимают ли участие в этом процессе эндогенные катехоламины? Положительное решение этот вопрос находит в следующих опытах. Раздражение лапы собаки сопровождается повышением артериального давления в виде двух волн: первая волна, быстро наступающая после раздражения, длится 25 мин, после чего артериальное давление почти возвращается к исходному. Через 2 ч 50 мин после раздражения наступает вторая волна повышения артериального давления, длящаяся свыше 5 ч. Поскольку гипофизэктомия снимала вторую волну повышения артериального давления, ее происхождение объясняется поступлением в жидкие среды организма вазопрессина (Тонких, Ильина, 1955; Ильина, Тонких, 1957). В целостном организме возможно несколько механизмов такой реакции гипоталамо-нейрогипофизарной системы. Наиболее вероятны из них два: нервнопроводниковый рефлекс на эту систему и влияние на нее рефлекторно выделяющегося адреналина, который и является возбудителем секреции вазопрессина. Существование второго механизма доказывается результатами следующего эксперимента. У собак сначала денервировали надпочечники, а затем в условиях, исключавших рефлекторное раздражение лапы. В таком слое надпочечников, раздражение лапы вызывало только первую волну повышения артериального давления. Но как только этому же животному внутривенно вводили адреналин, наряду с первой волной повышения артериального давления наблюдалась и вторая волна, как у собак с интактной иннервацией надпочечников после раздражения лапы (Гаврилова, 1953; Тонких, 1958).

По некоторым данным, моноамины не только усиливают продукцию нейросекрета в нейронах ядер переднего гипоталамуса, но и ускоряют его продвижение к нейрогипофизу. Так, отмечается, что увеличение транспорта вазопрессина от гипоталамуса в направлении к гипофизу через аксоны инфундибулярной области происходит как под воздействием гипертонического раствора NaCl и повышенной концентрации

кальция, так и при увеличении концентрации моноаминов. Скорость притока вазопрессина к нейрогипофизу снижалась при увеличении концентрации в плазме магния и уменьшении в ней уровня моноаминов. Примечательно при этом то, что с повышением концентрации ионов кальция усиливается передача нервного возбуждения и на уровне периферических синаптических окончаний (Burn, Gibbons, 1965; Kigreka, Misu, 1967). В опытах на крысах с перерезанным *infundibulum* (ближе к срединному возвышению) и с удаленным гипофизом поток вазопрессина через инфундибулярные аксоны по направлению к гипофизу также усиливался при повышении осмотического давления и концентрации ионов кальция. Предполагается, что в механизме усиления аксонального потока вазопрессина после инъекций раствора CaCl_2 принимает участие какой-то адренэргический субстрат, так как в условиях такого опыта на крысах усиление потока вазопрессина по направлению к гипофизу происходило и при повышении концентрации моноаминов (Gusek et al., 1970). Смещение нейросекрета из клеток гипоталамуса в гипофиз под влиянием катехоламинов было отмечено в другом эксперименте (A. Soulaigac, M. Soulaigac, 1966).

В ряде исследований показателем реакции ядер переднего гипоталамуса на изменения концентрации катехоламинов в крови служила биоэлектрическая активность этих ядер. Отмечено учащение биоэлектрических разрядов в нейронах супраоптического ядра животных после введения им норадреналина (Brooks et al., 1962). В опытах на кошках внутривенное введение адреналина вызывало раннее повышение электрической активности как в передних, так и в задних отделах гипоталамуса, что выражалось в десинхронизации ритмов ЭЭГ и увеличении амплитуды колебаний. Эта реакция совпадала с повышением артериального давления, но наблюдалась и при его падении. Кроме ранних изменений ЭЭГ, связанных непосредственно с введением адреналина, в большинстве опытов наблюдалось также повышение электрической активности переднего и заднего гипоталамуса через 1 ч 30 мин после воздействия. Эта реакция совпадала с описанной выше (Тонких, 1968) второй длительной волной повышения артериального давления, связанной с усилением секреции задней долей гипофиза вазопрессина. Аналогичные двухфазовые изменения ЭЭГ в переднем и заднем гипоталамусе и совпадения их с двумя периодами повышения артериального давления наблюдались и в связи с раздражением седлищного нерва (Тонких и др., 1965).

В связи с приведенными данными следует отметить, что путем регистрации импульсной активности клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер обнаружена определенная корреляция между потенциалами действия клеток этих ядер и секрецией нейрогипофизарных гормонов (Dyball, 1971). Возможно, потенциалы действия отражают либо процессы биосинтеза, либо те функции нейросекреторных нейронов, которые связаны с образованием запасов гормонов. Не исключено, что токи действия, возникающие в клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер и распространяющиеся по аксонам нейросекреторных клеток со скоростью 0,4–1,4 м/с в сторону задней доли гипофиза, играют определенную роль в освобождении этой долей нейрогормонов (Harris, 1955a, b; Brooks et al., 1962; Koizumi et al., 1964; Ishikawa et al., 1966).

Участие адренэргических структур гипоталамо-нейрогипофизарной системы в регуляции ее функций усматривается также и в том, что эти структуры чутко реагируют на определенные изменения обмена воды и электролитов в организме.

Влияние ацетилхолина на гипоталамо-нейрогипофизарную систему. Значительное влияние оказывают на показатели морфофункционального состояния гипоталамо-нейрогипофизарной системы изменения содержания в жидких средах организма, а также в холинэргических структурах гипоталамуса ацетилхолина и ферментов, участвующих в его биосинтезе и инактивации.

В опытах на белых крысах-самцах показано, что через 10—15 мин после введения в сонную артерию животных вещества 62.C.47, обладающего способностью ингибировать истинную холинэстеразу, и следовательно содействовать накоплению в организме ацетилхолина, наблюдалось увеличение количества нейросекреторных гранул как в гипоталамических нейросекреторных ядрах, так и в нейрогипофизе. При этом наблюдалось также усиление транспорта нейросекреторного вещества из супраоптического и паравентрикулярного ядер по направлению к задней доле гипофиза. Подобные изменения отмечались и при введении животным в цистерну мозга ацетилхолина (Галоян, 1965).

В своих экспериментах А. А. Галоян (1965) уделил значительное внимание системе ацетилхолин — холинэстераза при изучении роли медиаторов нервного возбуждения в регуляции гипоталамо-нейрогипофизарной системы. Им, как уже отмечалось, обнаружено, что гистамин, вызывающий резкое опустошение нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер, а также нейрогипофиза от нейросекреторного материала и усиливающий транспорт последнего в аксонах нейросекреторных нейронов, одновременно приводил к значительному накоплению в этих образованиях ацетилхолинэстеразы. На этом основании он приходит к выводу об опосредующей роли системы ацетилхолин — холинэстераза в действии гистамина на гипоталамо-нейрогипофизарную систему. Аналогичную опосредующую роль выполняет эта система, по мнению автора, и в отношении действия γ -аминомасляной кислоты. После внутрибрюшинного введения этого вещества наблюдается уменьшение нейросекреторных гранул в основном в нейрогипофизе, но при через 10—15 мин в гипоталамо-нейрогипофизарной системе комплекс тилхолина, т. е. увеличение количества нейросекреторного материала усиление его транспорта по аксонам гипоталамуса и в нейрогипофизе, а также вируя биосинтез и транспорт нейросекреторных клеток. Акти-масляная кислота при внутрикаротидных инъекциях резко понижала активность ацетилхолинэстеразы в микроструктурах нейросекреторных ядер гипоталамуса. Это привело к заключению, что γ -аминомасляная кислота оказывает свое влияние на нейросекрецию через систему ацетилхолин — холинэстераза, точнее, через ацетилхолин, содержание которого, по логике взаимоотношений его с расщепляющими ферментами, должно увеличиваться (Галоян, 1965).

Определение ацетилхолина в срезах мозга после введения γ -аминомасляной кислоты (1—3 мг/кг) при эпилепсии обнаружило увеличение его количества в связанном состоянии. Содержание свободного ацетилхолина при этом уменьшалось, и одновременно наблюдалось снижение холинэстеразной активности (Dennosuke, Akitane, 1960).

Усиление функциональной активности гипоталамо-нейросекреторной системы и выделения нейросекрета в кровь наблюдалось при введении животным прозерина, способствующего накоплению в организме ацетилхолина (Махмудов, 1967).

Предполагается, что ацетилхолин непосредственно влияет на ней-

роны супраоптического и паравентрикулярного ядер (Seile, 1967), и высказывается мысль, что ацетилхолин, содержащийся в прозрачных синаптических пузырьках, облегчает проникновение нейрогипофизарных гормонов, а также рилизинг-факторов и моноаминов в капилляры портальной системы передней доли гипофиза (Koelle, 1962; Mazzuka, 1970). И действительно, уже в 1947 г. Пикфордом (Pickford, 1947) было показано, что введение 2—4 мкг ацетилхолина в растворе в супраоптическое ядро собак вызывало выделение антидиуретического вещества. Инъекциями непосредственно в супраоптическое ядро собак динзопропилфлюорофосфата, тормозящего действие холинэстеразы, удавалось вызвать обратимое, но сравнительно длительное (4—19 дней) состояние несахарного диабета, которому в первое время после действия ингибитора предшествовало глубокое торможение диуреза (Duke et al., 1950). Наряду с этим перфузия изолированного гипофиза раствором ацетилхолина и никотина приводила к появлению антидиуретического вещества в перфузате, и это действие не снималось атропином (Белос, 1950, 1952а, б).

Установлено, что нейроны паравентрикулярного ядра кроликов, идентифицированные как нейросекреторные путем регистрации потенциалов в них при раздражении нейрогипофиза (антидромная идентификация), выражено реагируют повышением своей активности на микроэлектрофоретические инъекции ацетилхолина. В опытах с введением в эти ацетилхолинчувствительные клетки норадреналина было обнаружено их угнетение. В группе паравентрикулярных нейронов, не идентифицированных антидромно, наблюдался противоположный эффект, т. е. «ацетилхолиновое» угнетение и «норадреналиновое» возбуждение. Эти данные свидетельствуют о возможном функциональном значении ацетилхолина и норадреналина в функции паравентрикулярного ядра гипоталамуса (Moss et al., 1971).

Ионтофоретическая аппликация ацетилхолина на зоны гипсталамуса, содержащие осмочувствительные клетки, вызывает повышенный выход АДГ (Dreifuss, Kelly, 1970). Наконец, ацетилхолин, добавленный в инкубационную среду, в которой культивировалась изолированная супраоптико-нейрогипофизарная система, повышал выход из эксплантата вазопрессина (Eggena, Thorn, 1970).

К результатам этих исследований близки данные, полученные в опытах с внутрикаротидным введением ацетилхолина. В таких экспериментах, проведенных на собаках (Pickford, 1939; Pickford, Watt, 1951) и крысах (Bridges, Thorn, 1970), ацетилхолин повышал выход вазопрессина — АДГ. Аналогичное действие, выражающееся в торможении диуреза у собак, оказывал ацетилхолин при внутривенном введении. Эта реакция не наблюдалась после предварительного удаления нейрогипофиза (Pickford, 1939).

Оказалось, что доза ацетилхолина, вызывающая у собак на фоне водной нагрузки одинаковый по степени и продолжительности антидиуретический эффект, при введении во внутреннюю сонную артерию была в 13 раз, а при инъекциях в общую сонную артерию в 6,5 раза меньше дозы ацетилхолина, вводимой внутривенно (0,13 мг/кг). При внутривенной инъекции малых доз ацетилхолина (0,02 мг/кг) торможения диуреза не наблюдалось. Антидиуретический эффект ацетилхолина связывается с его действием на центральные М- и Н-холинорецепторы, так как центральные М- и Н-холинорецепторы — метамизил и спазмолитин — каждый в отдельности уменьшали этот эффект ацетилхолина не полностью. При этом главенствующее значение придается мускариночувствительным холинорецепторам, локализованным в суп-

раоптической области переднего гипоталамуса, но вместе с тем допускается рефлекторное влияние ацетилхолина на диурез в результате его первичного действия на каротидные хеморецепторы (Сапронов, 1968). Мнение о подобном механизме рефлекторного влияния ацетилхолина на диурез высказывалось и ранее (Белоус, 1952а, б). Вместе с тем А. В. Тонких (1968) утверждает, что целостность синусных нервов, т. е. возможность рефлекторного влияния ацетилхолина путем первичного раздражения хеморецепторов синокаротидной зоны, не является обязательным звеном в механизме действия медиатора на гипоталамо-нейрогипофизарную систему (по вазопрессорному эффекту).

Своеобразный и, по-видимому, соответствующий действительности взгляд на механизм изменения вазопрессорной функции гипоталамо-нейрогипофизарной системы под влиянием ацетилхолина высказывают Л. И. Васильева (1964) и А. В. Тонких (1968) на основании результатов собственных исследований. При введении ацетилхолина из расчета 0,1 мг/кг веса в головной конец сонной артерии кошек наблюдалось (уже во время инъекции) падение артериального давления. По мере возвращения артериального давления к исходному уровню, спустя 30—90 мин после введения ацетилхолина, оно начинало повышаться и держалось на повышенном уровне 2,5—6 ч. Внутрикотидное введение ножку гипофиза, вызывало только первую фазу изменения артериального давления — понижение его, вторая фаза — последовательное длительное повышение артериального давления — не проявлялась. Отсюда авторы приходят к выводу, что первая фаза обусловлена внегипофизарными механизмами, а вторая фаза является результатом действия вазопрессорного гормона задней доли гипофиза.

Однако, как показали опыты Л. И. Васильевой (1964), наступление второй фазы изменения артериального давления (длительное повышение его) после внутрикотидного введения ацетилхолина (предотвращалось при сохранности первоначальной фазы понижения кровяного давления) не только перерезкой ножки гипофиза, но и денервацией надпочечников (за 4—8 дней до опыта). Из этих опытов следует, что ацетилхолин, как введенный в кровь, так и выделившийся при раздражении центрального конца блуждающего нерва, вызывает усиление выделения вазопрессина гипоталамо-нейрогипофизарной системой не путем прямого действия на нейросекреторные нейроны, их аксоны и концевые образования в нейрогипофизе, а посредством первоначального возбуждения центров, регулирующих секрецию катехоламинов мозговым слоем надпочечника и расположенных в гипоталамусе чечников катехоламины приносятся в гипоталамическую область и стимулируют выделение супраоптического ядра вазопрессина, являющегося повышением артериального давления. Введение кошкам атропина в бедренную вену (по 5 мг/кг) или проксимальный конец сонной артерии (2 мг/кг) предупреждало первоначальное падение артериального давления при раздражении центрального конца блуждающего нерва и внутриартериального давления атропин никакого влияния не оказывал. Следовательно, в механизмах регуляции биосинтеза и секреции вазопрессина нейроны супраоптического ядра, а в роли гуморального звена, активирующего центральные механизмы регуляции функции мозгового слоя надпочечников.

Ацетилхолин оказывает влияние на биосинтез и выделение в кровь второго гормона задней доли гипофиза — окситоцина. При этом в реакции гипоталамо-нейрогипофизарной системы по этому показателю на ацетилхолин наблюдается такая же периодичность, как и в реакции на раздражение шейных симпатических нервов или внутривенное введение адреналина. Усиление отделения окситоцина наблюдалось сразу же после внутривенного введения кошке ацетилхолина в дозе 0,8—1,0 мг/кг (первый период), после чего окситоциновая активность исчезала, а затем через 4—4,5 ч после инъекции медиатора вновь повышалась (второй период). После перерезки ножки гипофиза секреция окситоцина наблюдалась только в первый период. Вторая же волна усиления секреции окситоцина отсутствовала. На этом основании делается вывод, что окситоциновая активность повышается в жидких средах организма при введении животным ацетилхолина или при увеличении его содержания после раздражения центрального отрезка блуждающего нерва в результате прямого действия медиатора на нейрогипофиз и на гипоталамическую область. Тот факт, что внутривенное введение адреналина вообще не вызывает у животных с перерезанным стеблем гипофиза отделения окситоцина, свидетельствует о том, что адреналин действует не прямо на заднюю долю гипофиза, а через гипоталамус (Гаврилова, 1951, 1953).

Роль холинэргических структур организма в регуляции гипоталамо-нейрогипофизарной системы доказывается в экспериментах, в которых используются холиномиметические и холинолитические фармакологические препараты. Центральный Н-холиномиметик никотин вызывал у крыс снижение в телах нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер переднего гипоталамуса содержания нейросекрета, повышение его количества в аксонах этих нейронов и уменьшение в задней доле гипофиза. Гидратация крыс в течение 5 дней приводила к уменьшению размеров ядер клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер, снижению в преобладающем количестве нейронов содержания нейросекрета и увеличению его содержания в проводящих путях и задней доле гипофиза. Введение животным никотина в значительной степени предотвращало развитие изменений, которые должны были произойти под влиянием гидратации (Бабаджанова, 1967).

В другом исследовании никотин (1,5 мг/кг), а также центральный М-холиномиметик ареколин (10 мг/кг) при внутривенном введении резко затормаживали водный диурез в первый час после их введения (Сапронов, 1968). Никотин, введенный в дозе 10 мкг в область переднего и заднего гипоталамуса, приводил к первоначальному повышению (в первые 2—3 мин) и последующему понижению артериального давления. Введение адреналина в гипоталамус в дозе 10 мкг оставалось без последствий для артериального давления, тогда как нивалин — вещество, угнетающее холинэстеразу сыворотки крови и ацетилхолинэстеразу мозговой ткани и тем самым способствующее накоплению в организме ацетилхолина, при введении в передний и задний гипоталамус вызывало повышение артериального давления (Долгушина, 1971).

Вместе с тем ганглерон, блокирующий Н-холинорецепторы в центральной нервной системе и периферических вегетативных ганглиях, действовал на гипоталамо-нейрогипофизарную систему так же, как Н-холиномиметик никотин. Под его влиянием содержание нейросекреторного материала в телах нейронов и в задней доле гипофиза снижалось, а в проводящих путях повышалось. При этом наблюдалось увеличение размеров ядер нейронов супраоптического и паравентрику-

лярного ядер гипоталамуса белых крыс. Ганглерон, так же как и никотин, предотвращал развитие изменений в гипоталамо-нейрогипофизарной системе, обычно возникающих в результате гидратации организма животных (Бабаджанова, 1967).

Преимущественно центральный М-холинолитик метамизил в дозах 0,2—0,3 мг/кг заметно и длительно тормозил диурез у собак, у которых при этом отмечалось психомоторное возбуждение. Центральный Н-холинолитик спазмолитин в дозах от 5 мг/кг и выше вызывал отчетливое торможение диуреза, обильное слюнотечение и общее возбуждение у собак. После предварительного введения метамизила в дозах, которые сами по себе не оказывали существенного влияния на характер диуреза и поведение собак (0,05 мг/кг), антидиуретический эффект, обычно возникающий при электростимуляции переднего гипоталамуса, не развивался. Предварительные же инъекции спазмолитина такого действия не оказывали (Сапронов, 1968).

*

Приведенные выше данные о влиянии медиаторов нервного возбуждения на показатели морфофункционального состояния аденогипофизотропной зоны гипоталамуса и гипоталамо-нейрогипофизарной системы отражают результаты раздельного изучения этих структур подбугорья. Тем не менее из сопоставления этих данных видно, что при тех или иных сдвигах содержания медиатора в крови или в соответствующих структурах мозга наступают изменения структуры и функции мелкоклеточных базально-туберальных и крупноклеточных гомори-положительных ядер гипоталамуса и что эти изменения совпадают во времени. Этот факт можно было бы принять как проявление одновременных реакций независимых друг от друга систем, однако такая интерпретация представляется несовместимой со сложившимся к настоящему времени представлением о гипоталамусе как о целостной структуре, отдельные части которой осуществляют свою функцию и реагируют на различные воздействия не изолированно, а при большем или меньшем, но обязательном участии других ее частей. Примечательно, что формированию этого представления в значительной степени способствовали данные, свидетельствующие о существовании морфологических и функциональных связей между мелкоклеточной медиально-туберальной зоной базального гипоталамуса и передними гипоталамическими ядрами. Взаимоотношения между этими системами в настоящее время уделяется особое внимание в связи с вопросом об источниках образования аденогипофизотропных веществ гипоталамуса, который составляет одну из основных проблем современной нейроэндокринологии (см. рис. 6, 12, 52).

Высказывается ряд предположений о механизмах гипоталамической регуляции аденогипофизарного гормонопоэза и локализации биосинтеза аденогипофизотропных веществ. Одно из них допускает, что вырабатываемых нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, т. е. там, где происходит биосинтез нейрогормонов. По мнению других исследователей, гормонопоэтическая деятельность передних долей гипофиза контролируется мелкоклеточной медиально-туберальной зоной базального гипоталамуса, вырабатывающей реализующие первые две, в регуляции кривотропных функций аденогипофиза одно-

временно участвуют как гомори-положительные нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер, так и мелкие клетки базально-туберального гипоталамуса. Ряд авторов, придерживаясь этого взгляда, считают, что в совместном влиянии этих клеток на аденогипофизарные функции первые играют основную, а вторые вспомогательную роль. В другой схеме ведущую роль отводят мелкоклеточным образованиям базального гипоталамуса, а нейросекреторные продукты гомори-положительных клеток рассматриваются как факторы, потенцирующие или депотенцирующие эффекты гипоталамических аденогипофизотропных веществ (Поленов, 1963; Алешин, 1971; и др.).

В подобных взаимоотношениях, видимо, находятся все гипоталамические образования, играя в одних случаях ведущую, а в других вспомогательную роль и никогда не реагируя изолированно на те или иные изменения во внешней и внутренней среде организма.

Таким образом, можно считать, что возникающие под влиянием медиаторов изменения структуры и функции ядер переднего и базального гипоталамуса, которые наблюдались, как правило, отдельно в различных экспериментах, выступают как частичное отражение сложной реакции гипоталамуса, функционирующего всегда как целостная система. Для четкого представления о картине такой комплексной реакции подбугорья на действие медиаторов, сведений, полученных в фрагментарных исследованиях, по-видимому, недостаточно. Более того, они могут послужить источником односторонних выводов, касающихся, в частности, вопроса о локализации биосинтеза аденогипофизотропных факторов. Иллюстрацией этого могут служить наряду с другими данными результаты одного из недавних экспериментов, в котором изучалось влияние серотонина на биосинтез фактора, реализующего лютеинизирующую функцию аденогипофиза. У нормальных и гонадэктомированных морских свинок передние гипоталамические нейроны содержат иммунореактивную субстанцию в количествах, недостаточных для того, чтобы прореагировать с определенным количеством антисыворотки к ЛГ-рилизинг-фактору. После введения в боковой желудочек морских свинок серотонина в популяциях передних гипоталамических нейронов определялось большое число клеток, вступавших в реакцию с антисывороткой к ЛГ-рилизинг-фактору. Леонарделли и сотр. (Leonardelli et al., 1974) приходят к выводу, что это явление связано с ингибированием процессов высвобождения ЛГ-рилизинг-фактора. Вместе с тем результаты эксперимента сами по себе свидетельствуют в пользу предположения, что источником образования аденогипофизотропных факторов под влиянием медиаторов являются гомори-положительные ядра гипоталамуса. Одновременное изучение реакции на серотонин медиально-туберальной части базального гипоталамуса позволило бы, по-видимому, избежать одностороннего заключения.

ЭПИФИЗ

В главе 9 сообщалось, что в плюриневезикулярном аппарате нервных волокон эпифиза, в нервах сосудистых сплетений органа и в его паренхиматозных клетках содержатся значительные количества норадреналина и дофамина и проявляется высокая активность моноаминоксидазы и декарбоксилазы ДОФА, что воздействия на верхние шейные симпатические узлы приводят к изменениям обмена в шишковидной железе катехоламинов, что введенный животным норадреналин поглощается паренхимой органа и метаболизирует в нем и что между норадреналином и серотонином существуют конкурентные отношения в процессах их депонирования симпатическими нервными окончаниями железы. Существенным доказательством наличия катехоламинов в эпифизе является обнаруженная в железе катехол-О-метилтрансфераза (Axelrod, Weissbach, 1960).

В эпифизе обнаружено большое количество веществ с гистаминным действием (McCord, Allen, 1917). В шишковидной железе крупного рогатого скота количество гистамина достигает 10 мкг/г (Giagman et al., 1959). Гистамин выявляется в эпифизе методом хроматографии на бумаге (Pgor, Kappers, 1961). Подтверждением наличия в эпифизе гистамина является обнаружение в пинеальной ткани имидазол-N-метилтрансферазы (Axelrod, Weissbach, 1960). Предполагают, что местом синтеза гистамина являются тучные клетки эпифиза, а местом его локализации — гранулы этих клеток. Эти и другие сведения позволяют считать, что изменение концентрации катехоламинов и других медиаторов нервного возбуждения в крови должно отражаться на специфическом и неспецифическом метаболизме ткани этого органа. Правильность этого априорного заключения подтверждается результатами экспериментов самой различной структуры.

В условиях опытов на целостном организме показано, что норадреналин усиливал кровоток в ткани шишковидной железы (Goldman, 1967), вызывал заметный рост активности сукцинатдегидрогеназы в железе (Quay, 1959), стимулировал переход аденозинтрифосфата ее клеток в аденозинмонофосфат (Weiss, Costa, 1967), а препарат норадреналина — алюдрин способствовал активации белкового синтеза в железе и уменьшал содержание липондов в ней (Buss, Gusek, 1965). Предполагается, что гистамин, повышающий проницаемость сосудов капиллярного типа, способствует вместе с гепарином выделению гормонов из отростков пинеалцитов через прекапиллярные пространства в кровь (Хелимский 1969). Чрезвычайные воздействия на организм, которые приводят к резкому изменению обмена медиаторов и их содержания в крови и тканях, также вызывают сдвиги различных показателей функциональной активности эпифиза и его структуры. Так, хроническое раздражение седалищного нерва (см. рис. 40, 42, 43) кроликов, сопровождающееся длительными и значительными изменениями содержания в крови катехоламинов, ацетилхолина и серотонина (Ажипа, 1961, 1967, 1970, 1974; Ажипа, Егорова, 1967, 1972), приводило к увеличению веса эпифиза (рис. 53) этих животных и к накоплению органом Na^+ , K^+ и Ca^{2+} (для всех показателей $P < 0,05$). У крыс при

той же структуре эксперимента эпифиз в течение 8 мес после травмы седалищного нерва находился в состоянии гипотрофии ($P < 0,05$ — $< 0,001$) и, по-видимому, в состоянии гипофункции (Ажипа, 1970).

Такие чрезвычайные воздействия, как эфир и иммобилизация, резко нарушали суточный ритм содержания серотонина в эпифизе крыс. В результате этих воздействий тормозилось максимальное повышение содержания этого биогенного амина, которое обычно наблюдается к концу светлого периода суток (Scheving et al., 1972).

О связи обмена серотонина с обменом катехоламинов свидетельствует следующее сопоставление. При нормальных условиях освещения уровень серотонина в эпифизе наибольший днем. С наступлением темноты содержание амина в железе быстро понижается. При нормальном суточном фотопериодизме или при искусственном чередовании 14-часового светлого периода с 10-часовым периодом темноты максимальное содержание серотонина наблюдается через 8 ч после начала светлого периода суток. Минимальная его концентрация, составляющая 10% дневного содержания, наблюдается около полуночи, через 4 ч после наступления темноты (Quay, 1963; Snyder et al., 1965a—c; Snyder, Axelrod, 1965; и др.). Такие резкие изменения в содержании серотонина в эпифизе позволяют предполагать, что в ритмические суточные колебания вовлекаются оба его депо: симпатические нервные окончания и пинеалоциты (Falck et al., 1966). Обмен норадреналина в эпифизе в течение суток претерпевает другие изменения. В темноте уровень содержания норадреналина в шишковидной железе постепенно нарастает, а с наступлением светлого периода суток снижается до одной трети его ночного содержания в органе (Wurtman, Axelrod, 1966a, b).

Поскольку суточный ритм обмена норадреналина полностью зависит от условий освещенности, считается, что он имеет экзогенное происхождение, тогда как суточный ритм серотонина в значительной степени эндогенного происхождения. В подтверждение последнего приводят данные, что суточный ритм не исчезает в течение 2 нед после энуклеации глазных яблок или содержания крыс в условиях постоянной темноты (Snyder et al., 1965a—c). Из этих выводов как будто бы следует, что обмен серотонина в эпифизе может изменяться при более или менее постоянной интенсивности обмена норадреналина; но это может быть воспринято и так, что наличие норадреналина вовсе не обязательно для метаболизма серотонина, но коль скоро содержание норадреналина в шишковидной железе изменяется, то это может отразиться на обмене серотонина. Однако Броунштейн и Аксельрод (Brownstein, Axelrod, 1974) придерживаются того мнения, что суточный ритм обмена норадреналина в эпифизе также обеспечивается эндогенными «часами», расположенными в супрахиазматическом ядре гипоталамуса.

Данные о том, что в динамике суточного фотопериодизма содержание серотонина и норадреналина претерпевает противоположные изменения (Quay, 1963; Wurtman, Axelrod, 1966a, b), согласуются с результатами другой работы, в которой показано, что введение крысам норадреналина приводит к уменьшению общего содержания серотонина в эпифизе на 49% (Bertler et al., 1964). Последнее связано в основном с вытеснением серотонина норадреналином из симпатических нервных окончаний в эпифизе.

Подкожное введение крысам L-изопротеренола приводило к увеличению в эпифизе уровня N-ацетилсеротонина. Параллельно с этим увеличивалась N-ацетилтрансферазная активность. Блокатор β -адренорецепторов — L-пропранолол устранял увеличение N-ацетилсеротонина, вызванное L-изопротеренолом. Помещение животных из тем-

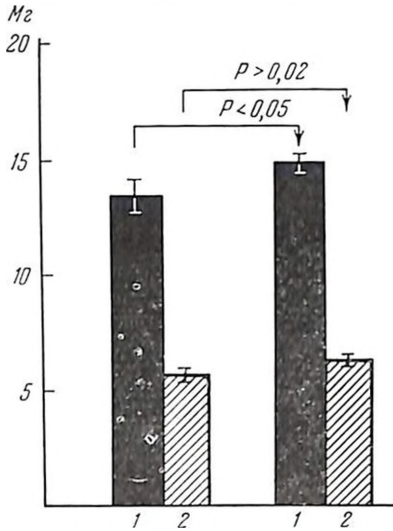


Рис. 53. Вес эпифиза контрольных кроликов (слева) и кроликов, переживших 28 сут хронического раздражения сplanchnического нерва: перерезка нерва и введение в его центральный отрезок формалина (Ажипа, 1970)

В крови у таких кроликов продолжительное время наблюдалось повышенное содержание катехоламинов, серотонина и ацетилхолина. Вес эпифиза: 1 — в мг; 2 — в мг/кг (см. рис. 40, 42, 43)

ноты на свет или введение им подкожно ночью L-пропранолола вызывали заметное падение уровня N-ацетилсеротонина. Фентоламин (α -адреноблокатор) не вызывал значительных изменений содержания N-ацетилсеротонина в эпифизе контрольных животных и живогных, которым вводили L-изопротеренол. Фентоламин не влиял на уровень N-ацетилтрансферазы даже в условиях обработки L-изопротеренолом. Броунштейн и сотр. (Brownstein et al., 1973a, b) приходят к выводу, что уровень N-ацетилсеротонина в эпифизе изменяется пропорционально уровню активности N-ацетилтрансферазы и контролируется через β -адренорецепторы.

Результаты опытов *in vitro* с применением норадреналина или его синтетических аналогов в широком диапазоне доз свидетельствуют о возможности прямого влияния катехоламинов на биосинтез серотонина в шишковидной железе. Как уже отмечалось, шишковидная железа в культуре ткани сохраняет способность синтезировать серотонин и мелатонин. Этот «базальный» уровень биосинтеза невысок, однако он реально существует, хотя пинеалциты не контактируют с какими-нибудь внешними, в том числе нервными, факторами, могущими запустить и поддерживать этот процесс.

Высказывалось предположение, что стимулятором этой базальной деятельности является интрацеллюлярный норадреналин. Однако, как оказалось, норадреналин эпифиза локализуется только в симпатических нервных окончаниях (Wolfe et al., 1962), а в пинеалоцитах (единственное место синтеза серотонина) обнаруживает себя только предшественник норадреналина — дофамин (Pellegrino de Iraldi, Zieher, 1966), который не влиял на содержание серотонина в этих клетках при добавлении его в инкубационную среду с эпифизом (Klein et al., 1973). Очевидно, что серотонин не нуждается для своего синтеза в присутствии норадреналина. Тем не менее норадреналин, добавляемый в инкубационную среду, содержащую эпифиз крысы, ускоряет синтез серотонина из меченного по углероду триптофана. Такой же эффект вызывал и дибутрил аденозин-3',5'-монофосфат (Shein, Wurtman, 1971).

В исследовании, в котором испытывалось *in vitro* действие различных фармакологических веществ на эпифиз, получены данные, позволяющие судить о механизмах действия норадреналина на биосинтез

серотонина в пинеалоцитах. Добавление в инкубационную среду с эпифизом крысы L-норадреналина в концентрации 10^{-5} — 10^{-7} М снижало концентрацию серотонина в органе на 79%. D-норадреналин и дофамин (10^{-5} М) не влияли на концентрацию серотонина в эпифизе. Эффект L-норадреналина полностью снимался при добавлении в среду пропранолола — блокатора β -адренэргических рецепторов — и лишь немного уменьшался при применении блокаторов α -адренэргических рецепторов. Из этого следовало, что L-норадреналин действует на постсинаптическом уровне через высокоспецифичный β -адренэргический механизм. Влияние L-норадреналина имитировалось теofilлином и дибутирил-цАМФ, что указывает на участие цАМФ в реализации влияния L-норадреналина на обмен серотонина в эпифизе.

Обработка эпифизов циклогексимидом снижала содержание серотонина в органе и блокировала дальнейшее его уменьшение под влиянием L-норадреналина. Следовательно, для поддержания базального уровня серотонина в эпифизе и эффективного действия на него L-норадреналина необходим оптимальный уровень белкового синтеза. опыты с добавлением в инкубационную среду ^3H -L-норадреналина показали, что уменьшение содержания серотонина в эпифизе не связано с замещением его молекулами L-норадреналина в симпатических окончаниях. Эти результаты опытов свидетельствуют, по мнению авторов, о том, что содержание серотонина в эпифизе регулируется L-норадреналином, освобождающимся из синаптических нервных окончаний (Klein et al., 1973).

Приведенные данные получены в опытах *in vitro*, в которых L-норадреналин поступал к эпифизарным клеткам из инкубационной среды, а не из симпатических терминалей. Это позволяет предполагать, во-первых, что эпифизарные клетки обладают внесинаптическими рецепторами норадреналина, во-вторых, что циркулирующие в крови катехоламины могут оказывать непосредственное влияние на ткань эпифиза, и, в-третьих, что уменьшение содержания серотонина в эпифизе под влиянием норадреналина в опыте *in vitro* могло происходить и за счет выхода интрацеллюлярного серотонина.

Показано, что эпифиз крысы в культуре ткани не теряет способности образовывать ^{14}C -мелатонин из ^{14}C -триптофана и отвечать активацией процесса превращения триптофана в мелатонин при добавлении в инкубационную среду норадреналина. Усиление биосинтеза мелатонина экспериментальным эпифизом наблюдалось и при добавлении в среду веществ, родственных норадреналину. Они стимулировали и синтез серотонина, но угнетали образование продукта деаминации серотонина — 5-оксиндолоуксусной кислоты. Применение ингибитора синтеза белков в пинеалоцитах приводило к угнетению образования ^{14}C -серотонина, ^{14}C -мелатонина и ^{14}C -5-оксиндолоуксусной кислоты. Из результатов этих опытов, по мнению авторов, следует, что норадреналин стимулирует синтез мелатонина или путем повышения транспорта триптофана в пинеалоциты, или путем угнетения процесса разрушения серотонина, или посредством активирования продукции оксиндол-О-метилтрансферазы (Axelrod et al., 1969).

В дальнейшем было высказано предположение, что точкой приложения действия медиатора является синтез N-ацетилсеротонина, т. е. первый этап образования мелатонина, и что этот процесс контролируется β -адренорецепторами (Shein, 1971; Klein, Weller, 1972; Brownstein et al., 1973a, b).

В опытах *in vitro* установлено, что добавление к гомогенатам эпифиза норадреналина повышало активность аденилциклазы. Уменьшение

содержания норадреналина в эпифизе, наступающее после его денервации, напротив, сопровождалось незначительным снижением активности аденилциклазы, однако чувствительность к норадреналину системы, обеспечивающей активность этого фермента после денервации, возросла (Weiss, Costa, 1967). Эти данные послужили основанием для вывода, что регуляция биосинтеза мелатонина симпатической нервной системой осуществляется при участии комплекса аденилциклаза — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Предполагается, что участие цАМФ в регуляции биосинтеза мелатонина выражается в активации под его влиянием скорости превращения серотонина в N-ацетилсеротонин (Berg, Klein, 1971; Shein, 1971; Klein, Weller, 1972).

В главе 11 представлены данные, показывающие, что изменение содержания медиаторов нервного возбуждения в жидких средах организма оказывает влияние на функцию не только пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, но и клубочковой зоны. Можно полагать, что влияние медиаторов на клубочковую зону коркового вещества опосредуется через эпифиз, т. е. через первичное изменение секреции адреногломерулотропина.

Результаты многочисленных исследований, приведенные в главах 11—16 этой книги, свидетельствуют о том, что изменения в обмене медиаторов нервного возбуждения так или иначе отражаются на функциональной активности гипоталамо-нейрогипофизарной системы, аденогипофизотропной зоны гипоталамуса, аденогипофиза и всех периферических желез внутренней секреции. Наряду с этим имеется большое количество данных о том, что избыточное или недостаточное содержание в организме нейрогипофизарных гормонов, гормонов аденогипофиза и периферических эндокринных органов может оказывать существенное влияние на структуру и функцию шишковидной железы. Следовательно, когда дело доходит до интерпретации эффектов действия измененной концентрации катехоламинов в жидких средах организма на шишковидную железу, следует учитывать возможные одновременные изменения со стороны других эндокринных образований, т. е. возможность окольного влияния катехоламинов и других медиаторов нервного возбуждения на эпифиз.

ОБ ОБЩИХ МЕХАНИЗМАХ НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ

Изучение иннервации желез внутренней секреции и ее роли в регуляции структуры и функции последних, как это следует из приведенных выше данных, началось в первую половину XIX века. За прошедшие сто с лишним лет проведены многочисленные исследования. И сейчас представляется целесообразным подвести итоги кропотливой работы многих поколений ученых, ставивших своей целью установить нервно-проводниковые связи желез внутренней секреции с центральной нервной системой и определить их роль в изменении функциональной активности этих желез в соответствии с требованиями, предъявляемыми к организму постоянно меняющимися условиями его существования, а также в поддержании структурной целостности эндокринных образований.

Иннервация эндокринных органов. Можно считать, что морфологи, используя макроскопические методы исследования, возможности методов световой и электронной микроскопии, гистохимии и биохимии, добились значительных успехов в изучении нервных связей и характера интраорганной иннервации эндокринных образований. Установлены с большей или меньшей полнотой экстраорганные источники эфферентной и афферентной иннервации желез внутренней секреции человека и животных (рис. 4, 6, 12, 14, 15, 18, 23, 27). Подробно изучены особенности интраорганных нервных структур каждой эндокринной железы в отдельности и распределение нервных пучков, волокон, сплетений, микроганглиев и ганглиозных клеток (там, где они обнаруживаются) в капсулярной зоне, паренхиме, строме, кровеносных и лимфатических сосудах. Представлены многочисленные данные о количестве, распределении и форме эффекторных и рецепторных концевых аппаратов в различных частях желез внутренней секреции, а также о способах их контактирования с клетками паренхимы, стромы и кровеносных сосудов. И хотя до сих пор еще имеется ряд не изученных и спорных вопросов, относящихся к нервнопроводниковым связям эндокринных образований с организмом, физиологи уже сейчас располагают достаточно полной схемой экстра- и интраорганной иннервации желез внутренней секреции для того, чтобы умножить подходы в изучении функций собственных нервов этих органов.

Реактивность нервного аппарата эндокринных органов. Интраорганные нервные структуры желез внутренней секреции чутко реагируют на заболевания самих желез и на экспериментальные воздействия на эти органы, а также на общие неэндокринные заболевания. Реакции напряжения, возникающие в связи с чрезвычайными воздействиями на организм, также сопровождаются перестройкой нервного аппарата эндокринных органов. Характер реакции афферентных и эфферентных

волокон, рецепторных и эффекторных концевых аппаратов, а также микроганглиев и ганглиозных клеток зависит от интенсивности воздействия на организм или непосредственно на эндокринную железу. Изменения могут выражаться в явлениях раздражения и гипернервии или дегенерации и распада нервных структур с последующим их восстановлением при затухании патологического процесса или прекращении воздействия на организм. Чаще всего явления дегенерации сочетаются с процессами репарации нервных аппаратов или гипернервией эндокринных органов. Важным и обращающим на себя внимание является тот факт, что реактивные сдвиги в нервных структурах эндокринных образований всегда сочетаются с морфологическими и функциональными изменениями в последних.

Обильное обеспечение желез внутренней секреции афферентными и эфферентными волокнами из различных источников, густые их ветвления во всех частях эндокринных органов, разнообразие концевых чувствительных и эффекторных приборов, наличие в некоторых железах микроганглиев и ганглиозных клеток, а также сочетание изменений структуры и функциональной активности желез с дегенеративными и репаративными процессами в их интраорганном нервном аппарате при чрезвычайных состояниях организма — все это приводит к мысли поставить специфическую эндокринную функцию и структурную целостность тканевых образований, обладающих этой функцией, в зависимость от непосредственных нервных влияний.

Структура и физико-химические свойства эндокринных органов при дефиците непосредственных нервных влияний. Описанные в первой части книги данные многочисленных исследований, проведенных в условиях целостного организма, прежде всего свидетельствуют о том, что любая денервация эндокринных образований — смешанная, симпатическая, парасимпатическая или чувствительная — отражается на их гистологическом строении, состоянии субклеточных структур и интенсивности неспецифического метаболизма. При этом в первую очередь в являющиеся в вазодилатации, повышении проницаемости сосудов, отеках, капиллярном стазе, миграции форменных элементов крови в ткани желез наблюдаются различной выраженности дегенеративные явления, вестя часть клеток к гибели и отразиться на общей архитектонике ее соединительной и интерстициальной тканями.

Денервация эндокринных органов приводит к нарушению обмена ДНК и РНК и резкому снижению митотической активности в клеточных популяциях паренхимы и стромы. Изменяются активности в клеточном синтезе белка и активность ферментов, метаболизм медиаторов нервного возбуждения, углеводов, жиров, липидов, витаминов и электролитов.

Наряду с явлениями дегенерации в денервированных эндокринных органах наблюдаются репаративные изменения, однако деструктивные процессы протекают более интенсивно, в результате чего процесс облативаемости клеточных популяций существенно ослабляется и погибшие паренхиматозные клетки замещаются соединительной тканью. Гибель секреторных клеток является следствием ослабления облативаемости субклеточных структур и биохимических систем, определяющих процессы энергообразования, биосинтеза и выделения конечных и промежу-

точных продуктов неспецифического метаболизма. Некротические явления могут еще более усиливаться, если эти клетки испытывают повышенную функциональную нагрузку. О значении последнего фактора в происхождении изменений в денервированных эндокринных органах будет сказано ниже.

Интенсивность морфологических и физико-химических сдвигов в железах внутренней секреции, связанных с дефицитом нервных стимулов, зависит от степени афферентной и эфферентной денервации. Этот факт может быть истолкован как свидетельство прямой зависимости структурной целостности эндокринных органов от нервных влияний. Отмечается зависимость интенсивности реакции желез от характера денервации. Считается, что смешанная денервация вызывает более сильную реакцию, чем селективная, а деафферентация — более интенсивную, чем десимпатизация или перерезка парасимпатических нервов. Различия в реакции эндокринной железы после выключения чувствительной и эфферентной иннервации объясняются тем, что, как мы увидим дальше, в основе происхождения морфологических и физико-химических изменений в железах внутренней секреции в том и другом случае лежат принципиально различные механизмы. Один и тот же вид денервации вызывает неодинаковые по степени деструктивные изменения в эндокринных образованиях. Так, десимпатизация в большей степени отражается на структуре надпочечников и половых желез, в меньшей степени претерпевают деструктивные изменения гипоталамо-нейрогипофизарная система, аденогипофиз, эпифиз и парашитовидные железы.

Функция эндокринных органов при дефиците и избытке прямых нервных влияний. Казалось бы, что столь резкие морфологические и физико-химические сдвиги при денервации эндокринных желез должны существенно влиять на качественную и количественную стороны гормонопоэза. Прежде всего следовало бы ожидать, что при таких структурных изменениях функциональная активность желез при любом виде денервации должна снижаться. В действительности же во всех тех случаях, в которых операция по денервации эндокринных органов не сочеталась с нарушением их кровоснабжения, корреляций между структурными изменениями и сдвигами функциональной активности чаще всего не наблюдалось. Особенно демонстративна в этом отношении реакция аденогипофиза. Несмотря на то, что клетки передней доли гипофиза после удаления верхних шейных симпатических узлов претерпевают определенные морфологические изменения, адренотропная функция не изменяется, тогда как продукция лактотропного и тиреотропного гормонов усиливается, а соматотропного ослабляется. Фолликулостимулирующая функция у самцов в этих условиях усиливается, а у самок снижается. Способность десимпатизированного гипофиза самок продуцировать лютеинизирующий гормон усиливается.

Известно, что массивная смешанная денервация надпочечников вызывает резкие морфологические и физико-химические изменения в корковом веществе. Тем не менее в большинстве исследований не было выявлено изменений функции и только в отдельных случаях отмечено ее ослабление. Таким же образом действовала и десимпатизация надпочечников, т. е. несравненно менее травмирующее воздействие на собственные нервы железы.

Состояние половых желез независимо от характера денервации (смешанная, афферентная, симпатическая или парасимпатическая) и степени деструктивных сдвигов в этих железах, наступающих вследст-

вие нарушения иннервации, оценивается как гипофункциональное. Однако гипофункция была тем сильнее, чем массивнее денервация. Видимо, для функции гонад важна интактность иннервации вообще. Тем не менее даже при массивной денервации, если при этом не повреждались сосуды гонад, общий ритм их гормональной деятельности не менялся и репродуктивная функция организма, хотя и в ущербном виде, сохранялась. Как бы ни была нарушена функция половых желез при денервации, это нарушение никогда не достигало такой степени, как при гипопизэктомии.

Один и тот же вид денервации несет с собой неоднозначные последствия для функционального состояния различных желез внутренней секреции. Так, десимпатизация приводит к активации тиреотропной функции гипофиза, функции инсулярных клеток и С-клеток щитовидной железы, почти не отражается на функциональном состоянии железы, паращитовидных желез и гонад. После экстирпации верхних шейных симпатических узлов или перерезки шейного симпатического нерва состояние гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы, оцениваемое как гипофункциональное, характеризуется ослаблением образования нейросекрета, продвижения его по аксонам гипоталамо-гипофизарного тракта и выделения его из нейрогипофиза в кровь и черепно-мозговую жидкость. Судя по полиморфной реакции аденогипофиза на верхнюю шейную ганглиоэктомию и исходя из того, что его функция регулируется в основном гипоталамусом, можно полагать, что экстирпация верхних шейных симпатических узлов вызывает неоднозначные изменения функциональной активности различных участков гипоталамической аденогипофизотропной зоны, ответственных за выработку рилизинг-факторов.

Ваготомия активирует паращитовидные железы и кору надпочечников, ослабляет секрецию инсулина и функциональную активность половых желез и вызывает неопределенные изменения функции щитовидной железы.

Стимуляция симпатических и парасимпатических эфферентных волокон, подводящих к эндокринным образованиям, должна была бы вызывать изменения секреции гормонов, противоположные тем, которые наблюдаются при перерезке этих волокон. Приведенные в соответствующих главах данные свидетельствуют о том, что по отношению к линии симпатических нервов соблюдается эта закономерность при раздражении шейного симпатического узла или головного конца шейного симпатического нерва, в противоположность верхней конечности шейного симпатического нерва, активирует гипоталамо-нейрогипофизарную систему, эпифиз, щитовидную и паращитовидные железы, секрецию АКТГ, ФСГ (у самок), ЛГ и, по-видимому, функцию тех участков аденогипофизотропной зоны гипоталамуса, которые продуцируют соответствующие рилизинг-факторы. Наряду с этим угнетается секреция тиреотропного, лактотропного, фолликулостимулирующего (у самцов) гормонов и тиреокальцитонина.

Раздражение соответствующих регионарных симпатических нервов активирует стероидогенез в корковом веществе надпочечников, угнетает секрецию инсулина и, возможно, стимулирует функцию α -клеток эндокринной части поджелудочной железы. О влиянии стимуляции эфферентных волокон блуждающих нервов на функциональную активность желез внутренней секреции определенно можно сказать только то, что она активирует функцию β -клеток островков Лангерганса. Прямые данные об изменении функции половых желез при стимуляции подхо-

лящих к ним вегетативных эфферентных нервов в доступной литературе малочисленны.

Описанная выше схема изменений функциональной активности эндокринных образований при недостатке или избытке эфферентных симпатических и парасимпатических стимулов не претендует на законченность. Многие ее положения вполне обоснованы, некоторые же пункты или недостаточно аргументированы, или спорны, или предположительны. В этой схеме не учтена зависимость реакции эндокринных образований на их денервацию или стимуляцию эфферентных нервов от ряда приводящих факторов. А между тем интенсивность и характер изменений эндокринных функций в связи с прилагаемыми к организму воздействиями, как и изменений функций прочих органов и систем зависят от уровня исходной функциональной активности железы внутренней секреции, возраста животных, их пола, вида, класса и т. п.

Так, яичники и семенники инфантильных животных проявляют большую чувствительность к их десимпатизации, чем взрослых особей. Блокада третьего грудного симпатического ганглия новокаином вызывала понижение секреции кортикостероидов при повышенной исходной секреции и повышение при нормальной кортикоидной функции. Стимуляция верхнего шейного симпатического узла, обычно вызывающая активацию лютеинизирующей функции передней доли гипофиза, у беременных самок угнетает секрецию ЛГ. Верхняя шейная ганглиосимпатэктомия при достаточном наличии тиреоидных гормонов в организме приводит к ослаблению гипоталамической нейросекреции и понижению артериального давления, что может быть связано с дефицитом вазопрессина в жидких средах организма. В условиях тиреоидэктомии активность гипоталамо-нейрогипофизарной системы в ответ на экстирпацию верхних шейных симпатических узлов повышалась, результатом чего являлась артериальная гипертензия (Алешин, 1971). Отсюда понятно, что выводы различных исследователей о влиянии избытка или недостатка эфферентных импульсов на функцию эндокринных образований, сделанные без учета упомянутой зависимости, могут не совпадать и приводить к противоречивым мнениям, которыми этот раздел физиологии отличается в большей мере, чем другие.

Механизмы непосредственных нервных влияний на структуру и функцию эндокринных органов. В большинстве многочисленных исследований, в которых устанавливались различные сдвиги в эндокринных органах после перерезки или раздражения их эфферентных нервов, решался вопрос не только о функции этих нервов, но и о способах ее осуществления. В связи с последним было высказано немало точек зрения. Одна группа авторов придерживается того взгляда, что морфологические, физико-химические, функциональные и сосудистые изменения, возникающие после того или иного воздействия на эфферентные нервные проводники, являются следствием прямого влияния избытка или недостатка нервных стимулов на паренхиматозные, интерстициальные, соединительнотканнные и гладкомышечные элементы эндокринных органов; т. е. за этими нервами признаются и формообразующая, и трофическая, и секреторная, и сосудодвигательная функции.

В других работах высказывается мнение, что все возможные сдвиги в железах внутренней секреции, в том числе их специфической функции, возникающие при недостатке или избытке нервных стимулов, являются вторичными, первичными же признаются изменения интраорганный кровообращения. Иначе говоря, эфферентным нервам приписывают только сосудодвигательную функцию. Этому мнению противополо-

ставляется взгляд, согласно которому изменение кровообращения под влиянием сосудодвигательных стимулов определяет лишь уровень выделения специфических продуктов в кровь, но не влияет на их продукцию.

Еще одна группа исследователей относит все последствия денервации и раздражения эфферентных нервов за счет первичного изменения трофического состояния элементов паренхимы, интерстициальной и соединительной тканей эндокринных образований, которые испытывают в связи с этим сдвиги в чувствительности к соответствующим специфическим гуморальным стимуляторам и ингибиторам: аденогипофиз — к гипоталамическим рилизинг-факторам, кора надпочечников, щитовидная железа и гонады — к соответствующим тропным гормонам, вилочковая железа — к стероидным гормонам надпочечников и гонад, паращитовидные железы и С-клетки щитовидной железы — к концентрации кальция в крови, β - и α -клетки поджелудочной железы — к сахару крови, передняя, аденогипофизотропная и задняя части гипоталамуса — к уровню осмотического давления крови, концентрации в ней электролитов, гормонов гипофиза и периферических желез внутренней секреции, содержанию в крови медиаторов нервного возбуждения. Таким образом, эфферентным нервам отводят роль регулятора неспецифического метаболизма, от интенсивности которого зависят восприятие и реализация действия специфических гуморальных факторов.

Наконец, в некоторых работах утверждается, что нервы желез внутренней секреции вообще не имеют ни косвенного, ни прямого отношения к гормонопоэзу.

Представляется целесообразным обсудить каждую из упомянутых точек зрения и степень их фактической или логической обоснованности.

О возможности прямого влияния нервных стимулов на биосинтез гормонов. В литературе имеется не так уж много данных, позволяющих предполагать существование непосредственного влияния собственных эфферентных нервов желез внутренней секреции на их гормонопоэтическую функцию. Эти данные получены в основном в опытах, проведенных на щитовидной железе и островках Лангерганса. Б. В. Алешин, Вязовская, 1959; Чупринова, 1968; Демиденко-Грабарь, 1958; Алешин, 1971, 1973; Айвазян, 1972) считают, что результаты их исследований свидетельствуют о возможности прямого влияния симпатических стимулов на конечные звенья гормонопоэза в тиреоидной ткани. В этом выводе они исходят из следующих фактов. Длительное раздражение верхних шейных симпатических узлов угнетает продукцию ТТГ аденогипофиза. Такое изменение в тиреотропной функции гипофиза, связанное, по-видимому, с усилением выработки соответствующего ингибирующего фактора гипоталамуса, сопровождается не понижением функции тиреоидной ткани, как следовало бы ожидать, а активацией всех этапов гормонопоэза и выделения тиреоидных гормонов в кровь. Цервикальная симпатэктомия, напротив, усиливает выделение тиреотропина, но ослабляет гормонопоэз в щитовидной железе. Эффекты со стороны аденогипофиза и щитовидной железы, будучи противоположными по значению в том и другом случае, нейтрализуют друг друга, в результате Видимо поэтому, как полагают перечисленные выше авторы, большинству исследователей не удалось выявить способности симпатических стимулов непосредственно влиять на конечные звенья биосинтеза тиреоидных гормонов, хотя эти стимулы, по их мнению, являются необходимым условием завершения конечных этапов синтеза тироксина — ком-

плексации йодтирозидов в йодтиронины. Под влиянием амиазина ослабляется секреция тиреотропина, в результате чего уменьшаются биосинтез и выделение тироксина. Хроническая стимуляция верхнего шейного симпатического узла, которая еще больше может ослабить секрецию тиреотропина в этих условиях, также усиливает биосинтез тироксина и комплексообразование йодтирозидов. Прямое отношение симпатических стимулов подтверждается, по мнению авторов, и тем, что при односторонней цервикальной симпатэктомии количество йодтиронинов в денервированной доле щитовидной железы было меньше, чем в интактной.

Другие исследователи (Melandner, 1969, 1970, 1971; Melander et al., 1972, 1974a, b) наблюдали активацию функции тиреоидной паренхимы при одностороннем электрическом раздражении шейного симпатического нерва на фоне угнетения тиреотропной функции гипофиза введенным тироксином. При этом усиление секреции гормона происходило из той доли железы, которая снабжалась стимулируемым нервом. Верхняя же шейная симпатэктомия при неизменяющемся уровне биосинтеза тиреотропина вызывала быстро проходящее снижение содержания тироксина (см. рис. 19).

При всем благожелательном отношении к данным, которые получены этими двумя группами исследователей в остроумно построенных экспериментах, нельзя пройти мимо фактов, которые ставят под сомнение окончательные выводы авторов. В связи с этим обращает на себя внимание прежде всего тот хорошо известный факт, что никакая стимуляция нервной системы вообще, и верхнего шейного симпатического узла в частности не может вывести щитовидную железу из состояния, в которое она впадает после гипопизэктомии. В ряде исследований установлено, что у гипопизэктомированных собак, у которых удален один надпочечник и денервирован другой, наступает (при одновременном проведении этих трех операций) блокада передачи импульсов из коры головного мозга к щитовидной железе, несмотря на то что нервные связи этой железы были сохранены. Вместе с тем полностью денервированная щитовидная железа при интактном гипофизе продолжала функционировать нормально и проявляла свою недостаточность только при необычных условиях существования организма (Амирагова, 1963, 1965, 1971). Следует также иметь в виду, что снижение тиреотропной активности крови в связи с раздражением верхнего шейного симпатического узла, введением амиазина или тироксина вряд ли достигает такой степени, которая проявляется после гипопизэктомии, и определенный уровень секреции тиреотропина остается. А если это так, то стимулирующему влиянию симпатических стимулов на продукцию тироксина, которое проявлялось в опытах с инъекциями амиазина и тироксина, нужно искать другое объяснение.

Данные, приведенные Б. В. Алешиным (1971), подсказывают это другое объяснение возможных механизмов активации функции тиреоидной ткани при раздражении шейного симпатического нерва. Они сводятся к тому, что действие тиреотропина на изолированную *in vitro* тиреоидную паренхиму усиливается, если последняя *in vivo* предварительно испытывала длительное раздражение подходящих к ней нервов, и заметно ослабляется, если щитовидная железа *in vivo* предварительно была лишена симпатических нервных влияний. Следовательно, эффекты со стороны щитовидной железы при ее десимпатизации или стимуляции симпатических шейных нервов можно свести к изменению чувствительности тиреоидной ткани к тиреотропину, и, таким образом, речь может идти не о секреторном влиянии, а об усилении или ослаблении адаптационно-трофического действия симпатических стимулов.

Меландер (Melander, 1974) полагает, что тоническое симпатическое влияние на секрецию тиреоидных гормонов проявляется слабо, но оно значительно усиливается при стимуляции симпатических нервов. Автор тем самым невольно обращает внимание на то, что данные, которые приводят к выводу о прямом стимулирующем влиянии симпатических импульсов на тиреоидный гормонорез, получены в нефизиологических условиях эксперимента, способных резко изменить сложившиеся взаимоотношения между системами. Поэтому и сами данные можно отнести к необычным, не отражающим работу регулирующих механизмов в нормальных условиях.

К выводам, которые делаются на основании данных, полученных в экспериментах с денервацией щитовидной железы путем верхней шейной ганглиоэктоми или с раздражением верхних шейных симпатических узлов, вообще нужно относиться с осторожностью в связи с тем, что такие воздействия на узлы существенно влияют на физико-химическое состояние и функции всех нервных и нейросекреторных образований головного мозга. Теоретически каждое из этих образований может оказать влияние на аденогипофизотропную зону гипоталамуса и тем самым на аденогипофиз и щитовидную железу. Вряд ли амизин и тироксин могут достаточно надежно блокировать поступление к системе гипоталамус — аденогипофиз — щитовидная железа всей возможной сигнализации, изменяющейся под влиянием раздражения или экстирпации шейного симпатического узла. Учитывая эти обстоятельства, М. Г. Амирагова (1964, 1965, 1971) производила денервацию щитовидной железы у собак путем иссечения всех видимых нервных волокон, подходящих к органу, очищения его сосудов от наружной оболочки с последующей обработкой 5%-ным раствором карболовой кислоты. Такая денервация железы, не затрагивающая симпатической иннервации головного мозга, не оказывала влияния на базовый уровень тиреоидной активности. Поломки в работе железы при такой смешанной денервации выражались лишь в том, что при повышенных требованиях к ней она усиливала свою секреторную деятельность в большей степени, чем интактная, и это усиление было более продолжительным. Следует также учитывать, что через верхние шейные симпатические узлы проходят или раздражение этих узлов одновременно затрагивают афферентную иннервацию аденогипофиза и щитовидной железы, принимающую участие в центральной регуляции этих органов.

В работах С. И. Чуприновой (1966, 1968), Б. В. Алешина и С. И. Чуприновой (1969) высказывается мнение, что наличие тиреотропного гормона недостаточно для комплексации йодтирозинов в йодтиронины и сации. Можно согласиться с тем, что физико-химические превращения, возникающие в тиреоидной ткани при раздражении и экстирпации верхних шейных симпатических узлов, могут отражаться на отдельных звеньях биосинтеза тироксина, однако вряд ли такое влияние специфично и постоянно. Этот вывод авторов не согласуется с тем фактом, что ТТГ усиливает превращение монойодтирозинов в дийодтирозины и последующую полимеризацию дийодтирозинов в тироксин в инкубируемых *in vitro* щитовидных железах, т. е. железах, лишенных всяких нервных влияний (Tong, 1964; Nataf et al., 1965). Заслуживает внимание сообщение, что культура тиреоидной ткани и даже диссоциированных трипсином клеток щитовидной железы способна изменять степень поглощения из инкубационной среды ^{131}I и включения его в образующиеся монойодтирозины, дийодтирозины и тироксин в присутствии пи-

тинтрина, окситоцина и инсулина (Губский, 1965а, б; Singh, Chaikoff, 1966; Bastomsky et al., 1966; и др.) или при добавлении в инкубационную среду сыворотки крови гипофизэктомированных животных (Nataf et al., 1967). Это тем более примечательно, что раздражение верхнего шейного симпатического узла, активизирующее функцию тиреоидной ткани, одновременно усиливает выделение гормонов нейрогипофиза и что после гипофизэктомии в крови появляются гипоталамические рилизинг-факторы или их количество в ней может увеличиться. По-видимому, этими сведениями нельзя пренебрегать при решении вопроса о механизмах изменения функции щитовидной железы при раздражении или экстирпации верхних шейных симпатических узлов.

Общность источника симпатической иннервации щитовидной железы, аденогипофиза и отделов головного мозга, осуществляющих регуляцию тиреоидной функции, и одновременность их вовлечения в реакцию на экстирпацию или раздражение верхних шейных симпатических узлов значительно затрудняют интерпретацию данных, полученных при изучении влияния симпатических стимулов прямо на биосинтез тиреоидных гормонов. Однако не только эти сложности являются причиной отсутствия убедительных доказательств непосредственной зависимости специфического метаболизма в щитовидной железе от симпатических нервов. Особенности иннервации коры надпочечников и гонад позволяют производить изолированные манипуляции на их симпатических нервах, не отражающиеся прямо на функциональном состоянии тех отделов головного мозга, которые осуществляют гуморальную регуляцию биосинтеза гормонов в этих железах. Тем не менее многочисленные попытки доказать существование прямого влияния симпатических стимулов на специфические звенья гормонального звена в коре надпочечников и половых железах пока не увенчались успехом.

До сих пор ведется оживленная дискуссия вокруг вопроса о существовании секреторной функции у эфферентных нервов островков Лангерганса и парашитовидных желез. Особенно много получено данных о влиянии на секрецию инсулина блуждающего нерва. В большинстве исследований установлено, что стимуляция блуждающего нерва, особенно его дорзальной ветви, усиливает, а перерезка нерва ослабляет секрецию инсулина. Из этого многие исследователи делают вывод, что блуждающий нерв является секреторным нервом для β -клеток островков Лангерганса. В последнее время появились данные, которые воспринимаются как доказательство прямого ингибирующего влияния симпатических нервов поджелудочной железы на функцию ее β -клеток. Однако несмотря на высокую повторяемость результатов экспериментов самой различной конструкции, приведших многих авторов к заключению о непосредственном влиянии парасимпатических стимулов на секреторный процесс в β -клетках поджелудочной железы, это заключение не может быть принято безоговорочно прежде всего потому, что до сих пор не выяснены взаимоотношения между нервными стимулами и глюкозой в их конечном действии на специфические звенья биосинтеза инсулина. Кроме того, неясно, какой смысл в данном случае вкладывается в понятие «секреторный нерв»; под этим можно понимать и способность нерва усиливать секрецию гормона в совокупности с действием других факторов.

Заключение, в котором блуждающий нерв признается как секреторный для β -клеток островков Лангерганса, дает право предполагать, что парасимпатические стимулы, так же как и глюкоза, способны сами по себе активировать биосинтез инсулина и что поэтому эти факторы в своем действии на данный процесс идентичны и взаимозаменяемы. Са-

мым убедительным аргументом в пользу того, что парасимпатические стимулы могут сами по себе усиливать секрецию инсулина, могли бы быть результаты опытов, в которых такие стимулы возбуждали бы биосинтез гормона в отсутствие глюкозы, или же результаты опытов, демонстрирующих независимость эффекта стимуляции блуждающего нерва от концентрации глюкозы в крови.

В действительности же оказывается, что глюкоза сохраняет способность усиливать секрецию инсулина в отсутствие нервных влияний, тогда как активирующее действие парасимпатических стимулов на специфический метаболизм в β -клетках островков Лангерганса проявляется только в присутствии глюкозы. Об этом свидетельствуют прежде всего результаты экспериментов, предпринятых на трансплантатах и эксплантатах поджелудочной железы. Так, в ряде исследований показано, что целиком изолированная, т. е. лишенная центральных нервных влияний, поджелудочная железа продолжает реагировать в достаточной мере усилением секреции инсулина на возрастание концентрации глюкозы в перфузате. Таким же образом проявляет себя и трансплантат железы при увеличении количества глюкозы в крови реципиента. Это можно было бы связать с влияниями со стороны интрамурального нервного аппарата самого трансплантата. Однако тот факт, что срезы поджелудочной железы также усиливают продукцию инсулина на добавление глюкозы в инкубационную смесь, может быть принят как свидетельство того, что сохранность реакции органа на глюкозу в условиях его изоляции и трансплантации не была связана с интраорганными нервными структурами железы (Mehnerl et al., цит. по: Донскова, 1974; Grodsky et al., 1963; Randle, 1964; Ota et al., 1968; и др.). Вместе с тем сообщается, что ацетилхолин, активирующий секрецию инсулина изолированной железой, перестает оказывать такое действие, если в перфузате отсутствует увеличение концентрации глюкозы (Loubatieres-Mariani et al., 1973). Сообщается также, что секреция инсулина увеличивается при одной и той же интенсивности раздражения блуждающего нерва (Bergman, Miller, 1973). Между тем повышение тонуса блуждающего нерва у павианов после введения фентоламина (α -адренэргический блокатор) приводило к усилению секреции инсулина только у тех животных, у которых была гипергликемия, причем степень увеличения содержания инсулина коррелировала с уровнем гликемии, создающейся непосредственно до инъекции блокатора. В связи с этими данными авторы (Sauer et al., 1971) приходят к выводу, что во время блокады α -адренорецепторов секреция инсулина регулируется лишь гликемическими стимулами.

Эти и другие подобные данные не противоречат общепринятому мнению, что парасимпатические нервы поджелудочной железы играют важную роль в регуляции секреции инсулина. Свидетельствуя о том, что островки Лангерганса нуждаются для своего решения в новых идеях и методических подходах, эти данные вместе с тем составляют достаточную основу для дальнейшего, более углубленного анализа взаимоотношений между нервными и гуморальными стимулами в их одновременном или последовательном влиянии на биосинтез и выделение инсулина. Может быть, окажется в итоге, что правы те исследователи, которые считают, что роль парасимпатических и симпатических стимулов ограничивается влиянием всего лишь на выведение β -клетками железы уже готового инсулина и на чувствительность этих клеток к прямому действию глюкозы.

О контактах терминалей эфферентных нервных волокон с клетками паренхимы, стромы и кровеносных сосудов желез внутренней секреции. Соматические и вегетативные эфферентные волокна, как известно, заканчивают свой путь в исполнительном органе различной формы терминальными аппаратами, контактирующими с клетками эффектора. Структура нервных окончаний и характер их контактов с эффекторной клеткой зависят не только от вида волокна, но и от функциональных свойств ткани. Чем быстрее реагирует рабочая клетка на приходящий к ней нервный стимул, тем, по-видимому, сложнее и рациональнее должен быть устроен аппарат для его передачи.

Наиболее дифференцированы в функциональном отношении нервные окончания центральной нервной системы и ганглиев, которые могут обеспечивать быстрое достижение эффективной концентрации субстанции, передающей возбуждение, в зоне контакта (см. рис. 36). Сложно устроена, но, несмотря на это, хорошо изучена концевая пластинка нервно-мышечного соединения поперечнополосатой мускулатуры. Как и в других синапсах с химической передачей возбуждения, аксоплазма в этом синапсе не контактирует непосредственно с саркоплазмой мышечного волокна. Между ними расположено пространство в 200—600 Å, т. е. немногим большее, чем синаптическая щель синапсов центральной нервной системы и ганглиев (200—300 Å). Оно ограничено пресинаптической и постсинаптической мембранами. Структуры нервно-мышечного соединения обеспечивают направленный и концентрированный перенос возбуждения с аксона на мышечное волокно при помощи медиатора и преобразование нервного стимула в метаболическую реакцию, составляющую основу осуществления специфической функции мышечного волокна.

Менее совершенны адренэргические концевые аппараты симпатических нервных волокон. Среди них различают структуры большей и меньшей сложности, что связывается с функциональными свойствами иннервируемых тканей. В сердце вышних позвоночных адренэргический аппарат представлен трехмерной сетью, образованной концевыми отделами постганглионарных симпатических волокон. Это обеспечивает прямые контакты симпатических волокон с мышечными элементами и быстрое достижение в их зоне эффективной концентрации катехоламинов.

Адренэргический аппарат соматической мускулатуры, который не имеет прямого отношения к сокращению поперечнополосатых мышечных волокон и выполняет адаптационно-трофическую функцию, построен по другому принципу. Его концевые структуры не контактируют с мышечными волокнами и локализованы в стенках кровеносных сосудов. Функциональная связь симпатического волокна с мышечной клеткой осуществляется путем диффузии норадреналина по межклеточным щелям и доставки его по богато разветвленной капиллярной сети мышечных волокон (Говырин, 1967). Наряду с адаптационно-трофической функцией адренэргические волокна в скелетных мышцах выполняют вазомоторную функцию. Судя по скорости реакции гладкой мускулатуры кровеносных сосудов на симпатические стимулы, которая значительно меньше скорости реакции мышечных клеток миокарда, можно предполагать, что клетки гладкой мускулатуры сосудов также не имеют прямой симпатической иннервации. И действительно, адренэргические концевые аппараты кровеносных сосудов расположены в адвентициальном слое и только по мере истончения этого и мышечного слоев по направлению к прекапиллярной зоне устанавливаются более тесные контакты с гладкомышечными волокнами и непрямая иннервация переходит в прямую.

Нейроэффektorные соединения волокон гладкой мускулатуры других органов также существенно отличаются от моторной синаптической бляшки поперечнополосатых мышечных клеток, и далеко не всегда в данном случае речь может идти о синапсах в классическом их понимании. Поэтому чаще всего говорят не о синаптических контактах, а о взаимоотношениях между нервными окончаниями и гладкомышечными клетками. По данным различных авторов, пространство между плазматическими мембранами аксона и эффекторной клетки достигает 1800 Å, но чаще называются величины, приближающиеся к 200—800 Å. Структура контактов нервных волокон с гладкомышечной клеткой изучена недостаточно, поскольку она крайне разнообразна даже в пределах одного гладкомышечного органа. Часто мембрано-мембранный контакт между аксоном и мышечной клеткой не обнаруживается. Пространство между аксоном и мышечной клеткой почти полностью бывает облитерировано или занято шванновскими клетками и мембранами контактирующих образований. Отмечается недоразвитость внутриклеточных мембранных образований в гладкомышечном волокне, играющих в поперечнополосатом волокне роль проводника возбуждения. На многих гладкомышечных волокнах какого-либо рода индивидуальные синапсы отсутствуют (Орлов, 1967). Стоит отметить, что ряд вопросов вегетативной внутриорганный иннервации гладкомышечных органов все еще остается не решенным. Сообщается, например, что основная масса гладкой мускулатуры желудка млекопитающих, птиц и пресмыкающихся (Говырин, 1967) и гладкой мускулатуры кишечника млекопитающих (Norberg, 1964) не имеет непосредственной симпатической иннервации, что адренэргические волокна этих органов принадлежат кровеносным сосудам и что тормозящее влияние этих волокон на сокращение гладких мышц желудка и кишечника осуществляется главным образом гуморальным путем посредством норадреналина.

Особенности филогенетического развития и функционирования желез внутренней секреции, а также механизмов центральной регуляции их структуры и функции, в которых ведущую роль играют гуморальные факторы, позволяли предполагать, что взаимоотношения между эндокринными клетками и концевыми структурами вегетативных нервных волокон должны были бы иметь принципиальные отличия. Однако пока что эти отличия не обнаружены.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что в паренхиме и строме желез внутренней секреции содержится большое количество концевых аппаратов вегетативных нервных волокон, которые отличаются полиморфизмом (см. рис. 6, 14, 15, 18, 23, 27). Вместе с тем единого мнения о характере их контактов с паренхиматозными, интерстициальными и соединительнотканными элементами желез не имеется. В ряде работ описываются концевые перичеселлюлярные аппараты, которые оплетают клетки или группы клеток паренхимы, контактируют с ними и даже как будто бы проникают в цитоплазму вплоть до ядра. Г. Б. Агарков (1964) сообщает, что ему никогда не удавалось наблюдать проникновение нервных окончаний в клетки коры надпочечников и что они лишь вдавливаются слегка, но далеко не всегда в поверхность клеток.

Другие исследователи утверждают, что по крайней мере в гипофизе, щитовидной железе, парашитовидных железах и корковом веществе надпочечников единственными симпатическими волокнами являются волокна сосудодвигательных нервов (Говырин, Леонтьева, 1971), что воспринимается не иначе как отсутствие прямых контактов между симпатическими терминалями и эндокринными клетками этих желез. Однако

представлены данные, не согласующиеся с этим выводом. Так, в опытах с применением метода флюоресцентной микроскопии отдельно и в комбинации с электронно-микроскопической автордиографией адренэргические волокна в щитовидной железе обнаружены не только вокруг сосудов, но и между фолликулами. При этом межфолликулярные волокна своими окончаниями прилегали к фолликулярным клеткам и к основной мембране фолликулов (Maayan, Ingbar, 1970; Melander et al., 1974a, b). Характер этих контактов симпатических окончаний с клетками и мембраной фолликулов не выяснен.

С результатами этого исследования согласуются данные, представленные Л. А. Леонтьев (1974). Автор сообщает, что адренэргические и холинэргические волокна и их окончания располагаются не только в адвентиции кровеносных сосудов яичника, но и в строме и паренхиме органа, и приходит к выводу, что эти волокна осуществляют прямую иннервацию тканей женской половой железы, в частности элементов фолликулярного аппарата. Однако такая иннервация не обнаруживается в яичниках инфантильных животных, и вегетативные волокна в незрелых железах принадлежат лишь кровеносным сосудам.

Попытки выявить прямые контакты между периферическими симпатическими волокнами, проникающими в головной мозг вместе с кровеносными сосудами, и нейронами переднего гипоталамуса и аденогипофизотропной гипоталамической зоны успехом не увенчались. В связи с этим высказывается мнение, что адренэргическая иннервация этих образований, а также срединного возвышения и промежуточной доли гипофиза осуществляется центральными нейронами (см. рис. 1, 2, 6, 11, 12, 20). Адренэргические элементы задней доли гипофиза принадлежат периферической симпатической нервной системе, однако связаны они не с паренхимой гипофиза и даже не с капиллярами, а с гладкомышечными волокнами более крупных сосудов (Константинова и др., 1970; Поленов, 1970а, б).

Однако тот факт, что различные изолированные воздействия на верхние шейные симпатические узлы значительно отражаются на структуре и функциональной активности гипоталамической области головного мозга, а также то, что постганглионарные волокна этих узлов в каком-то количестве сопровождают кровеносные сосуды, питающие головной мозг, позволяют полагать, что верхний шейный симпатический узел может оказывать влияние на нейросекреторные клетки переднего гипоталамуса и нейроны аденогипофизотропной его зоны, не вовлекая центральные нейроны. Возможно, что и в этом случае используется гуморальный путь доставки адренэргического медиатора. Однако, как указывалось выше, наличие адренэргических волокон периферического происхождения в кровеносных сосудах ткани гипоталамуса пока не установлено.

Сопоставление приведенных здесь и в главах 1—9 данных гистологических и гистохимических исследований о количестве, распределении, форме и принадлежности концевых аппаратов вегетативных волокон в железах внутренней секреции приводит к выводу, что они располагаются не только в кровеносных сосудах, но и между клетками паренхимы и стромы эндокринных органов. Однако как в толще сосудистой стенки, так и в межклеточных промежутках эндокринной ткани они, по-видимому, представлены недифференцированными структурами, которые не обладают способностью создавать направленный и концентрированный перенос медиатора от мембраны нервного волокна к мембране эндокринной клетки и потому не способны обеспечить прямую эфферентную иннервацию последней. В этих условиях повышается ве-

роятность «разбавления» медиатора в межклеточной жидкости и его диффузного действия (рис. 56).

Непосредственное действие на эндокринные клетки медиаторов, поступающих в межклеточную жидкость из перичеселлюлярных концевых аппаратов, по-видимому, более эффективно, чем действие медиаторов, освобождающихся из сосудистых эфферентных окончаний. Однако медиаторы сосудистых терминалей реализуют свое действие в первую очередь через мускулатуру сосудов, т. е. выполняют вазомоторную функцию, в результате чего их суммарное действие на секреторные клетки может быть выражено в значительно большей степени. Из этого следует, что при выяснении механизмов нервнопроводниковой регуляции функции и структуры желез внутренней секреции необходимо учитывать сосудистый компонент влияния эфферентных нервов.

Об отношении сосудодвигательной функции нервов эндокринных органов к гормонопозу. В свое время, когда еще не было известно, что медиаторы, освобождаемые нервными окончаниями сосудов, могут оказывать непосредственное действие не только на сосудистый тонус, но и на паренхиму органов, и не было единого мнения о существовании тканевых эффекторных терминалей в железах внутренней секреции, многие исследователи считали, что нервы эндокринных желез выполняют сосудодвигательную функцию и если и оказывают влияние на интенсивность гормонопоза, то только через изменение интраоргано-го кровообращения. Однако такое заключение не имеет под собой убедительных фактических оснований.

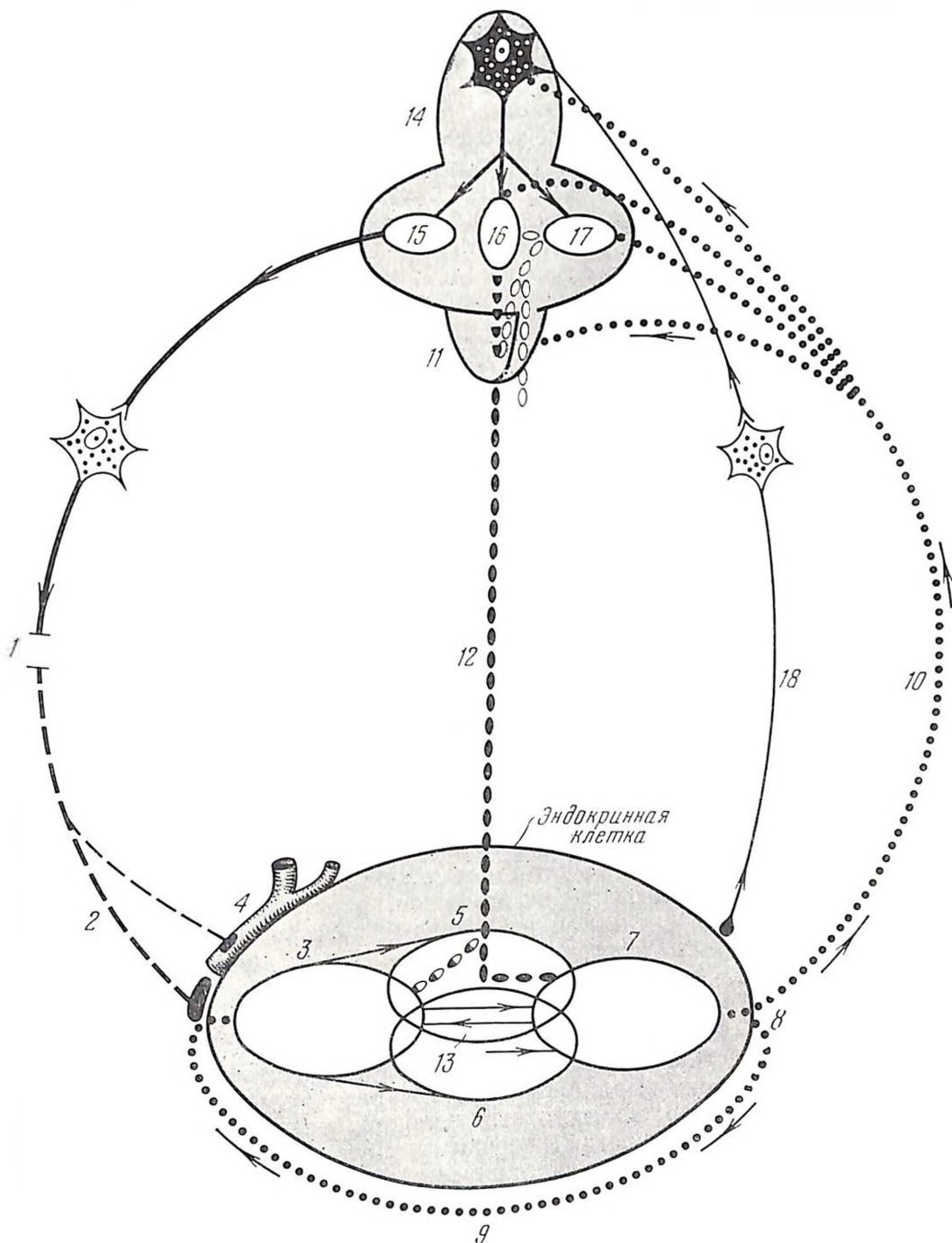
В качестве одного из аргументов в пользу того, что эфферентные нервы эндокринных желез оказывают влияние на их функцию через первичное изменение тонуса интраорганных кровеносных сосудов, приводится факт, что стимуляция эфферентных нервов желез внутренней секреции, вызывая усиление секреции специфических продуктов, одновременно в ряде случаев приводила к изменению скорости кровотока. Направленное изменение кровообращения другими, ненервными путями (создание препятствий для притока или оттока крови или условий, ускоряющих кровоток) также могло сопровождаться ослаблением или

Рис. 54. Возможные механизмы изменения трофического состояния и специфической функции эндокринной клетки гипофизозависимой железы внутренней секреции после перерезки эфферентных нервов железы (ориг.)

Перерезка эфферентных нервов железы (1) приводит вначале к усилению эфферентной импульсации в периферическом отрезке нерва (2), а затем к ее прекращению, что вызывает сдвиги в неспецифическом метаболизме эндокринной клетки (3) непосредственно и через нарушение тонуса и проницаемости интраорганных кровеносных сосудов (4), в результате чего изменяются система рецепции и переноса стимулятора ее специфической функции (5), количество исходных продуктов биосинтеза гормона (6) и интенсивность этого биосинтеза (7), т. е. то, что определяет новый уровень чувствительности клетки к специфическому стимулятору, и следовательно продукции и выведения гормона в кровь (8). Последнее в свою очередь оказывает влияние на неспецифический обмен веществ железы (3) непосредственно (9) и опосредованно (10) через аденогипофиз (11), кринотропный гормон которого (12) способен

изменять некоторые стороны этого обмена сам по себе и посредством первичных сдвигов в специфическом метаболизме (13). Вторичные изменения неспецифического обмена, суммируясь с первичными, вызывают еще большие сдвиги специфической чувствительности клетки, биосинтеза ее гормонов и отдачи их в кровь. В условиях интактной эфферентной иннервации железы на этом замкнутом круге кольцевой зависимости факторов регуляции эндокринной клетки основан механизм поддержания гомеостаза внутри рассматриваемой системы. При дезэферентации железы он превращается в патогенетический фактор. 14 — внегипоталамические отделы головного мозга; 15 — вегетативные нервные «центры» гипоталамуса; 16 — аденогипофизотропная зона гипоталамуса; 17 — передний гипоталамус; 18 — афферентные нервы железы

усилением секреции гормонов. Однако в ряде экспериментов, в которых направленные изменения скорости кровотока не выходили за пределы физиологических границ и исключались приводящие факторы, наблюдать зависимость секреторной активности эндокринных желез от количества протекающей через них крови не удавалось. Это позволяло считать, что изменение количества энергетических продуктов или веществ, служащих исходным материалом для биосинтеза гормонов, не является тем фактором, который может усилить или ослабить сам по



себе биосинтез гормонов при повышении или понижении скорости кровотока. В тех же случаях, когда ее изменение приводило к сдвигам в секреторной активности желез, оно могло быть связано с изменением количества притекающих к эндокринным органам специфических стимуляторов гормонопоза. Многие исследователи (Söderberg, 1959; Haggison, 1964; Ahn et al., 1969; Melander et al., 1974a, b; и др.) называют такой механизм как один из возможных механизмов изменения секреции тиреоидных гормонов при раздражении шейного симпатического нерва.

В связи с выводом о прямой зависимости гормонопоза от скорости кровотока обращается внимание на то, что острое нарушение кровоснабжения эндокринного органа, наступающее в результате трансплантации и частичной или полной перевязки его артерий, сопровождается, как правило, дистрофическими и некротическими изменениями в железе и ее гипофункцией, а также на то, что существует зависимость между интенсивностью этих изменений и степенью нарушения местного кровообращения. Прямая зависимость скорости секреции гормонов от сдвиги в железах внутренней секреции и изменения их функции, развивающиеся после эфферентной денервации, всегда сочетаются с комплексом интраорганных сосудистых изменений. Однако ослаблению функциональной активности желез внутренней секреции, наблюдавшемуся при острой или хронической недостаточности их кровоснабжения или в связи с денервацией, можно найти другое объяснение. Непонаблюдающееся в таких случаях понижение чувствительности паренхиматозных клеток к соответствующему специфическому гуморальному стимулятору, которое в свою очередь является следствием первичных дистрофических сдвигов в эндокринной ткани.

Резюмируя имеющиеся данные, можно считать, что изменения количества протекающей через эндокринные органы крови сами по себе не могут влиять на интенсивность гормонопоза. Если он все же нарушается, то причиной этого могут быть или изменение количества приносимых с кровью к железе гуморальных стимуляторов, или же развивающиеся в результате нарушения кровообращения сдвиги в чувствительности железы к этим стимуляторам. Следовательно, воздействия на вазомоторные нервы желез внутренней секреции могут привести к изменениям биосинтеза гормонов только в том случае, если они оказываются достаточными для того, чтобы вызвать трофические сдвиги в раздражителях. Однако при этом следует иметь в виду, что вазомоторные нервные стимулы, изменяя скорость кровотока и проницаемость выделение уже готовых гормональных продуктов из эндокринной железы. Такой эффект нередко классифицировали как результат прямого влияния вегетативных нервов на биосинтез гормонов.

Чувствительность эндокринных органов при дефиците и избытке не посредственных нервных влияний. Как правило, примитивное устройство концевых структур вегетативных волокон, расположенных между клетками и группами клеток перенхимы желез внутренней секреции, позволяет считать, что влияние как этих, так и вазомоторных волокон на гормонопозитические функции осуществляется не прямо, а через первичное изменение неспецифического метаболизма в эндокринных клетках и чувствительности последних к соответствующим гумораль-

ным стимулятором, уровень которой является функциональным выражением интенсивности обмена веществ, и следовательно трофического состояния любой ткани. Этот вывод подтверждается многочисленными данными о последствиях раздражения и перерезки симпатических и парасимпатических нервов эндокринных органов и результатами опытов *in vitro* и *in situ*.

Большинство исследователей, воздействуя на нервы эндокринных желез и изучая при этом реакцию последних на специфические стимуляторы, отмечали значительные изменения чувствительности секреторных клеток к этим стимуляторам. Наиболее изученными в этом отношении оказались половые железы. Смешанная денервация семенников, их десимпатизация, перерезка блуждающих или тазовых нервов и стимуляция симпатической нервной системы приводили к понижению чувствительности мужских гонад к хориальному гонадотропину. Лишь введение животным пилокарпина вызывало противоположное изменение чувствительности к этому гормону. Как правило, смешанная денервация яичников, перерезка блуждающих и тазовых нервов, стимуляция симпатических нервов, полная денервация женской половой железы, достигаемая путем ауто трансплантации, также сопровождалась резким понижением чувствительности ее к гонадотропинам. Только после десимпатизации яичников, по данным различных исследователей, наблюдались неодинаковые сдвиги в их реактивности по отношению к специфическим стимуляторам. В одних случаях она ослаблялась, а в других — повышалась. Такое однотипное изменение чувствительности половых желез к гонадотропным гормонам при самом различном характере воздействий на собственные нервы гонад ждет объяснения.

Можно было бы полагать, что стереотипный характер изменения реактивности яичников и семенников связан с тем, что, по сути дела, при любом воздействии на нервы этих желез в процесс вовлекается не один вид нервных волокон, а по крайней мере два, поскольку даже изолированная перерезка блуждающего нерва или десимпатизация путем удаления ганглиев пограничного ствола кроме деафферентации приводит и к деафферентации половых желез, а удаление узлов солнечного сплетения чреваго перерывом парасимпатических, симпатических и чувствительных волокон. Однако это предположение, по-видимому, не соответствует действительности, так как результаты раздражения и перерезки нервов других желез внутренней секреции его не подтверждают. Так, смешанная денервация щитовидной железы не изменяла реакции тиреоидной ткани на тиреотропин или приводила к ее ослаблению. После удаления верхних шейных симпатических ганглиев возникало, как правило, ослабление реакции железы на ТТГ, тогда как после их раздражения наблюдалось повышение ее чувствительности к тиреотропину. Смешанная денервация надпочечников чаще всего понижала чувствительность коркового слоя железы к АКТГ или не изменяла ее. Десимпатизация железы и перерезка блуждающего нерва, каждая в отдельности, приводили к повышению реакции железы на АКТГ. После стимуляции симпатических нервов реакция коры надпочечников на этот специфический раздражитель ослабевала.

Выше отмечалось, что стимулирующее влияние ацетилхолина на секрецию инсулина при перфузии изолированной поджелудочной железы не проявлялось, если в перфузате отсутствовала глюкоза (Loubatières-Mariani et al., 1973). Это может быть принято как свидетельство того, что ацетилхолин сам по себе не способен оказывать прямое действие на биосинтез инсулина и что механизмы участия медиатора в регуляции функциональной активности β -клеток островков Лангерганса ограничи-

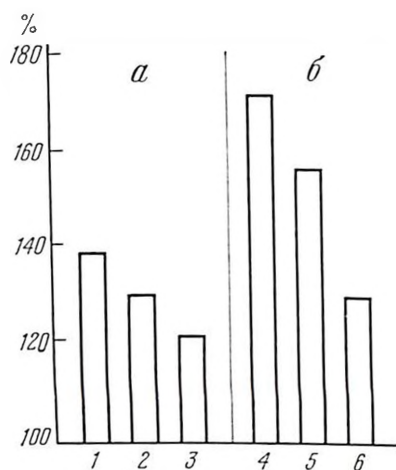


Рис. 55. Влияние ацетилхолина (1, 4), гистамина (2, 5) и серотонина (3, 6) на поглощение ^3H -тестостерона кожей крыс из инкубационной среды

Концентрация медиаторов в среде:
 а — 50 нг/мл; б — 500 нг/мл.
 Контрольный уровень потребления ^3H -тестостерона из среды инкубации принят за 100%

ваются первичным его влиянием на чувствительность этих клеток к изменению концентрации глюкозы в крови. Исходя из того, что парасимпатические стимулы реализуются посредством ацетилхолина, можно полагать, что это заключение относится в равной мере и к механизмам участия блуждающего нерва в регуляции биосинтеза инсулина.

Уровень чувствительности желез внутренней секреции к специфическим гуморальным стимуляторам давно стал использоваться в качестве одного из показателей функционального состояния этих органов, развивающегося после перерезки или раздражения их нервов. Однако лишь в отдельных исследованиях данные об изменении этого показателя при функции собственных нервов эндокринных желез: являются ли эти нервы секреторными или же сфера их влияния ограничивается кровеносными сосудами, неспецифическим метаболизмом и морфогенезом?

По мере накопления фактов становилось все более очевидным, что непосредственное действие эфферентных нервов распространяется только на неспецифические физико-химические процессы в эндокринной клетке, в том числе и на те, от которых зависит уровень чувствительности клетки к специфическому стимулятору. Судя по имеющимся сведениям, материальным субстратом этой чувствительности являются субцеллюлярные структуры и биохимические процессы, которые определяют рецепцию специфического раздражителя, а также преобразование и перенос возбуждаемого им стимула к системам, принимающим непосредственное участие в биосинтезе гормонов.

По недавно опубликованным данным (Ажипа, Евсеев, 1976), эти структуры и процессы действительно находятся под прямым нервным контролем. В опытах *in vitro* обнаружено, что кожа задних конечностей крыс захватывала ^3H -тестостерон из инкубационной среды в большем количестве после добавления в среду таких медиаторов нервного возбуждения, как ацетилхолин, серотонин и гистамин (рис. 55). Денервированная кожа задней конечности крысы, характеризующаяся повышенным содержанием в ней ацетилхолина, также накапливала ^3H -тестостерон с большей интенсивностью из среды инкубации. Вместе с тем в меньшем количестве. Резко изменяется отношение к кортизолу и кортикостерону тканей кроликов, переживающих рефлекторные и денервационные нарушения трофики в условиях *in vivo*. Через 30 мин после

внутривенозного введения ^3H -кортизола и ^3H -кортикостерона радиоактивность этих тканей по сравнению с контролем оказывалась резко сниженной. Только радиоактивность денервированной и изъязвленной в результате этого кожи повышалась.

В другой работе (Ажипа и др., 1976) установлено, что уменьшение связывания ^3H -кортизола и ^3H -кортикостерона тканями кроликов, переживавших первые дистрофии, обусловлено пониженной способностью накапливать меченые гормоны всеми субклеточными фракциями, включая митохондриальную и микросомальную. Этот эффект подробно изучен на двух органах крысы: на миокарде при рефлекторном нарушении его трофики и на *m. soleus* при ее денервации. При гель-хроматографии на колонке с сефадексом *g*-150 обнаружено, что в норме и при рефлекторной дистрофии миокарда связывание ^3H -кортизола и ^3H -кортикостерона в цитозоле осуществляется белками с мол. весом более 400 и 130—150 тыс. дальтон. При хроматографии цитозола нормальной скелетной мышцы наблюдался один тип связывания обоих гормонов. На 2—21-е сут после денервации мышцы появлялся второй тип, совпадающий с типом белка из цитозола клеток миокарда с мол. весом 130—150 тыс. дальтон. Эти результаты свидетельствуют о нарушении в системе рецепции гормонов тканями при дистрофических изменениях различного происхождения и подтверждает ранее высказанное заключение о зависимости использования гормонов клетками от их перивотрофического обеспечения (Ажипа, 1970).

Само собой разумеется, что реактивность эндокринной ткани зависит в определенной мере и от работы приспособлений, определяющих обновление запасов пластического материала, из которого строятся молекулы гормонов. Таким образом, в рамках обсуждаемого вопроса биохимическая система секреторной клетки схематично может быть разделена на две части, одна из которых является сферой влияния неспецифических эфферентных нервных стимулов, а другая — специфических гуморальных раздражителей. Понятно, что они составляют единое целое, которое, однако, в своем функциональном проявлении дискретно. Границу раздела определяет различие между рецепторами нервных и гуморальных влияний, которые из-за их высокой специализации взаимозаменяемы (рис. 54, 56).

В связи со способностью эфферентных нервов изменять реактивность эндокринной клетки, их можно рассматривать как модуляторы взаимоотношений между биохимическими системами, непосредственно участвующими в биосинтезе гормонов, и специфическими стимуляторами гормонопоза. Благодаря этой же способности эфферентных нервов гипоталамус через них может, по-видимому, ослаблять или усиливать функциональную активность эндокринных органов без изменения продукции факторов, реализующих кринотропные функции аденогипофиза. Можно полагать, что в обычных условиях существования организма этот механизм гипоталамической регуляции функциональной активности желез внутренней секреции малоэффективен и что он используется гипоталамусом как авральное средство быстрой мобилизации эндокринных функций при чрезвычайных ситуациях и в тот момент, когда содержание гуморальных стимуляторов в организме еще не успело измениться.

Можно полагать, что между специфическими гуморальными стимуляторами и чувствительностью желез внутренней секреции к ним существуют реципрокные отношения, осуществляющиеся через гипоталамус с участием механизмов обратной связи (см. рис. 29—32, 35, 54, 56, 58). Благодаря этим отношениям любые сдвиги в реактивности в нор-

малых условиях должны иметь своим следствием соразмерные и противоположно направленные изменения содержания в организме соответствующих стимуляторов. Таким образом, сдвиги в чувствительности желез внутренней секреции под влиянием недостатка или избытка нервных стимулов в нормальных условиях являются преходящим фактором временного изменения эндокринных функций. Эти сдвиги нейтрализуются соответствующими изменениями содержания специфических стимуляторов: уменьшением их содержания при увеличении чувствительности, и наоборот. Если при увеличении или уменьшении чувствительности эндокринного органа, приводящих к усилению или ослаблению секреции гормона, обратная связь через гипоталамус не сработает и количество специфического стимулятора не уменьшится или не увеличится, может наступить продолжительная гипер- или гипотрофией железы. Следовательно, при таких условиях на первичные физико-химические сдвиги в железах внутренней секреции, возникающие в результате избытка или недостатка эфферентных нервных стимулов, могут накладываться трофические изменения, являющиеся следствием изменения чувствительности желез к специфическим стимуляторам, что может привести к еще большему изменению этой чувствительности (рис. 54).

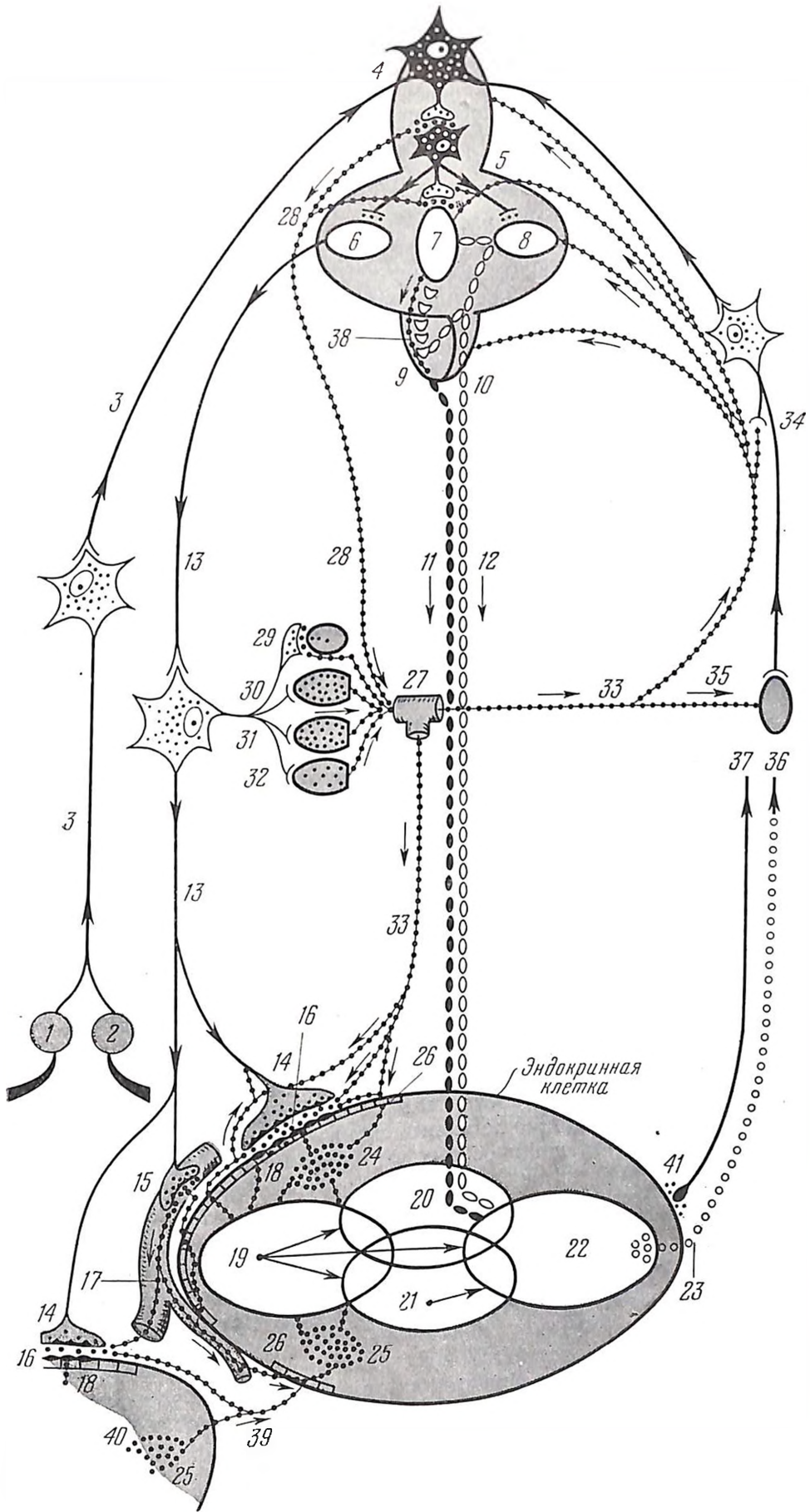
Вывод о том, что эфферентные нервы желез внутренней секреции не являются секреторными и что их участие в механизмах регуляции

Рис. 56. Возможные пути влияния интра- и экстранейрональных медиаторов нервного возбуждения на эндокринную клетку периферической железы внутренней секреции при раздражении организма (orig.)

Возбуждение, вызванное раздражением экстеро- (1) и интероцепторов (2), передается по афферентным нервам (3) к вневипоталамическим отделам мозга (4) и от них по афферентным путям гипоталамуса (5) к его вегетативным нервным «центрам» (6). Далее, нервные стимулы поступают по эфферентным волокнам (13) к их окончаниям на эндокринной клетке (14), в стенке кровеносного сосуда (15), в соединительной ткани и вызывают выделение в «синаптическую щель» (16), кровь (17) и соединительную ткань соответствующего медиатора. В «синаптической щели» (16) медиатор реагирует с рецепторами постсинаптической мембраны (18) с последующим влиянием на неспецифический обмен клетки (19) и тем самым на систему рецепции и переноса стимулятора ее специфической функции (20), запасы исходных продуктов биосинтеза гормона (21) и интенсивность этого биосинтеза (22), т. е. на то, что определяет новый уровень чувствительности клетки к специфическому стимулятору, и следовательно продукции и выведения гормона в кровь (23). Возможно частично проникновение медиатора внутрь клетки, его депонирование (24), прямое влияние на неспецифический метаболизм (19) и на внутриклеточный обмен (синтез) медиаторов (25). Частично медиатор выходит из «синаптической щели» (16) в межклеточную жидкость, действует на нервное волокно (13) и его окончания (14), реагирует с внесинаптическими рецепторами клетки (26), проникает в нее, депонируется (24), влияет на неспецифический метаболизм (19) и местный синтез медиаторов (25).

Аналогичными могут быть механизмы утилиза-

ции клеткой медиатора, освобождающегося в кровь (17) и межклеточную жидкость из нервного окончания в стенке кровеносного сосуда (15). Возбуждение нервной системы вызывает одновременно повышенное поступление в кровеносное русло (27) медиаторов из многочисленных центральных (28) и периферических (29) нервных окончаний, хромаффинных (30), энтерохромаффинных (31) и других (нервных) клеток (32). Медиаторы крови (33) могут реагировать с внесинаптическими рецепторами эндокринной клетки (26) и нервных окончаний (14), проникать в «синаптическую щель» (16) и действовать на клетку, подобно синаптическому медиатору, а также оказывать околное влияние на неспецифический метаболизм (19) и эндокринную функцию клетки (22, 23) через изменение функций вневипоталамических отделов мозга (4), мелко-клеточных (7) и крупноклеточных (8) ядер гипоталамуса (5), адено- (9) и нейрогипофиза (10), количества в крови криотропных гормонов (11), нейрогормонов (12), интенсивности импульсации по эфферентным нервам (13), концентрации медиаторов в крови (33). Рефлекторное влияние медиаторов через интероцепторы (34), через изменение функции и метаболизма эндокринных клеток (35). Обратная гуморальная (36) и нервно-проводниковая (37) связь клетки с центральными регуляторами (4—10). Поступление медиаторов из гипоталамуса в аденгогипофиз по портальной системе кровообращения (38). Влияние медиаторов (39) со стороны смежной эндокринной клетки (40). Рецептор на эндокринной клетке (41)



гормонопоза осуществляется через первичное изменение чувствительности эндокринной клетки к специфическому стимулятору ее функции, находит свое обоснование в результатах многочисленных экспериментов, проведенных *in vivo* и *in vitro*. Дополнительным подтверждением этого могли бы быть данные об однонаправленности сдвигов в чувствительности эндокринных органов и их функции в результате усиления, ослабления или выпадения эфферентных нервных влияний. Такие данные получены в большом количестве при изучении последствий смешанной денервации яичников и семенников, которая приводила к понижению чувствительности половых желез к гонадотропинам и ослаблению их гормональной функции. Гипофункцию яичников и семенников в таком эксперименте можно было бы отнести за счет маловероятного понижения гонадотропной функции гипофиза, если бы не тот факт, что такой же эффект наблюдается и при односторонней денервации гонад, при которой длительное понижение секреции гонадотропинов вообще исключается. В связи с этим можно еще раз напомнить, что деафферентация яичника, не изменяя гонадотропной функции гипофиза, приводит к понижению чувствительности органа к гонадотропинам и к активации коры надпочечников после ваготомии является следствием АКТГ, так как изменения аденокортикотропной функции при этом не определены. Сдвиги в секреции инсулина после раздражения или перерезки блуждающего нерва также можно рассматривать как результат изменения чувствительности β -клеток островков Лангерганса к специфическому стимулятору (глюкозе).

В исследованиях Б. В. Алешина и сотр. (Алешин, Вязовская, 1959; Алешин, Ус, 1964; Алешин, Чупринова, 1969; Алешин, 1971, 1973; Айвазян, 1972) удаление верхних шейных симпатических нервов усиливало секрецию тиреотропина, ослабляло функцию тиреоидной ткани и ее чувствительность к тиреотропину. Раздражение тех же узлов снижало тиреотропную функцию аденогипофиза, повышало функцию щитовидной железы и ее чувствительность к тиреотропину. Изменение тиреоидной функции в этих случаях Б. В. Алешин (1971, 1973) относит за счет прямого влияния избытка или недостатка симпатических стимулов на щитовидной железе и при раздражении, и при экстирпации шейных ганглиев можно было бы объяснить первичными сдвигами в чувствительности тиреоидной ткани к тиреотропину. Основанием для такого секрета тиреотропина и чувствительные характеристики изменения

В ряде случаев направленность сдвигов в чувствительности эндокринного органа к специфическому стимулятору и изменений его функциональной активности не совпадает. Так, чувствительность коркового вещества надпочечников после их денервации может и повышаться, и понижаться, и не изменяться, тогда как функциональная активность его остается, как правило, на уровне контроля. Стимуляция симпатического нерва надпочечников, как правило, усиливала кортикостероидогенез, несмотря на то что чувствительность коркового вещества железы к АКТГ понижалась.

Однако такое несоответствие изменений не может быть принято как аргумент против того, что функциональная активность эндокринного органа, как и любого другого, стоит в прямой зависимости от его чувствительности к специфическим стимуляторам, поскольку механизмы этого явления сами по себе не выяснены. Такая зависимость может про-

явиться в полной мере, по-видимому, только в тех случаях, когда избыток или недостаток эфферентной нервной стимуляции эндокринной железы, отражаясь на ее чувствительности, не вызывает сдвигов в содержании в организме специфического стимулятора. Если же чувствительность и содержание стимулятора изменяются в одном направлении, то судить о том, в какой мере сдвиги в функциональной активности железы зависели от ее чувствительности, не представляется возможным. В том случае, когда в результате воздействий на эфферентные нервы функция желез внутренней секреции остается неизменной, их чувствительность к соответствующему стимулятору и содержание последнего, по-видимому, изменялись в противоположном направлении и в такой мере, при которой эти факторы могли нейтрализовать друг друга.

Причиной ошибочных заключений о роли измененной чувствительности эндокринных органов в формировании нового уровня их функциональной активности являются, по-видимому, методические погрешности при тестировании реактивности, а также дефицит информации о других реакциях организма при денервации желез внутренней секреции или раздражении подходящих к ним вегетативных нервов. Это может быть проиллюстрировано следующим примером.

Известно, что стимуляция симпатических нервов надпочечников приводит к повышению секреции кортикостероидов. Введение животным на фоне максимального повышения активности железы экзогенного АКТГ может остаться без последствий для секреции ее гормонов, из чего следует, что симпатические стимулы не способны изменять чувствительность коркового вещества железы к кортикотропину. Этот вывод, само собой разумеется, может явиться основанием для того, чтобы считать, что уровень чувствительности железы к АКТГ не имеет отношения к активации кортикостерондогенеза и что эта активация является следствием прямого влияния симпатических стимулов на биосинтез гормонов коры надпочечников. Однако ни один из этих выводов, по-видимому, не отражает действительности, поскольку тестирование уровня чувствительности железы к АКТГ в другое время после раздражения нерва выявляет его повышение, а в крови наблюдается повышенная адренкортикотропная активность. Исходя из этих данных, а также из того, что после тщательной аденогипофизэктомии стимуляция симпатического нерва остается без последствий для функции коры надпочечников, можно сделать вывод, что упомянутое повышение секреции кортикостероидов является следствием повышения чувствительности коркового вещества к адренкортикотропину и увеличения содержания последнего в крови.

Таким образом, имеется достаточно оснований, чтобы считать, что изменение чувствительности желез внутренней секреции к специфическим гуморальным стимуляторам является основным механизмом, посредством которого эфферентные нервы могут оказать влияние на эндокринные функции. Если это действительно так, то нет необходимости в дальнейших поисках доказательств непосредственного влияния эфферентных нервов на гормонопоэз и усилия должны быть направлены на более глубокое изучение интимных взаимоотношений между нервными и гуморальными факторами при их одновременном или последовательном регуляторном влиянии на эндокринные органы.

Уровень чувствительности желез внутренней секреции к специфическим гуморальным стимуляторам как функциональное выражение трофического состояния эндокринной ткани. Как уже отмечалось, материальной основой нового уровня чувствительности любого органа или

ткани к соответствующему раздражителю служат изменения определенных субклеточных структур, биохимических систем и механизмов. Сдвиги в чувствительности желез внутренней секреции при избытке или недостатке поступающих к ним эфферентных стимулов не являются исключением. Об этом свидетельствует то, что измененная чувствительность этих органов всегда сочетается с субстанциональными сдвигами в их паренхиматозных клетках. Сразу после перерезки или раздражения эфферентных нервов эндокринных желез в последних возникают различные физико-химические сдвиги и одновременно с этим наблюдаются изменения реактивности. Немедленное изменение реактивности желез внутренней секреции после вмешательств на их нервах обнаружено в ряде исследований. Так, З. Г. Чигрина (1964) наблюдала ослабление реакции яичников инфантильных самок крыс на хориогонадоутропин сразу после раздражения индукционным током периферического конца перерезанного блуждающего нерва. Чувствительность яичников ослабляется сразу же после смешанной денервации. Вслед за первичными физико-химическими сдвигами в эндокринных железах в их паренхиматозных клетках развиваются изменения, которые можно обнаружить при помощи электронной микроскопии, под световым микроскопом, что сочетается с последующими сдвигами в уровне их реактивности.

Какие же механизмы лежат в основе постепенного усиления трофических нарушений в железах внутренней секреции при длительном воздействии на их эфферентные нервы?

Считается общепризнанным, что изменение функциональной активности органа или клетки любой направленности, интенсивности и продолжительности оставляет после себя «следы» в виде физико-химических сдвигов, которые сохраняются определенное время и потому могут суммироваться. Их накопление может привести к изменениям в тканях, которые проявляют себя в начале только под электронным, а затем и под световым микроскопом и даже при обследовании невооруженным глазом. Перенапряжение функции клетки приводит к ее дистрофии и даже некрозу. В связи с этим нетрудно представить себе, какими последствиями может быть чревато для трофического состояния эндокринной железы длительное усиление или ослабление ее функции, развивающиеся в результате хронического изменения чувствительности к специфическому стимулятору.

В нормальных условиях длительное повышение функциональной активности желез внутренней секреции сопровождается, как правило, их гипертрофией, а гипофункция — гипотрофией. Такая же зависимость структуры от функции, надо полагать, сохраняется и в условиях длительного раздражения или перерезки эфферентных нервов эндокринных органов. Однако в этом случае физико-химические, цито- и гистологические сдвиги, возникающие в железах внутренней секреции как следствие усиления или ослабления их функции, накладываются на первичные трофические изменения, являющиеся результатом избытка или недостатка нервных стимулов самих по себе, и в итоге развивается картина структурных нарушений, которая для каждой железы описана выше в соответствующих главах первой части книги. Таким образом, в рассматриваемом нами случае в механизмах изменения трофического состояния эндокринной клетки и ее чувствительности к специфическому стимулятору принимают участие и нервный, и гуморальный факторы.

Представляет большой теоретический интерес, какой из этих факторов является ведущим в механизмах формирования трофических на-

рушений в эндокринных железах и какие элементы общей картины этих нарушений обусловлены исключительно непосредственным влиянием первого или гуморального фактора. Ряд данных позволяет считать, что инициальное и ведущее звено в этих механизмах представлено избыточной или недостаточной нервной стимуляцией желез внутренней секреции, сфера непосредственного влияния которой ограничивается неспецифическим метаболизмом в железах и их чувствительностью к специфическим гуморальным стимуляторам. Об этом свидетельствует прежде всего то, что прекращение длительного раздражения эфферентных нервов или прорастание их волокон в денервированную эндокринную железу само по себе приводит к нормализации ее структуры, чувствительности к специфическому раздражителю и функции.

Другим аргументом в пользу ведущего значения иннервации эндокринной железы является то, что трофические изменения в железе, возникающие в связи с избыточной или недостаточной специфической гуморальной стимуляцией, резко отличаются от тех структурных нарушений, которые развиваются в результате хронического раздражения или перерезки эфферентных нервов. Существенным доводом может считаться также и то, что никакие изменения содержания в организме специфических стимуляторов желез внутренней секреции не способны, по-видимому, вернуть структуру денервированных желез к нормальному состоянию. Напротив, отклонение уровня их содержания от того, который создается после денервации железы, может привести к ухудшению ее трофического состояния. Имеются основания считать, что избыток и недостаток нервных влияний повреждают приспособительные механизмы, которые позволяют эндокринной железе противостоять длительному действию измененной концентрации соответствующего специфического стимулятора, и что нервнотрофические сдвиги в железе вносят не только количественные, но и качественные изменения во взаимоотношения между ее паренхимой и специфическим стимулятором. Высказанные соображения находят подтверждение в результатах ряда экспериментов.

У кроликов с интактными яичниками хорионический гонадотропин (250 ЕД в течение трех дней) вызывал увеличение гонад и гипертрофию рогов матки. Гистологически в яичниках наблюдались обычные проявления реакции органа на гонадотропин: резкая стимуляция разрастания всех форм фолликулов и граафовых пузырьков, а также большое количество фолликулов с кровоизлияниями. После денервации женской половой железы путем удаления узлов солнечного и мезентериального сплетений хорионический гонадотропин в тех же дозах оказывал стимулирующее влияние на яичники и матку. Вместе с тем увеличение веса железы и гипертрофия матки были выражены в меньшей мере, чем у контрольных животных. Ослабленная реакция яичников проявлялась и по гистологическим показателям. Однако основное различие в реакции яичников в первом и во втором случае состояло не в интенсивности ее. В денервированных яичниках чаще, чем в контроле, встречались яйцеклетки с начальными признаками дегенерации и гибнущие фолликулы на всех стадиях развития, а также громадные кистоподобные фолликулы с истонченными стенками. При этом резко редуцировалась интерстициальная ткань и отмечался выраженный отек ткани стромы. Вместе с тем меньшие дозы гонадотропина (80—120 ЕД), стимулирующие функцию интактных яичников, для денервированных гонад оказывались недействительными (Волкова, 1970).

Денервация яичников животных путем перерезки нервов, идущих к органу, его отделения от рога матки и смазывания сосудистого пучка раствором карболовой кислоты или 96°-ным спиртом приводит обычно к дистрофическим и атрофическим изменениям в органе вплоть до его рассасывания (Чудновский, 1955, 1964; Волкова, 1970; и др.). Если же одновременно с такой денервацией одного яичника производится удаление второго яичника, что приводит к усилению гонадотропной функции аденогипофиза, то в денервированной железе возникают предопухолевые изменения. Введение прогестерона белым крысам с интактными яичниками вызывает атрофические изменения женской половой железы. После денервации яичников указанным способом прогестерон в тех же дозах приводил к развитию гранулезоподобных опухолей органа (Уколова, 1972).

Развитие опухоли яичника можно вызвать с помощью наложения лигатуры на сосудистую ножку одного из яичников при удалении другого (Fels, 1955). Широко используется как метод получения экспериментальных опухолей яичника у грызунов аутотрансплантация железы в селезенку, почку и другие органы. Одним из условий опухолевого перерождения ткани яичника является длительная стимуляция органа гонадотропными гормонами. Создание таких условий достигается удалением второго яичника, что освобождает гипофиз от тормозящего влияния эстрогенов (Гарднер, 1955; Снегирев, Гончарова, 1960; Уколова, 1972; Furth, Sobel, 1947a, b; Gardner, 1958; Berg, 1970; и др.). Перерождение яичника в опухоль наблюдается при его гомотрансплантации в яичко как односторонне кастрированных, так и интактных самцов.

Тот факт, что денервация яичника при определенных условиях может привести к его опухолевому перерождению, заслуживает отдельного обсуждения. Известно, что после удаления одного яичника оставшийся второй яичник с интактной иннервацией гипертрофируется, но опухолевому перерождению не подвергается. Гипертрофия оставшегося яичника объясняется компенсаторным усилением гонадотропной функции гипофиза. Для того чтобы удаление одного яичника, точнее, связанное с овариоэктомией повышенное содержание гонадотропинов в организме вызвало опухолевое перерождение оставшегося яичника, необходима максимальная денервация или аутотрансплантация его. Должны быть, следовательно, созданы такие условия в организме, при которых повышение содержания гонадотропинов в крови сочеталось бы с резким понижением или полным отсутствием реакции яичника на гонадотропные гормоны, что, как известно, наступает после денервации (Sterba, 1957).

Казалось бы, что при таких условиях повышенная концентрация гонадотропинов в организме должна была бы в какой-то мере компенсировать ослабление чувствительности денервированного или ауто-витию явлений гипотрофии или же оставлять его в обычном для денервированной денервации развивалась парадоксальная реакция. Яичники в большинстве случаев испытывали гипертрофию, предопухолевые изменения, и в значительной части претерпевали опухолевое перерождение и избыточный рост переродившейся ткани. Еще более парадоксальным представляется тот факт, что чрезмерно высокие, нефизиологические концентрации гонадотропных гормонов не вызывают предопухолевых изменений трансплантатов яичников, а в то же время и при низком уровне

гонадотропинов возможен значительный рост трансплантатов железы (Уколова, 1972; Вег, 1970).

В связи с этими данными можно считать, что механизмы, приводящие к гипертрофии, предопухолевым изменениям и опухолевому перерождению денервированного яичника, основываются не на количественных отношениях между гонадотропинами и чувствительности к ним женской половой железы и что извращенное действие гонадотропных гормонов определяется более глубокими физико-химическими изменениями в яичниках. Они носят, по-видимому, стойкий характер. К тому времени, когда развивается предопухолевое состояние или наступает опухолевое перерождение яичника, в него вместе с сосудами прорастают нервные волокна (Бордюшков, 1962), однако эта постепенно происходящая ренинервация не предотвращает развития предопухолевых изменений и опухолевого перерождения. Это возможно связано с тем, что интраорганный нервный аппарат после такой ренинервации представлен примитивными структурами.

М. А. Уколова (1972) считает, что одним из главных факторов, способствующих развитию опухоли яичника при нарушении его нервных связей с организмом, является первоначальное снижение секреции эстрогенов, которое приводит к компенсаторному усилению продукции гонадотропных гормонов. Увеличенное количество гонадотропинов стимулирует пролиферативные процессы в такой степени, которая обеспечивает рост трансплантата и повышение продукции эстрогенов. Одновременное увеличение содержания гонадотропинов и эстрогенов, хронически активируя пролиферативные процессы, приводит к такому повреждению генетического аппарата клеток яичника, которое препятствует проявлению приспособлений, ограничивающих размножение клеток и определяющих их дифференцировку.

Следует, однако, иметь в виду, что денервация органа, т. е. недостаток нервных стимулов, сама по себе может привести к повреждению систем, связанных с генетическими свойствами клеток, что показано в ряде исследований. Поскольку гонадотропины, эстрогены и прогестерон не вызывают опухолевого перерождения интактных яичников, можно предполагать, что они способны лишь завершать процесс генетических превращений, возникающих в связи с дефицитом нервных влияний. Возможно, что опухолевое перерождение клеток яичников является результатом суммации действия нервного и гормонального факторов на их генетический аппарат, так как гормоны сами по себе способны вызывать генетические эффекты. Однако так или иначе ни денервация, ни гонадотропины, ни эстрогены и прогестерон сами по себе не в состоянии вызвать превращение нормальной клетки в опухолевую. И в этом четко проявляется единство нервного и гуморального в регуляции структуры и функции яичников, в котором нервный фактор играет решающую роль.

Данные о взаимоотношениях, складывающихся между железами внутренней секреции и специфическими гуморальными раздражителями, в результате тех или иных воздействий на эфферентные нервы желез, являются дополнительным доказательством существования установленной нами (Ажиба, 1970, 1974) зависимости конечного эффекта действия гормонов и циркулирующих в крови медиаторов от нервнотрофического обеспечения ткани эндокринного и неэндокринного происхождения.

На большом количестве животных было показано, что нарушение трофической функции нервной системы, которое достигалось повреждением одного из седалищных нервов, приводило к резкому изменению

чувствительности всех тканей к гормонам, которые в таких условиях даже в физиологических концентрациях были способны оказывать негативное влияние на трофическое состояние тканей. Например, тироксин в таких дозах, которые не вызывали особых сдвигов в организме в течение 2—3 мес непрерывного его введения контрольным животным при нервных дистрофиях, возникавших после травмы седалищного нерва, способствовал образованию денервационных и рефлекторных язв на конечностях, усугублял трофические нарушения в легких и миокарде, повышал частоту возникновения кровоизлияний и язв в желудочно-кишечном тракте и смертность животных. Подобный феномен является выражением срыва под влиянием нервной травмы приспособительных механизмов, позволявших организму в целом и каждой ткани в отдельности противостоять длительному действию избытка или недостатка гормонов. В результате этого легко переносимые нормальными животными и неопасные для их жизни гуморальные сдвиги в условиях нарушения трофической функции нервной системы, т. е. трофики тканей и связанной с нею чувствительности, принимали патогенетическое значение. Установлено, что после нервной травмы гормоны оказывали большее действие на те ткани, которые в большей степени, чем другие, подвергались трофическим изменениям. Тем самым они выявляли так называемые образования с повышенной или пониженной чувствительностью к гуморальным раздражителям, проявлявшие себя как места «наименьшего сопротивления». Локализацию этих мест «наименьшего сопротивления» в определенной мере можно было связать с особенностями нейрогуморальной регуляции тканей, однако в основном она определялась локализацией первичной нервной травмы и интенсивностью нарушения трофической функции соответствующего нервного сегмента. Именно нервная травма и ее локализация, а не специфический тропизм гормонов к определенным популяциям клеток, обуславливали избирательность этого действия (Ажипа, 1970, 1974).

Таким образом, в большей степени как будто бы обоснован тот взгляд, согласно которому эфферентные нервы оказывают влияние на секреторную функцию желез внутренней секреции косвенным путем, и уровня их чувствительности к специфическим гуморальным стимуляторам и ингибиторам (рис. 54). В соответствии с этим мнением, которое разделяется большинством исследователей, ведущим механизмом этого первичного адаптационно-трофического влияния эфферентных нервов является их прямое действие на клетки тканей и органов. В качестве важного средства в своем влиянии на трофику тканей и органов эфферентные нервы используют кровеносные сосуды, регулируя через них доставку энергетического и пластического материала в клетки и выведение посредством в секреторном процессе эфферентные нервы участвуют только в той его части, которая определяет выделение уже готовых гормонов в кровь, используя для этого все те же кровеносные сосуды (скорость кровотока, проницаемость капилляров).

Механизмы влияния медиаторов на эндокринные функции. Избыточное или недостаточное поступление нервных стимулов к эффекторным клеткам ассоциируется в основном с повышенным или пониженным выделением окончаниями нервных волокон физиологически активных веществ, переносящих эти стимулы. Если контакты концевых аппаратов с эффекторной клеткой не носят аксессуарный характер, позво-

ляющий быстро создавать на поверхности экзоплазматической мембраны оптимальные концентрации медиаторов, последние могут поступать к эффектору путем диффузии от свободно лежащих терминалей или с капиллярным током крови от терминалей, расположенных в адвентиции сосудов. В связи с этим, а также в связи с изложенными выше представлениями о функциональном значении эфферентных нервов желез внутренней секреции можно считать, что каким бы путем медиаторы ни поступали к эндокринным клеткам от концевых аппаратов эфферентных нервных волокон, их функция должна ограничиваться адаптационно-трофическим влиянием на эти клетки (рис. 54, 56).

Однако это заключение может показаться, на первый взгляд, не столь очевидным в связи с выводами исследований, в которых ставилась цель доказать, что и выделяющиеся в ткани из терминалей нервных волокон и попадающие в общий ток крови медиаторы обладают свойством непосредственно активировать специфическую функцию эндокринных органов. Количество этих исследований возросло особенно после того, как стало известно, что в жидкие среды организма попадают не только гормоны мозгового вещества надпочечников, которые способны воспроизводить эффекты раздражения симпатических нервов, но и различные медиаторы нервного возбуждения из мест своего образования и что увеличение или уменьшение содержания этих веществ в организме, как правило, приводят к изменению функциональной активности желез внутренней секреции (см. Приложение, табл. 3—6 и рис. 56).

С самого начала было очевидно, что такие данные, полученные в эксперименте на целостном организме, не могут служить в качестве доказательств того, что медиаторы способны непосредственно возбуждать специфический гормонопоз, поскольку эти вещества, попадая в кровь и другие жидкие среды организма, обретают множество точек приложения своего действия и вовлекают в процесс органы и системы, которые сами по себе могут оказывать влияние на специфические и неспецифические звенья метаболизма в эндокринных органах. Предполагалось, что подобные доказательства можно получить в эксперименте такой структуры, которая исключала бы все возможные пути влияния медиаторов на железы, кроме непосредственных. Эта методическая задача решалась в опытах на органной, тканевой и клеточной культурах желез внутренней секреции, их трансплантатах и на перфузируемых изолированных железах. Однако и этими исследованиями не были подтверждены данные, которые могли бы быть однозначно оценены как доказательства мнения о непосредственном действии медиаторов на специфические функции эндокринных органов. Данные других опытов прямо опровергали это мнение.

О прямом влиянии медиаторов на железы внутренней секреции.

В опытах на изолированных надпочечниках Фогт (Vogt, 1951a) при дозировании в перфузат адреналина в физиологических концентрациях не нашла каких-либо изменений секреции гормонов коры надпочечников. Парентеральное введение адреналина также не изменяло секреции кортикостероидов у гипофизэктомированных животных (McDermott et al., 1950a; Long, 1959). Все это позволяло считать, что адреналин не оказывает прямого влияния на функцию коры надпочечников.

В главе II приводятся данные о влиянии ацетилхолина на функцию коры надпочечников в опытах *in vitro*. В этих опытах использовали высокие концентрации медиатора. Поэтому эффекты стимуляции стероидогенеза могли явиться результатом введения нефизиологических доз ацетилхолина, а также повышения под влиянием медиатора чувствитель-

ности коркового вещества к АКТГ, который может задерживаться в определенных количествах в ткани надпочечника.

В ряде других работ (Зорян, 1968; Дунаева, 1969; Verdesca et al., 1961; Jonan, 1967; Cession-Fossion et al., 1968; Müller, Liegler, 1968; Krieger, Rizzo, 1969) приводятся данные, что серотонин стимулирует непосредственно функцию надпочечников, усиливая секрецию кортикостероидов и катехоламинов. Однако тот факт, что влияние серотонина на функцию коры надпочечников непостоянно, неоднозначно и зависит от условий эксперимента, а также то, что АКТГ, в противоположность этому медиатору, оказывает на стероидогенез в самых различных условиях контакта с тканью коркового вещества одинаковое и безотказное действие, позволяет считать, что упомянутые эффекты серотонина обусловлены какими-то привходящими факторами. Это подтверждается тем, что у гипофизэктомированных животных кортикостимулирующий эффект серотонина, введенного парентерально, отсутствует (Науменко, Ильюченко, 1967). Сведения, полученные на гипофизэктомированных животных, и другие данные склоняют большинство исследователей к выводу, что серотонин осуществляет свое влияние на кору надпочечников через центральные регуляторные механизмы, расположенные в гипоталамической области мозга (Зорян, 1965а, б, 1968; Плюшкин, 1966; Науменко, Ильюченко, 1967; Войткевич, 1969; Глушко, Гилев, 1969; Науменко, 1969; Stark et al., 1964; Benetato et al., 1967; Lippmann, 1968; Preziosi et al., 1968; и др.).

В главе 12 сообщалось, что норадреналин и другие амины стимулировали функцию изолированных тиреоидных клеток (Maayan, Ingbar, 1968, 1970; Melander et al., 1973, 1974а, б). На основании подобного рода данных делается вывод, что начальное действие катехоламинов и тиреотропного гормона воспринимается различными рецепторами тиреоцитов, которые затем используют один и тот же внутриклеточный механизм: активацию аденилциклазы и усиление образования циклического АМФ (Maayan, Ingbar, 1968, 1970; Ericson et al., 1970; Melander, 1970, 1971; Melander et al., 1973; Melander, Sundler, 1972а, б). Сообщается, что ацетилхолин повышал способность изолированной тиреоидной паренхимы концентрировать йод и образовывать йодтирозины (Serif, 1962). В связи с результатами этой работы следует иметь в виду, что начальным этапам тиреоидного гормонопоэза и что ни первое, ни второе не является абсолютно специфическим свойством ткани щитовидной железы.

Следует отметить также, что после гипофизэктомии крыс, наряду с резким снижением накопления йода в щитовидной железе, нарушается также процесс соединения молекул йодтирозинов в тироксин. При этом образование дийодтирозина в щитовидной железе не страдает, но синтез тироксина оказывается сильно ограниченным, о чем свидетельствует значительное падение его количества в плазме (Morton et al., 1942). В одной из работ сообщается о возможности синтеза тироксина из ^{131}J печенью и стенкой кишечника тиреоидэктомированных крыс (Morton et al., 1943). Однако в другой работе в крови и печени тиреоидэктомированных крыс не удалось установить присутствие радиоактивного йодированного белка, из которого выделялся главным образом монодийодтирозин, но не дийодтирозин (Taurog et al., 1960).

Представлены данные об изменении некоторых показателей функциональной активности щитовидной железы при прямом ее контакте с

серотонином. Показано (Maayan et al., 1971; Melander et al., 1973), что серотонин в дозе 10 мкг/мл инкубационной жидкости, содержащей Na^{131}J , значительно усиливал общее поглощение радиоактивного йода (на 70%) и его органификацию (более чем в 2 раза), в то время как L-триптофан, 5-окситриптофан и 5-оксинидолуксусная кислота влияния на обмен йода в тиреоидной ткани не оказывали. Активирующий эффект на метаболизм йода возникал и в ответ на введение триптамина, хотя он был менее выражен. Действие серотонина усиливалось в присутствии ипрониазида (10 мкг/мл), который сам по себе вызывал небольшую, но достоверную стимуляцию накопления йода. В присутствии ипрониазида повышалось поглощение радиоактивного йода тиреоидными клетками и при добавлении в среду неэффективной дозы серотонина (0,1 мкг/мл). Эти данные, а также сведения об активирующем действии серотонина на процессы секреции тиреоидных гормонов в условиях блокированной тиреотропной функции гипофиза (Melander, 1970, 1971; Melander et al., 1973) приводят авторов к выводу, что серотонин способен оказывать непосредственное стимулирующее влияние в пределах щитовидной железы.

Однако убедительность приведенных данных, которые получены в опытах *in vitro*, не столь очевидна, чтобы служить основанием для такого вывода. По свидетельству ряда авторов (Garattini, Valzelli, 1965; и др.), содержание серотонина в крови различных лабораторных животных (млекопитающих) не превышает 1 мкг/мл. У мышей оно достигает 1,5 мкг/мл, а у кроликов — 6 мкг/мл. Следовательно, в упомянутых выше опытах концентрация серотонина в инкубационной жидкости, вызывавшая усиление поглощения йода и его органификацию тиреоидными клетками мелких грызунов, превышала физиологические концентрации этого медиатора по крайней мере в 7 раз. В этих же условиях физиологическая доза серотонина (0,1 мкг/мл) оказывалась неэффективной. Стимулирующее действие ипрониазида на поглощение радиоактивного йода клетками щитовидной железы *in vitro* также может быть связано с накоплением больших количеств серотонина в этих клетках, намного превышающих норму. Сообщается, что резерпин, вызывающий уменьшение содержания серотонина в щитовидной железе (Magnus et al., 1964), так же как и в других органах и тканях, в опытах с инкубацией срезов железы угнетал и включение ^{131}J (Mayer et al., 1956) и разрушение тироксина (Galton, Ingbar, 1961). Однако в одной из работ добавление резерпина к инкубационной среде слегка стимулировало поглощение радиоактивного йода срезами железы (Williams, Cooke, 1963). Механизм действия резерпина основан, как известно, на его способности к быстрой и массивной мобилизации биогенных аминов из депонированного состояния. В момент такой мобилизации также создаются очень высокие нефизиологические концентрации активного серотонина, после чего наступает состояние серотонинового опустошения ткани, которое не имеет места в нормальных условиях.

В ряде работ при обсуждении вопроса о возможности прямого влияния серотонина на биосинтез тиреоидных гормонов привлекаются сведения, относящиеся к обмену этого вещества в самой щитовидной железе при изменении ее функционального состояния. Эти сведения сводятся к следующему: метимазол и тиоционат натрия (зобогенные вещества) приводили к снижению содержания серотонина при расчете на 1 г ткани щитовидной железы (Paasonen, Peltola, 1960). У крыс с блокированной тироксинной тиреотропной функцией гипофиза экзогенный тиреотропин приводил к понижению общего содержания серотонина в щитовидной железе. Это влияние, по-видимому, специфично для щитовидной желе-

зы, так как содержание серотонина в мышце диафрагмы не изменялось при этом (Clayton, Szego, 1967; Clayton, Masuoka, 1968). В других работах под влиянием тиреотропного гормона в щитовидной железе крыс уменьшалось содержание не только серотонина, но и гистамина (Ericson et al., 1972; Melander, Sundler, 1972, b). Хотя изменение содержания гистамина было менее продолжительным, результаты этих работ все же свидетельствуют о специфической реакции тучных клеток тиреоидной ткани на действие тиреотропина. Четырехдневное скормливание крысам пропилтиоурацила, приводящее к повышению в крови животных тиреотропина, вызвало увеличение количества тучных клеток в щитовидной железе с низким содержанием в них серотонина. Фолликулярные клетки железы в это время проявляли признаки активации (Ericson et al., 1972). У мышей пропилтиоурацил, вводимый в течение нескольких недель, приводил к увеличению в щитовидной железе количества тучных клеток с высоким содержанием в них серотонина. В щитовидной железе при этом наблюдалось увеличение высоты фолликулярного эпителия и количества фолликулов и понижение в последних содержания ксенона. Прекращение введения пропилтиоурацила мышам вскоре сопровождалось нормализацией величин перечисленных выше показателей (Melander et al., 1971a, b). У мышей, так же как и у крыс, тиреотропин наряду с изменением количества тучных клеток в тиреоидной ткани вызывал и понижение специфической для серотонина флюоресценции в этих клетках мышей, которые получали тироксин после предварительного введения им пропилтиоурацила. На основании приведенных выше данных высказывается предположение, что тучные клетки и содержащийся в щитовидной железе серотонин могут участвовать в регуляции секреции гормонов щитовидной железы (Clayton, Szego, 1967; Clayton, Masuoka, 1968; Melander et al., 1971a, b; Ericson et al., 1972).

У больных тиреотоксикозом отмечено накопление серотонина в тканях щитовидной железы. Это явление рассматривается авторами, представившими эти данные, как мера, направленная на снижение функциональной активности тиреоидной ткани и ослабление тиреотоксикоза (Кондрор, Шапиро, 1966; Стоилов, Шапиро, 1968). Сообщается, однако, что, чем тяжелее было клиническое проявление тиреотоксикоза, тем ниже оказывалось содержание в железе серотонина. С выздоровлением свойством связываться с тиреоидными гормонами в неактивные комплексы. Этому предположению импонируют результаты работы, в которой показано, что резерпин, вызывающий выход серотонина из депонированного состояния, предотвращает «разрушение» тироксина в срезах щитовидной железы (Galton, Ingbar, 1961).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что изменению функциональной активности щитовидной железы непременно сопутствуют сдвиги в содержании серотонина в тиреоидной ткани. Однако по этим данным трудно судить о механизмах участия серотонина в активации тиреоидного гормонопоэза, хотя сам факт его влияния на щитовидную железу, в том числе и прямого влияния, не подвергается сомнению. Насколько далек от окончательного решения этот вопрос, можно судить по тому, что исследователи, проявившие немало внимания к все возможные пути активации тиреоидной функции под влиянием серотонина: прямое действие на фолликулярную клетку и сосуды железы, тиреотропную функцию гипофиза, гипоталамические центры и выходящие отделы головного мозга. Привлекаются к этому и такие поня-

тия, как исходная функциональная активность тиреоидной ткани и уровень чувствительности ее к серотонину (Melander, Sundler, 1972a; и др.).

Представлены данные о непосредственном влиянии медиаторов на гонады. В частности, показано, что небольшие дозы ацетилхолина, добавляемого в среду, в которой находились яичники овец и коров, вызывали значительное сокращение желез и повышение фолликулярного давления (Безруков, 1968). К такому же эффекту приводили и небольшие дозы питуитрина и окситоцина, свидетельствуя тем самым о неспецифическом действии в этом случае парасимпатического медиатора.

Инкубация семенниковой ткани с мечеными прегненолоном, прогестероном или тестостероном в присутствии серотонина (2 мкМ/мл) сопровождалась угнетением процессов синтеза тестостерона и андростендиона. Серотонин так же, как и мелатонин, но в 500 раз слабее оказывал угнетающий эффект на некоторые ферменты. В опытах на микросомальных препаратах из гомогенатов семенников серотонин тормозил 17- α -гидроксилазу, 17- α -оксипрегнен- $C_{17}C_{20}$ -лазу, 17-кеторедуктазу и 20- α -редуктазу 17- α -оксипрогестерона. Однако при этом повышается активность 17- β -оксистероиддегидрогеназы. В то же время серотонин, как и мелатонин, усиливал превращение тестостерона, инкубируемого с семенниковой тканью, в другие метаболиты. Кроме того, серотонин *in vitro* изменял соотношение продукции андростерона и тестостерона этой тканью (Ellis, 1969, 1972).

В главе 14 сообщалось, что при перфузии изолированной поджелудочной железы раствором Кребса — Рингера в присутствии ацетилхолина стимулирующее действие этого медиатора на секрецию инсулина не проявлялось, если в перфузате отсутствовала глюкоза (Loubatieres-Magiari et al., 1973).

Добавление серотонина в инкубационную среду, в которой находилась ткань поджелудочной железы кролика, вызывало отчетливое увеличение секреции инсулина. Этот эффект проявлялся лишь при определенных дозах медиатора и максимально был выражен при добавлении в среду 100 мкг/мл серотонина, т. е. такой дозы вещества, которая примерно в 20 раз превышает концентрацию этого амина в крови кролика. Такой эффект количественно достигается при добавлении в среду 2 мг/мл глюкозы. Доза серотонина больше чем 150 мкг/мл не вызывала выделения инсулина, доза 500 мкг/мл тормозила его секрецию (Telib et al., 1968). В опытах на срезах поджелудочной железы крыс серотонин также вызывал активирующий эффект (Gagliardino et al., 1971). Вместе с тем добавление серотонина в среду, содержащую 0,6 мг/мл глюкозы, вызывало угнетение секреции инсулина инкубируемыми кусочками ткани поджелудочной железы золотистых хомячков (Feldman, Lebovitz, 1970). Угнетающее действие оказывали все исследованные концентрации серотонина в пределах от $1 \cdot 10^{-4}$ до $5,8 \cdot 10^{-4}$ М, что соответствует 17,5—100 мкг/мл серотонин-креатин-сульфата. Это значит, что в этих опытах использовались дозы вещества, на один-два порядка превышающие его концентрацию в крови золотистых хомячков. Повышение концентрации глюкозы в инкубационной жидкости до 3 мг/мл сопровождалось значительным усилением секреции инсулина, однако серотонин в количестве 17,5 мкг/мл полностью тормозил это действие глюкозы. В аналогичных условиях опыта серотонин в концентрации 100 мкг/мл не оказывал существенного влияния ни на базальную, ни на вызванную секрецию инсулина инкубируемыми кусочками ткани поджелудочной железы мышей (Feldman, Lebovitz, 1970). В дальнейших экспериментах было установлено, что у золотистых хомячков нейшей экспериментальной глюкозой секреция инсулина ингибируется серотонином активированная глюкозой секреция инсулина ингибируется серотонином

в концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ М, а у мышей и кроликов — в концентрации $2 \cdot 10^{-3}$ М (Quickel et al., 1971).

Направленность влияния серотонина и 5-окситриптофана на секрецию инсулина зависела от количества в инкубационной среде глюкозы. При концентрации глюкозы 3 мг/мл эти вещества оказывали на секрецию инсулина ингибирующее действие. При снижении концентрации глюкозы до 0,6 мг/мл 5-окситриптофан проявлял небольшое стимулирующее влияние (Tjälve, 1971). Стимулирующее влияние глюкозы на секрецию инсулина в опытах *in vitro* снималось также добавлением в среду ингибиторов моноаминоксидазы. Фенелзин и паргиллин, в частности, блокировали активирующее действие глюкозы на секрецию инсулина тканью поджелудочной железы крыс (Aleyassine, Lee, 1971). Антагонисты серотонина — метисергид, цинансерин и цитрогептадин — при добавлении их в жидкость, содержащую ткань поджелудочной железы кролика, способствовали усилению на 30% секреции в инкубационную среду инсулина, вызванной глюкозой. По мнению исследователей (Feldman, Lebovitz, 1972), эти данные свидетельствуют о том, что серотонин поджелудочной железы может играть роль в физиологических механизмах регуляции секреции инсулина.

Из структуры и условий экспериментов, в которых получены приведенные данные, видно, что эти данные не могут служить основанием для вывода о прямом влиянии серотонина на биосинтез инсулина.

Вопрос о прямом влиянии медиаторов на биосинтез паратиреоидина и тиреокальцитонина пока остается открытым, так как в опытах, в которых испытывалось действие этих веществ на паращитовидные железы цемни не изучалась. В ряде работ зависимость эффектов от уровня кальция в парафолликулярных С-клетках показано, что серотонин, образующийся в парафолликулярных С-клетках щитовидной железы некоторых видов животных (овцы, козы, лошади), накапливается в специфических гранулах тех же самых клеток, которые синтезируют кальцитонин (Jaim-Etcheverry, Zieher, 1968a; Atack et al., 1972; Ericson, 1972). В связи с этим высказывается мнение, что серотонин связан с гормоном самых гранулах, но и функционально, участвуя в механизмах секреции этого гормона через изменения проницаемости мембраны этих структур (Sundler et al., 1971). Об участии серотонина в секреции кальцистимулирующий их спячке. В это время в парафолликулярных клетках зают мелкие гранулы, в которых, как полагают, синтезируется кальцитонин (Nunez, Gershon, 1972).

Таким образом, рядом исследований, в которых использовались различные способы исключения специфических гуморальных влияний на периферические железы внутренней секреции, показано, что медиаторы нервной возбуждения оказывались способными изменять секрецию гормонов при прямом контакте отдельных этапов или целиком всего процесса биосинтеза гормонов. Подобные данные появляются во все больших количествах, их воспринимать как достоверные факты. Тем не менее к ним проявляется сдержанное, если не критическое отношение как к фактам, могущим соответствовать с которым медиаторам отводится роль возбуждителей или ингибиторов неспецифического метаболизма в железах внутренней секреции, модулирующих через изменение реактивности эндокринных клеток их взаимоотношения со специфическими стимуляторами. Такое от-

ношение к результатам этих работ объясняется несколькими причинами.

Обращает на себя внимание прежде всего то, что далеко не у всех исследователей, использовавших способы изолированного подведения медиаторов к железам внутренней секреции, получались однозначные результаты при, казалось бы, одинаковых условиях эксперимента. В одних работах наблюдалось увеличение отделения полноценных конечных продуктов гормонопоза, а в других — только промежуточных. Некоторые авторы отмечали стимуляцию начальных, но не конечных этапов биосинтеза гормонов. В большинстве случаев эффекты действия медиаторов ограничивались изменением лишь интенсивности неспецифического метаболизма. В экспериментах на эндокринных органах с полигормональной функцией секреция одних гормонов усиливалась, тогда как отделение других гормонов или не изменялось, или ослаблялось. Нередко в различных работах приводятся взаимонесключающие данные о характере действия медиатора на гормональную функцию.

В тех случаях, когда непосредственный контакт желез внутренней секреции с медиаторами приводил к повышению отделения гормонов, интенсивность этого повышения составляла малую часть величины, которая достигалась при контакте эндокринной ткани в тех же условиях со специфическим стимулятором, обладающим способностью сам по себе вызывать активацию секреции полноценных гормонов в любых условиях (в целостном организме, при сосудистой изоляции желез, их инкубации или трансплантации). Высказывалось предположение, что медиаторы *in vitro* оказывают влияние на отделение уже готового гормона, а не на его биосинтез. В связи с этим обращает на себя внимание тот факт, что эндокринная ткань сохраняет способность сама по себе секретировать гормоны *in vitro* без добавления в инкубационную жидкость каких-либо стимуляторов специфического или неспецифического метаболизма.

Серьезным просчетом ряда исследователей, изучавших прямое влияние медиаторов на специфический метаболизм в железах внутренней секреции в условиях *in vitro* или трансплантации, являлось то, что они в своих экспериментах использовали такие дозы этих веществ, которые во много раз превышали их концентрацию в крови и тканях не только в состоянии покоя организма, но и при стрессовых ситуациях. Оставалось без внимания и слабо изучалось содержание медиаторов в эндокринных железах, хотя сведения об этом необходимо было использовать при выборе дозы медиаторов в экспериментах. Имеющиеся в литературе немногочисленные данные о содержании медиаторов в эндокринных органах представлены в табл. 7—9 (см. Приложение).

В тех же опытах, в которых подбирались дозы медиаторов, близкие к физиологическим, изменений в специфическом метаболизме или секреции гормонов эндокринными органами при их перфузии, инкубации или трансплантации не наблюдалось. Все же нельзя оставить без внимания факт, что медиаторы, хотя и в больших дозах, оказываются способными в условиях *in vitro* имитировать, пусть даже в несовершенном виде, действие специфических стимуляторов на эндокринную клетку. Кстати, это явление не представляет собою исключение, и в физиологии описываются факты, относящиеся к другим тканевым структурам, когда неспецифические раздражители большой силы вызвали реакции, доступные в нормальных условиях лишь специфическим стимуляторам. Здесь, по-видимому, уместен вопрос о том, какие факторы являются причиной того, что метаболическая система эндокринной клетки, определяющая характер и направленность ее реакции на специфические раздражители, становится доступной и в условиях *in vitro* прямому действию медиаторов нервного возбуждения. Вопрос этот пред-

ставляется важным потому, что результаты опытов на эксплантатах и имплантатах эндокринных желез составляют основную часть арсенала доказательств существования непосредственного влияния медиаторов на гормональные функции: от того, как он будет решен, зависит убедительность этих доказательств.

В связи с этим вопросом следует учитывать прежде всего, что в условиях перфузии изолированного эндокринного органа, его инкубации или трансплантации медиаторы контактируют с клетками, находящимися в состоянии переживания и лишенными всех, в том числе специфических, регулирующих влияний. Переживанию клетки, как известно, сопутствует нарушение внутриклеточных механизмов регуляции и взаимоотношений между различными частями ее биохимической системы, исключение же специфических регулирующих влияний резко изменяет чувствительность клетки ко всем гуморальным раздражителям, в том числе и к медиаторам. Последнее проявляется не только в условиях *in vitro*, но и в опытах на целостном организме. Так, показано, что блокада секреции эндогенного тиреотропина предварительным введением натриевой соли L-тироксина приводит к повышению в 100—1000 раз чувствительности щитовидной железы к непосредственным экзогенным стимулам, способным вызвать секрецию ее гормонов (Regur, Melander, 1965; Melander, 1971). При этом чувствительность тиреоидной ткани повышалась не только к тиреотропному гормону, но и к биогенным аминам, в частности к серотонину, и в такой мере, что эти вещества начинают сами по себе (?) активировать тиреоидный гормонопоэз. Внутривенное введение мышам в таких условиях 0,04—0,2 мг серотонина, т. е. в 5—20 раз больше, чем его содержится во всей крови с белками ^{131}J (Melander, 1969). Этот эффект серотонина был выражен даже в большей степени, чем после введения малого количества (0,05 мЕД) тиреотропина. Сходный эффект наблюдался после введения животным с заблокированной тиреотропной функцией гипофиза 0,22—2,2 мг предшественника серотонина — 5-окситриптофана. У интактных мышей серотонин и 5-окситриптофан не вызывали увеличения в крови общего и связанного с белком ^{131}J , а минимальная доза тиреотропина, которая приводила к активации тиреоидной функции, повышалась до 4 мЕД (Melander, 1969). Следовательно, в условиях исключения специфического стимулирования и переживания эндокринной клетки ее метаболическая система, осуществляющая биосинтез гормонов, становится частично или полностью «открытой» для действия медиаторов нервного возбуждения. В этих условиях медиаторы начинают использовать, по видимому, те механизмы, которые в норме доступны только специфическим раздражителям. О каких же механизмах в данном случае может идти речь?

О роли циклического АМФ и простагландинов в механизмах прямого влияния медиаторов на эндокринные клетки. В отношении многого, в том числе аденогипофизарных кринотропных гормонов установлено, что вызываемые ими эффекты в периферических железах внутренней секреции реализуются через систему аденилатциклаза — циклический АМФ — специфические ферментные системы. Точкой первичного приложения действия гипофизарного гормона является аденилатциклаза, локализуемая в экзоплазматической мембране. Изменение активности аденилатциклазы влечет за собой сдвиги в образовании циклического АМФ, который рассматривается как внутриклеточный универсальный медиатор, обеспечивающий передачу гуморального стимула на фер-

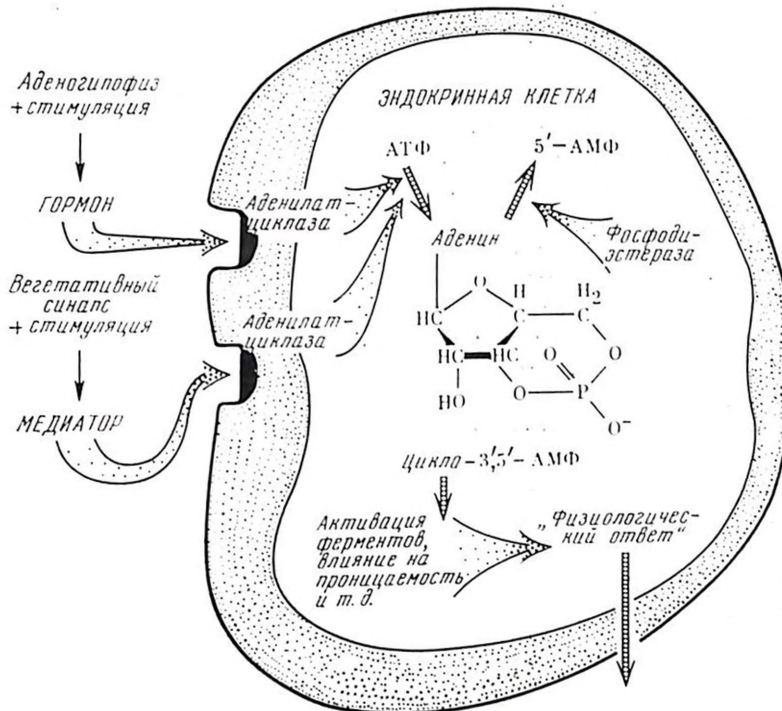


Рис. 57. Упрощенная схема образования, распада и реализации цАМФ в эндокринной клетке

ментные системы, непосредственно участвующие в продукции гормонов. Предполагается, что характер и направленность специфической реакции эндокринной клетки предопределены спецификой ее ферментной системы. Действие же кринотропного гормона всего лишь включает эту систему через изменение активности циклического АМФ (рис. 57). Следовательно, всякий агент, способный оказать влияние на аденилатциклазу и циклический АМФ данной эндокринной клетки, может вызвать изменение ее специфической функции.

Оказалось, что такими агентами являются медиаторы нервного возбуждения, которые, так же как и кринотропные гормоны, могут активизировать систему аденилатциклаза — циклический АМФ. А это значит, что медиаторы должны сами по себе изменять эндокринные функции, чего в действительности, по-видимому, не происходит. Этот парадоксальный вывод, расходящийся с действительностью, свидетельствует о том, что система аденилатциклаза — циклический АМФ не является универсальным механизмом действия кринотропных гормонов и медиаторов и что существуют другие специфические способы и формы реализации гормональных и медиаторных стимулов. Можно полагать, что в условиях изоляции, инкубации и трансплантации желез внутренней секреции или в условиях блокады кринотропных функций гипофиза границы, определяющие специфичность этих способов и форм передачи гормональных и медиаторных стимулов, стираются. Тем самым умножаются каналы, по которым тот или иной стимул переносится к специфической ферментной системе, благодаря чему последняя становится чувствительной к медиаторам.

В последнее время появляется все больше работ, результаты которых уточняют и модифицируют первоначальные представления о роли

циклического АМФ в реализации гормонального и медиаторного действия на эндокринную клетку.

Показано, что норадреналин, добавленный *in vitro* к крысиному гипофизу, вызывает повышение в несколько раз концентрации циклического АМФ. Предварительное хроническое снижение в условиях *in vivo* симпатического влияния на гипофиз различными способами (удаление верхних шейных симпатических узлов, их децентрализация или введение животным 6-гидроксиадофанина) приводило к повышению чувствительности гипофиза к норадреналину по показателю концентрации циклического АМФ *in vitro* в 5 раз. Развитие повышенной чувствительности системы циклического АМФ предотвращалось введением *in vivo* норадреналина в течение всего периода сниженного симпатического влияния. Отмечено увеличение подъяема содержания циклического АМФ после удаления верхних симпатических узлов в ответ на парентеральное введение животным изопротеренола *in vivo*. Эти результаты подтверждают, по мнению авторов, гипотезу, что увеличение чувствительности к катехоламинам некоторых хронически денервированных структур может быть обусловлено увеличением чувствительности к катехоламинам аденилатциклазной системы в этих структурах (Strada, Weiss, 1974). Поскольку норадреналин активирует гипофизарную аденилатциклазу, а верхняя шейная ганглиосимпатэктомия повышала чувствительность аденилатциклазы гипофиза к норадреналину, но не влияла на чувствительность фосфодиэстеразы (Weiss, Costa, 1967), высказывается мнение, что изменения в системе циклического АМФ при денервации гипофиза обусловлены сдвигами в аденилатциклазе.

Меландер и соотр. (Melander et al., 1973) считают, что стимулирующее влияние катехоламинов на функцию тиреоидной ткани *in vitro* и *in vivo* связано с их способностью активировать, подобно тиреотропину, аденилатциклазу и усиливать образование циклического АМФ, но не посредством тех первичных рецепторных механизмов, которые используются тиреотропином. Почти такой же точки зрения придерживается в отношении механизма действия катехоламинов на функцию тиреоидной ткани и Б. В. Алешин (1971). Допускается, что серотонин, как и катехоламины (Melander, 1971; Melander, Sundler, 1972a) и тиреотропный гормон гипофиза, активируют какой-то общий для них механизм, если даже конечное действие аминов и гормона при взаимодействии с клеткой различное. Общность механизма их влияния подтверждается тем, что реакция тиреоидной ткани на биогенные амины (Melander, 1970) и тиреотропин (Bastomsky, McKenzie, 1967) усиливается теофилином, а активность аденилатциклазы в тиреоидных клетках стимулируется при добавлении в среду серотонина и тиреотропина (Maayan et al., 1971). Кроме того, действие тиреотропина и серотонина на щитовидную железу блокируется одним и тем же α -адренолитиком (Melander, 1969, 1970, 1971; Ericson et al., 1970).

Инкубация срезов щитовидной железы в присутствии ацетилхолина ($5,5 \cdot 10^{-7}$ — $5,5 \cdot 10^{-5}$ М) и эзерина ($3 \cdot 10^{-4}$ М) приводила к увеличению в тиреоидной ткани в 5—10 раз концентрации циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) и стимулировала включение в него ^3H -гуанина. Таким же действием обладал и NaF, что свидетельствует о неспецифическом влиянии ацетилхолина и эзерина. Стимулирующее влияние ацетилхолина блокировалось атропином ($1,6 \cdot 10^{-4}$ М). На содержание цАМФ в срезах щитовидной железы ацетилхолин и NaF влияния не оказывали, но оно резко увеличивалось при инкубации срезов с тиреотропным гормоном и простагландином Е. В свою очередь последние два вещества не вызывали изменений содержания цГМФ (Yamashita, Fied, 1972).

Введение дибутирил-3',5'-циклического АМФ девственным крысам и крысам, находившимся на последней неделе беременности, вызывало увеличение уровня тиреотропного гормона в плазме крови и в гипофизе и одновременно приводило к уменьшению поглощения ^{131}J и ^{125}J щитовидной железой девственных крыс, не влияло на этот показатель у матерей и плодов, но увеличивало его у животных в течение первой недели их постнатальной жизни (D'Angelo, Wall, 1973). Авторы приходят к заключению, что дибутирил-3', 5'-циклический АМФ *in vivo* оказывает раздельное и независимое влияние на гипофиз и щитовидную железу. У девственных крыс эффекты влияния вещества на эти железы разнонаправлены и аналогичны эффектам удаления верхних шейных симпатических узлов, что не укладывается в схему механизма действия катехоламинов на тиреоидную ткань, предложенную Меландером и соотр. (Melander et al., 1973). В работе Д'Анжелло и Волла (D'Angelo, Wall, 1973) дибутирил-3',5'-циклический АМФ *in vivo*, судя по содержанию кортикостерона в плазме и надпочечниках, не изменял активности гипофизарно-адренкортикальной системы.

Добавление циклического АМФ в инкубационную жидкость с митохондриальной фракцией интерстициальной ткани яичника не стимулировало образования 20 α -оксиген-4-прегнен-3-она и прогестерона. В гомогенатах этой ткани циклический АМФ стимулировал образование прогестерона, если из них удалялась ядерная фракция. Циклический АМФ не вызывал изменений содержания прогестерона и в митохондриальной фракции желтых тел яичника (Scoop, Major, 1974). Добавление в инкубационную среду циклического АМФ, а также его производного N²-2-О-дибутирил-8-АМФ увеличивало выход из гипофизов крыс самцов гормона роста. При этом эффект 0,6 мМ производного АМФ в 3 раза превышал эффект 6 мМ самого циклического АМФ. Содержание гормона роста увеличивалось как в гипофизе, так и в среде, свидетельствуя тем самым о стимуляции синтеза и освобождения гормона. Сходная, но менее выраженная закономерность установлена и в отношении гипофиза самок животных. Производное циклического АМФ оказывало стимулирующее влияние на синтез и освобождение гипофизами крыс лютеотропного гормона. Однако этот эффект проявлялся в большей степени со стороны гипофизов самок (Cehovic et al., 1973).

Приведенные и другие данные свидетельствуют о том, что медиаторы нервного возбуждения далеко не всегда активируют систему аденилатциклаза — циклический АМФ, что изменение содержания циклического АМФ и его производных может оставаться без последствий для эндокринных функций и что последние могут изменяться под влиянием эндокринных раздражителей без предварительных сдвигов в содержании специфических раздражителей без предварительных сдвигов в содержании циклического АМФ. Это значит, что система аденилатциклаза — циклический АМФ не является во всех случаях обязательным звеном в передаче гормональных и медиаторных стимулов к специфической в передаче гормональных и медиаторных стимулов к специфической метаболической системе эндокринной клетки, хотя она и может использоваться для этих целей в определенных условиях. Общность точек пересечения для этих целей в определенных условиях. Общность точек пересечения для этих целей в определенных условиях. Общность точек пересечения для этих целей в определенных условиях. Судя по конечным эффектам действия медиаторов и специфических стимуляторов эндокринных органов, эти механизмы должны быть различными.

Во всех тех случаях, когда речь идет об оценке результатов и механизмов непосредственного действия медиаторов нервного возбуждения и специфических стимуляторов на эндокринные функции желез внутренней секреции, необходимо учитывать возможное участие в этих

механизмах простагландинов, которые содержатся во многих органах и тканях, в том числе и в эндокринных железах. Простагландины, так же как и внутриклеточные медиаторы, служат, по-видимому, модуляторами гормональной активности и каким-то, пока не выясненным, путем могут воспроизводить эффекты аденогипофизарных гормонов и, возможно, нейросекрета гипоталамуса.

Так, простагландин E_1 воспроизводил в опытах на срезах и изолированных клетках щитовидной железы все эффекты тиреотропного гормона, в том числе стимулировал образование циклического $3', 5'$ -АМФ. Подобно тиреотропному гормону, это вещество повышало образование $3', 5'$ -АМФ и в плазматических мембранах тиреоцитов. Несмотря на большое сходство в действии тиреотропного гормона и простагландина E_1 , ряд фактов позволяет считать что простагландин не является медиатором действия этого тропного гормона. Аспирин и индометацин, угнетающие синтез простагландина, не снимали действия ТТГ на образование $3', 5'$ -АМФ и окисление глюкозы в срезах и изолированных клетках щитовидной железы. При совместном добавлении в инкубационную жидкость, в которой содержались срезы, максимальных или субмаксимальных количеств тиреотропного гормона и простагландина E_1 , их эффекты суммировались, что свидетельствует о существовании разных рецепторов для того и другого вещества. Предполагается, что все известные эффекты этих двух веществ осуществляются через стимуляцию биосинтеза циклического $3', 5'$ -АМФ. В частности, обнаружено, что при инкубации срезов щитовидной железы с разными простагландинами простагландин A_1 , несмотря на активацию им синтеза $3', 5'$ -АМФ, не стимулировал, а угнетал включение ^{32}P в фосфолипиды. Допускается, что действие тиреотропина и простагландинов на синтез фосфолипидов не зависит от их влияния на аденилатциклазу (Mashiter, Field, 1974).

Добавление простагландина F_{2a} в кровь, которой перфузировали аутотрансплантированный яичник овцы, через 2 ч после начала перфузии приводило к снижению содержания прогестерона в оттекающей крови на 50%, а через 18 ч происходила полная инволюция желтого тела (Baird, 1974). В целой плаценте человека, перфузируемой *in vitro*, простагландины F_{2a} , E_2 и особенно E_1 значительно стимулировали образование эстрогенов из тестостерона (Alsat, Cedard, 1973). Через час после введения шести женщинам в амниотическую полость простагландины E_2 (10 мг) с целью вызвать аборт на 15—20-й неделе беременности наблюдалось общее снижение 17-оксипрогестерона, эстрогена, эстрадиола, но особенно прогестерона и эстриола (Craft et al., 1973).

Простагландины E_1 , E_2 , и F_{2a} , введенные в дозе 100 мкг внутривенно intactным или гипофизэктомированным крысам, находившимся в репродуктивной фазе лютенизации после инъекции сыворотки жеребых кобыл или хорионического гонадотропина человека, вызывали уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в яичниках, подобно тому как это имеет место при введении ЛГ. Через 10 мин после инъекции простагландины вызывали повышение уровня эндогенного ЛГ в сыворотке крови, однако формирование желтого тела при этом не происходило. Авторы (Sato et al., 1974) считают, что простагландины влияют на яичник как опосредованно, через усиление секреции ЛГ, так и непосредственно.

Надо полагать, что и на функции гипофиза простагландины действуют как непосредственно, так и опосредованно, через аденогипофизальную зону гипоталамуса. Это видно из того, что простагландины E_1 и E_2 при внутривенном введении овариоэктомированным крысам не вызывали изменения уровня лютетропного гормона в крови, тогда

как введение простагландина E_1 (5 мкг) в III желудочек мозга овариэктомированным крысам приводило через 15 мин к пятнадцатикратному повышению уровня лютеотропного гормона в крови с возвращением к исходному уровню через 30 и 60 мин. У крыс, получавших эстрадиол-бензоат (до 10 мкг) за 48 ч до эксперимента, также происходило повышение уровня лютеотропного гормона под влиянием простагландина E_1 , введенного в III желудочек мозга. Инъекции этого вещества в переднюю долю гипофиза вызывали менее значительное, но выраженное увеличение уровня лютеотропного гормона в крови. У крыс, получавших эстрадиол-бензоат, такого эффекта не наблюдалось. Простагландины E_2 , F_{1a} , F_{2a} описанного действия не оказывали (Ojeda et al., 1974). Авторы приходят к заключению, что простагландин E_1 изменял уровень лютеотропного гормона в крови, действуя через центральную нервную систему, и что это действие не зависело от уровня эстрогенов в организме. Простагландин E_1 может также изменять уровень лютеотропного гормона в крови, влияя непосредственно на гипофиз, однако это влияние угнетается эстрогенами.

Простагландины могут действовать на аденилатциклазу и сами подвергаться воздействию циклического АМФ. В свою очередь обмен простагландинов, так же как и циклического АМФ, может изменяться под влиянием медиаторов. Это позволяет полагать, что перенос медиаторного стимула к специфической метаболической системе эндокринной клетки в опытах с перфузией, инкубацией и трансплантацией эндокринных органов может осуществляться в какой-то мере при помощи механизмов, связанных с действием простагландинов.

Влияние медиаторов на периферические эндокринные железы в условиях гипофизэктомии. В условиях целостного организма взаимоотношения между медиаторами, простагландинами, циклическим АМФ и эндокринными железами складываются, по-видимому, не так, как в опытах *in vitro*, что следует из результатов многочисленных опытов на гипофизэктомированных животных, у которых по тем или иным причинам происходило изменение содержания медиаторов нервной возбудимости в крови и в тканях. Судя по данным этих опытов, проведенных на различных лабораторных животных, гипофизозависимые железы не отвечают усилением секреции своих гормонов на парентеральное введение животным адреналина, норадреналина, дофамина, серотонина, ацетилхолина, гистамина и γ -аминомасляной кислоты после гипофизэктомии или же это усиление бывает несущественным. Резко снижается реакция периферических желез внутренней секреции гипофизэктомированных животных на стрессорные воздействия, которые, как известно, вызывают значительное повышение содержания медиаторов в крови и разнонаправленные изменения их обмена в органах и тканях. Несмотря на то что гипофизэктомированные животные не теряют способности реагировать изменениями в метаболизме медиаторов на воздействия факторов окружающей среды, надпочечники, щитовидная железа и гонады неотвратимо переходят в состояние гипотрофии и гипофункции и никакими воздействиями на симпатико-адреналовую и холинэргическую системы, а также на обмен медиаторов в центральной нервной системе не удается остановить этот процесс.

Значимость этого кардинального аргумента против мнения, что медиаторы сами по себе могут изменять эндокринные функции, повышается в связи с тем, что после гипофизэктомии эти вещества не теряют способности изменять активность аденилатциклазы, обмен циклического АМФ и простагландинов и тем не менее оказываются не в состоянии

предотвратить развитие атрофии зависимых от аденогипофиза желез внутренней секреции. В связи с опытами на гипофизэктомированных животных все допущения и предположения о механизмах прямого действия медиаторов на эндокринные функции оказываются излишними, так как в условиях целостного организма при нормальном его состоянии такого действия, по-видимому, не существует.

Однако этому заключению как будто бы противоречат описанные выше результаты опытов на мышах, у которых секреция тиреотропного гормона была блокирована инъекциями тироксина (рис. 19). У таких животных внутривенное введение норадреналина, адреналина, изопротеренола, L-ДОФА, дофамина, 5-окситриптамина и 5-окситриптофана вызывало стимуляцию тиреоидной функции, что выражалось в усилении образования тиреоглобулина в железе и в повышении в крови уровня общего и связанного с белками радиоактивного йода (Melandner, 1969, 1971; Melander et al., 1974a, b). Авторы приходят к выводу, что обнаруженные ими изменения содержания радиоактивного йода в крови являются результатом непосредственного стимулирующего влияния аминов на гормонопоз в щитовидной железе в пределах самой железы.

Можно принять этот вывод как он есть, без оговорок, и допустить, что биогенные амины в любых условиях могут прямо влиять на биосинтез тиреоидных гормонов. Однако тем самым ставится под сомнение большое количество безупречных во всех отношениях фактов, которые свидетельствуют о том, что медиаторы, все вместе взятые или каждый в отдельности, не в состоянии компенсировать отсутствие кринотропных гормонов гипофиза. То, что в опытах *in vitro* медиаторы влияют на тиреоидный гормонопоз, позволяет полагать, что структура такого эксперимента также несет с собой условия, при которых ферментная система фолликулярной клетки оказывается доступной для прямого действия этих веществ. Ведущим условием, определяющим особенности этого эксперимента, являются инъекции животным тироксина, которые приводят к блокаде тиреотропной функции гипофиза и к резкому (в 100—1000 раз) повышению чувствительности тиреоидной ткани к специфическому стимулятору, т. е. тиреотропину (Regur, Melander, 1965; Melander, 1971). Можно по-прежнему во всем гуморальным раздражителям, в том числе и к биогенным аминам, действие которых только в этих условиях способно имитировать эффекты ТТГ. Другим условием, при котором повышается возможность прямого (точнее, через циклический АМФ и простагландины) действия биогенных аминов на специфическую ферментную систему эндокринной клетки, могут явиться применявшиеся в этом опыте высокие дозы биогенных аминов. Так, количество серотонина, вводимое мышам в эксперименте, было в 5—20 раз больше того количества, которое содержалось во всей массе крови этих животных (Melandner, 1969). В опытах *in vitro* такие дозы серотонина значительно усиливали поглощение йода и его органификацию изолированными клетками щитовидной железы (Maayan et al., 1971).

Гипофизэктомия, так же как и функциональная блокада кринотропных функций гипофиза, сопровождается повышением периферической и неспецифической чувствительности периферических желез внутренней секреции. Тем не менее инволюция последних после удаления передней доли гипофиза является делом времени и задержать ее может только введение специфических стимуляторов. Это позволяет считать, что повышение под влиянием биогенных аминов функциональной активности щитовидной железы мышей, у которых предварительно блоки-

коры надпочечников, следует иметь в виду, что эта активация может явиться результатом опосредованного через передний гипоталамус (вазопрессин) действия медиаторов.

В общем, очевидно, что для анализа механизмов действия медиаторов на эндокринные функции необходимо привлекать данные, касающиеся различных сторон взаимоотношений, которые складываются между периферическими эндокринными железами, гипофизом, гипоталамусом при их одновременной реакции на изменения в содержании этих веществ в организме (рис. 56, 58). Эти данные подробно обсуждены в ряде монографий (Сентаготан и др., 1965; Поленов, 1968; Тонких, 1968; Алешин, 1971; и др.).

О роли аденогипофиза в опосредованном действии медиаторов на периферические эндокринные органы. На одном из этапов развития эндокринологии, когда сведения о гипоталамической регуляции желез внутренней секреции были немногочисленны, результаты ряда на первый взгляд безупречных в методическом отношении экспериментов принимались как доказательство способности медиаторов первого возбуждения непосредственно активировать или тормозить кринотропные функции аденогипофиза. В качестве косвенных аргументов в пользу такого вывода приводились данные опытов, в которых подведение медиаторов с перфузатом к изолированным надпочечникам, щитовидной железе и гонадам или добавление этих веществ в инкубационную среду с находящимися там кусочками эндокринных органов оставались без последствий для конечных циклов их гормоносинтезирующей деятельности. Прямое доказательство правомерности такого вывода видели в том, что инъекции медиаторов непосредственно в паренхиму аденогипофиза, аппликация этих веществ на железу, введение их в места трансплантации железы или в инкубационную среду, содержащую ее ткань, вызывало изменение содержания в крови или в инкубате кринотропных гормонов.

В дальнейшем выяснилось, что вывод о непосредственном влиянии медиаторов на биосинтез аденогипофизарных гормонов необоснован. Основанием для такого заключения явилось то, что добавление в культуру ткани передней доли гипофиза медиаторов в физиологических концентрациях не изменяло отделения ее гормонов в инкубационную жидкость, а также то, что ауто трансплантированный в периферические органы аденогипофиз почти полностью терял способность отвечать изменением своей функции на повышение в организме содержания биогенных аминов и ацетилхолина. То, что аппликация медиаторов на поверхность или угнетение функции периферических эндокринных желез, не противоречит этому заключению. Медиаторы в таких случаях могут выступать как вазомоторные агенты, приводящие к изменению отделения уже готовых кринотропных гормонов. Они могут проявлять себя как вещества, потенцирующие или депотенцирующие действие на гипофизарную паренхиму гипоталамических рилизинг-факторов, т. е. как агенты, оказывающие на питуитарные клетки трофическое влияние.

О возможностях прямого действия медиаторов на гормонопоз. Анализ и сопоставление другой группы фактов также приводит к заключению, что медиаторы, выделяющиеся в эндокринную ткань из терминалей вегетативных нервных волокон или проникающие в нее из крови, не могут в нормальных условиях оказывать сами по себе прямое влияние на эндокринные функции периферических желез внутренней секреции и аденогипофиза. Признание за циркулирующими в кро-

ви медиаторами нервного возбуждения способности непосредственно возбуждать специфические звенья гормональной цепи означало бы признание такой же способности и за симпатическими и парасимпатическими нервами, поскольку синаптические медиаторы и медиаторы, циркулирующие в крови, отличаются друг от друга лишь местами приложения своего действия. Однако, как уже отмечалось, попытки найти безупречные доказательства непосредственного влияния вегетативных нервов, т. е. синаптических медиаторов, на специфические звенья биосинтеза гормонов не были успешными, и большинство исследователей склоняются к тому, что роль эфферентных нервов желез внутренней секреции сводится к регуляции неспецифического метаболизма, от которого зависят трофическое состояние и чувствительность эндокринной ткани к специфическим стимуляторам. Нет оснований думать, что те же самые вещества, выделяясь из синапсов в жидкие среды организма, приобретают другие свойства. Судя по конечным эффектам синаптического и внесинаптического действия медиаторов, рецепторы, воспринимающие это действие в первом и во втором случае, принципиально не отличаются друг от друга.

Для передачи возбуждения к секреторным клеткам эфферентными нервами желез внутренней секреции используются норадреналин и ацетилхолин. В жидких средах организма набор медиаторов расширяется за счет адреналина, дофамина, гистамина, серотонина и γ -аминомасляной кислоты. В клетках имеются соответствующие специфические биохимические структуры, которые обеспечивают дифференцированную рецепцию действия всех этих медиаторов и других физиологически активных веществ (Турпаев, 1962; Бузников, 1967; Чайковская, Смирнов, 1967; Манухин, 1968; Комиссаров, 1969; Михельсон, Зельман, 1970; Сергеев и др., 1971; Сытинский, 1972; Курский, Бакшеев, 1974; и др.). Биохимические рецепторные приборы обладают высокой специфичностью, и поэтому их число ограничено. Вместе с тем количество этих структур превышает количество медиаторов, поскольку различные органы и ткани имеют рецепторы разных видов, воспринимающие влияние одного и того же медиатора (рис. 37, 38). Более того, в одной и той же ткани удается выявить независимые точки приложения действия отдельных медиаторов. Так, в матке, прямой кишке и венах крыс локализованы преимущественно серотонинорецепторы типа Д, а в тонком кишечнике морских свинок преобладают рецепторы типа М (Garattini, Valzelli, 1965).

Рецепторы сердечно-легочной рефлексогенной зоны, предсердий и окончаний блуждающего нерва по чувствительности к блокирующим агентам отличны от перечисленных. Они отнесены к типу Т (Самойлович, 1965; Закусов, Пидевич, 1967; Чайковская, Смирнов, 1967; Гилев, 1969; и др.). В периферической нервной системе различают рецепторы М- и Т-типов (Пидевич и др., 1967). Центральные серотонинореактивные структуры отличаются от периферических (Глушко, Гилев, 1969). В гладкомышечных полосках желудка крыс выявлены серотонинорецепторы типа Д, обеспечивающие сокращение гладких мышц под влиянием амина, М-рецепторы, при взаимодействии с которыми серотонин вызывает освобождение катехоламинов, и, наконец, фармакологически отличные от первых двух структуры, посредством которых реализуется эффект аутосенсибилизации — повышение сократительной способности гладких мышц (Самойлович, 1965).

Такая специализация присуща не только серотонинорецепторам. Существуют α - и β -адренорецепторы, Н- и М-холинорецепторы и другие. Рецепторы различных типов, воспринимающие действие одного и того же медиатора, создают условия для расширения спектра действия каж-

дого из этих веществ в отдельности. Но это не противоречит принципу высокой специфичности рецепторного аппарата для отдельных медиаторов. Напротив, дифференциация того или иного рецептора является дополнительным обоснованием этого принципа. Она ограничивает диффузное действие этих веществ, обеспечивает дифференцированное включение интрацеллюлярных биохимических систем, активируемых или ингибируемых непосредственно тем или иным медиатором, и выражает собой установившиеся и структурно закрепленные взаимоотношения между медиаторами и тканевыми образованиями или отдельными их частями. Имеются данные, свидетельствующие о сходстве рецепторов отдельных медиаторов. В частности, отмечено сходство D-рецептора серотонина с α -адренорецептором (Абрамец, 1969; Манухин, Турнаев, 1971). По-видимому, при определенных условиях возможна их взаимозаменяемость. Наряду с приведенными выше данными хорошо известно эволюционно сложившееся и генетически закрепленное различие между рецепторами медиаторов, кринотропных гормонов аденогипофиза и гипоталамических релизинг-факторов. В связи с этим существенным является вопрос: возможна ли в таких условиях взаимозаменяемость этих рецепторов и соответствующих гуморальных факторов?

Огромное количество данных свидетельствует о том, что наличие медиаторов в крови не компенсирует отсутствия кринотропных гормонов аденогипофиза или гипоталамических релизинг-факторов, которое наступает в результате гипофизэктомии или разрушения определенных участков гипоталамуса. Мало вероятно, чтобы какой-либо медиатор, допустим серотонин, мог имитировать эффекты адренокортикотропного гормона, если такое более близкое по своей структуре к этому гормону вещество, как тиреотропин, такие эффекты воспроизвести не может. Исходя из чего может возникнуть возможность компенсации адренином, ацетилхолином или каким-нибудь другим медиатором отсутствия АКТГ и гонадотропных гормонов, если сами они взаимозаменяемы?

Универсальный характер действия какого-либо медиатора, если бы он действительно существовал, ставил бы под сомнение целесообразность эволюционно сложившейся системы специфических гуморальных раздражителей, в химическом отношении тщательно пригнанных к специфическим экстра- и интрацеллюлярным рецепторам и метаболическим системам, прямо относящимся к биосинтезу гормонов. Согласившись с этим, мы должны были бы отказаться от представления о гипоталамуса, гормонов гипофиза, медиаторов и биохимических структур, определяющих рецепцию этих веществ.

В какой-то мере возможна неспецифическая рецепция медиаторов, и, по-видимому, она проявляет себя в эффектах действия высоких концентраций этих веществ. Показано, что кортикотропным действием обладает не только АКТГ, но вазопрессин и меланоцитостимулирующий гормон. Установлено паранадпочечниковое действие АКТГ, описаны эффекты парагипофизарного влияния на эндокринные и неэндокринные органы гипоталамических нейросекреторных продуктов. Большинство из этих эффектов является, по-видимому, результатом неспецифического взаимодействия, которое осуществляется благодаря наличию в молекулах этих веществ активных химических групп, способных включаться с общим действием молекул. Другие же эффекты, связанные со специфической структурной близостью функциональных центров действующих веществ и их рецепторов. Имеется также немало примеров узкой специализации гормонов, если можно так выразиться, строгого разделения их

«обязанностей». Так, например, ФСГ способен вызывать лишь рост фолликулов в яичнике и активировать сперматогенез в семеннике. Для того чтобы началось образование эстрогенов и андрогенов, необходимо вмешательство ЛГ.

В связи с перечисленным трудно себе представить, по крайней мере при современном уровне наших знаний, каким образом один и тот же медиатор мог бы включать метаболические системы биосинтеза более 50 хорошо идентифицированных гормонов, которые подчас резко отличаются друг от друга по своей химической структуре и функции.

Сказанное выше позволяет поставить под сомнение возможность специфических реакций эндокринных желез на непосредственное действие медиаторов нервного возбуждения в физиологических или близких к ним условиях. Большинство исследователей считают, что прямое действие этих веществ на железы внутренней секреции ограничивается адаптационно-трофическими эффектами, являющимися материальным субстратом измененной чувствительности этих органов к рилизинг-факторам гипоталамуса, криотропным гормонам аденогипофиза, глюкозе и кальцию (рис. 56).

О механизмах прямого влияния медиаторов на гипоталамус. В противоположность аденогипофизу, коре надпочечников, щитовидной, половым и другим железам внутренней секреции, гипоталамические структуры безотказно и с большой повторяемостью отвечают в любых условиях эксперимента специфической для них реакцией на изменение концентрации медиаторов в самой ткани этих образований и в окружающей среде. Фрагменты различных частей гипоталамуса выделяют инкубационную среду при добавлении в нее малых количеств медиаторов факторы, стимулирующие или угнетающие биосинтез и отдачу аденогипофизарных гормонов, а также вазопрессина и окситоцина. Таковой же эффект наблюдается при аппликации малых количеств медиаторов на различные участки гипоталамуса и в результате их микроинъекций в те или иные гипоталамические ядра. Гипоталамические структуры реагируют усилением или угнетением продукции и отдачи своих специфических продуктов на воздействия, активирующие или ингибирующие синтез медиаторов в ядрах подбугорья, ускоряющие или замедляющие их использование этой частью мозга, блокирующие или облегчающие передачу возбуждения при помощи этих веществ в гипоталамических синапсах, а также на парентеральное введение медиаторов и их предшественников.

Дифференцированные ответы гипоталамических структур при подведении к ним тем или иным путем медиаторов позволяют думать о непосредственном их действии на гипоталамические нейроны. О прямом влиянии медиаторов на специфические функции нейронов гипоталамуса свидетельствуют также данные о том, что разрушение его ядер прерывает действие этих веществ на аденогипофиз и зависимые от него периферические железы внутренней секреции, тогда как введение этих медиаторов в те же самые ядра изменяет секреторную активность тех эндокринных органов.

Для прямого действия медиаторов на гипоталамус в нем имеются как будто бы все условия. Они представлены холино-, адрено-, дофаминно-, серотонинрецептивными структурами, ферментными системами для синтеза и инактивации различных медиаторов, специальными механизмами их поглощения, депонирования и освобождения. Здесь, однако, вполне закономерен ряд вопросов. Во-первых, каким дополнительным свойством обладают нейросекреторные клетки гипоталамуса, в от-

личие от классических эндокринных клеток, которое позволяет им отвечать специфической реакцией на непосредственное действие синаптических и циркулирующих в крови медиаторов нервного возбуждения? Во-вторых, каким путем один и тот же медиатор вызывает изменение биосинтеза самых различных по химическим свойствам и функциональному назначению специфических нейросекреторных продуктов, а самые различные медиаторы — биосинтез одного и того же нейросекреторного материала? Иначе, что определяет на уровне гипоталамуса разнообразие в эффектах действия одного и того же медиатора и сходство в эффектах действия различных медиаторов? То и другое вряд ли можно объяснить только насыщенностью гипоталамических структур разнообразными приборами, обеспечивающими рецепцию этих веществ, тем более что и в эндокринных железах имеются такие же приспособления, хотя менее совершенные и в меньшем количестве.

В настоящее время большинство исследователей рассматривают нейросекреторную клетку как нейрон, совмещающий в себе две функции: проведение нервного импульса и образование нейросекрета. При этом возникновение секреторной функции расценивается как явление вторичное, отражающее сложившуюся на более поздних этапах эволюции специализацию нервной клетки (Ortmann, 1960; Gersch, 1964; и др.). По мнению Б. В. Алешина (1964), придерживающегося подобного представления, нейросекреторная клетка заняла на данной стадии развития промежуточное положение между типичными железистыми клетками адреналовой ткани и типичными нейронами, характеризующимися нервнo-проводниковой функцией.

Наиболее значимым аргументом в пользу представления, что нейросекреторные клетки супраоптического и паравентрикулярного ядер представляют собой нейроны, выполняющие не только секреторную, но и нервнo-проводниковую функцию, служат многочисленные данные о том, что им свойственна синаптическая передача возбуждения и они способны генерировать и проводить нервный импульс, а также отвечать на раздражение изменением электрической активности и возникновением токов действия (Матвеева, Осипович, 1970; Gross, Green, 1959; Brooks et al., 1962, 1966, 1967; Yagi et al., 1966; Davidova, Rüdiger, 1969; Dyball, Koizumi, 1969; Wang, 1969; Novin et al., 1970; и др.). Это положение подтверждается также сведениями о том, что отростки нейросекреторных клеток имеют концевые расширения, которые наряду с гомори-положительными гранулами нейросекрета содержат синаптические пузырьки (Беленький, 1966; Беленький, Поленов, 1969; Calas et al., 1969; Calas, Assenmacher, 1970). Поэтому нейросекреторные клетки называют полипептидэргическими (Баргманн, 1970) по аналогии с холин- и адренэргическими нервными клетками.

Нейросекреторные клетки имеют ряд существенных морфологических отличий от ординарных нейронов. В генетической системе тканей они стоят ближе к железистым элементам эпендимы, в частности к субкожелезистых клеток нервной природы (Поленов, Беленький, 1965; Шапиро, 1965; Поленов, 1968; Bargmann, Кпоор, 1960; Berg, 1963; и др.).

Исходя из представлений о первичности секреторной функции этих клеток, А. Л. Поленов (1968) предполагает, что способность к проведению импульса они приобрели на более поздних этапах эволюции. Поэтому эти клетки обладают характерными для нейронов электрофизиологическими параметрами, в значительной степени связанными с нейросекреторным процессом и регулирующими этот процесс.

Можно полагать, что деятельность нейросекреторной клетки являет-

ся наиболее ярким и выразительным воплощением единства нервного и гуморального, неразрывности нервного регуляторного стимула с секреторным актом и непосредственного перехода первого ко второму. Только, видимо, в связи с этим появляется возможность немелленного и адекватного преобразования нервного стимула в гуморальные факторы, обладающие высокой и специфической физиологической активностью, посредством которых нервная система включает многоступенчатую систему гуморальной регуляции организма. Прототип такого преобразования нервного стимула в гуморальный представлен в ином виде в обычном нейроне, в котором место нейросекрета занимают образующиеся в его теле, аксонах и терминалях медиаторы и аксоплазматические компоненты, обладающие способностью изменять неспецифический обмен веществ и тем самым трофическое состояние тканей.

Потенциал действия нейросекреторных клеток по своим амплитудным и временным параметрам существенно не отличается от потенциала действия типичных нейронов головного мозга. В опытах на кошках с помощью микроэлектродов, введенных в гипоталамо-гипофизарный тракт в области ножки гипофиза и в супраоптическое ядро, была показана способность нейросекреторных волокон проводить нервный импульс со скоростью 0,6—1,4 м/с. Подобной скоростью распространения импульса характеризуются медленнопроводящие С-волокна. Предполагается, что потенциалы действия, возникающие в результате стимуляции ядер переднего гипоталамуса и достигающие по волокнам гипоталамо-гипофизарного тракта задней доли гипофиза, приводят к освобождению нейрогормонов (Koizumi et al., 1964; Ishikawa et al., 1966; и др.). И, действительно, электрическое раздражение стебля изолированного гипофиза вызывает выделение в кровь вазопрессина из нейросекреторных терминалей главной задней части нейрогипофиза (Douglas, Poisner, 1964). А. Л. Поленов (1968) также придерживается мнения, что нервный импульс, распространяющийся по аксонам нейросекреторных нейронов, необходим для реализации процессов выведения из терминалей этих клеток содержащихся в них нейрогормонов.

Обнаружив определенную корреляцию между потенциалами действия нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер, с одной стороны, и секрецией ими нейрогормонов — с другой, Дайбл (Dyball, 1971) высказал предположение, что нервные импульсы, достигая оконечания аксона, по-видимому, вызывают путем деполаризации повышение проницаемости его мембраны и тем самым способствуют выходу нейрогормонов. Возможно, что потенциалы действия отражают лишь процессы биосинтеза и тех функций клетки, которые связаны с образованием запасов нейросекреторных продуктов, но не оказывают непосредственного влияния на их выведение. Не исключено, что они не отражают, а стимулируют процессы биосинтеза нейросекреторных продуктов и одновременно усиливают их продвижение по аксону и выведение в кровь.

Дональд и Росс (Donald, Ross, 1969), производя регистрацию импульсной активности нейронов супраоптического ядра с помощью металлических и стеклянных микроэлектродов, наблюдали в этих нейронах учащение импульсации при введении в сонную артерию гипертонического раствора. Изменение постоянного потенциала под влиянием такого воздействия авторы считают результатом суммации генераторных потенциалов в осморцепторах, расположенных в области супраоптического ядра.

Раздражение нейрогипофиза, как оказалось, вызывает изменение постоянного потенциала нейросекреторных клеток супраоптического ядра. Судя по этим антидромным потенциалам, нейроны ядра находятся в

высоковозбудимом состоянии (Yamashita, Koizumi, 1971). В паравентрикулярном ядре раздражение нейрогипофиза вызывало активацию только 45,5% нейронов, что идентифицирует их как нейросекреторные. Остальные нейроны этого ядра, от которых производилось отведение, активировать антидромно оказалось невозможным (Moss et al., 1971). Волокна этих нейронов, видимо, не проецируются в нейрогипофиз. Большинство нейронов паравентрикулярного ядра, идентифицированные как нейросекреторные, отвечали выраженным повышением активности на микроэлектрофоретические инъекции ацетилхолина, тогда как порадrenalлин вызывал в этих клетках угнетение. Нейроны, не идентифицированные антидромно как нейросекреторные, испытывали угнетение на инъекции ацетилхолина и возбуждение — на инъекции порадrenalлина.

Исходя из приведенных данных, можно полагать, что поступающие с током крови к нейросекреторным клеткам медиаторы нервного возбуждения вызывают генерацию потенциалов в соответствующих рецепторах, локализующихся на телах, аксонах и терминалях гипоталамических нейронов. Суммируясь, генераторные потенциалы влекут за собой превышение потенциала нейросекреторных клеток над его базальным уровнем, следствием чего является активация биосинтеза нейросекрета, его транспорта по аксонам и выхода из терминалей в общий ток крови и порталную систему кровообращения. В других случаях генераторные подпороговые потенциалы рецепторов, накапливаясь, могут привести к гиперполяризации соответствующих участков гипоталамической клетки или к уменьшению их деполяризации и тем самым к угнетению базальной биоэлектрической активности нейрона с определенными последствиями для биосинтеза, транспорта и выделения нейросекреторного материала и рилизинг-фактора.

Насколько это предположение отражает действительность, судить пока трудно, тем более что в литературе, касающейся рассматриваемого здесь вопроса, имеются две группы не согласующихся друг с другом фактов. С одной стороны, экспериментами с перерезкой или перевязкой волокон гипоталамо-гипофизарного тракта и с применением меченых изотопов, а также прижизненными наблюдениями в фазово-контрастном микроскопе и в темном поле установлено, что нейросекрет не способен к активному передвижению и что он передвигается пассивно с током аксоплазмы со скоростью 1—4 мм в сутки (Поленов, Баранникова, 1958; Bargmann, 1948—1949; Hild, 1954; Gabe, 1966; Stutinsky, 1969; и др.), т. е. почти с такой скоростью, с какой передвигается аксоплазма в аксоне обычного нейрона (Weiss, 1963).

С другой стороны, в ряде работ показано, что раздражение верхнего шейного симпатического узла или седалищного нерва, введение животным медиаторов нервного возбуждения или изменение их содержания в гипоталамусе и крови в результате различных воздействий на организм уже через 30—120 мин приводят к таким изменениям содержания нейросекрета во всех частях гипоталамических нейронов (тела клеток, их аксоны и окончания в нейрогипофизе), что их происхождение никак нельзя объяснить, если исходить из данных о пассивном транспорте нейросекрета с упомянутой скоростью (см. главы 1 и 17). Только допущение, что перечисленные воздействия резко ускоряют передвижение нейросекрета в аксонах, позволяет объяснить быстрое обеднение нейросекреторным материалом нейрона и аксона по всей его длине вплоть до терминалей в нейрогипофизе при одновременной активации биосинтеза гомори-положительного вещества.

В связи с этим (отдавая, конечно, себе отчет в том, что нейросекреторная клетка по многим свойствам отличается от обычного нейрона)

можно считать, что хотя бы внешне механизм преобразования потенциала действия этой клетки в нейросекреторную активность имеет сходство с хорошо изученным механизмом накопления и выделения ацетилхолина в окончаниях преганглионарных волокон и моторных нервных волокон поперечнополосатых мышц.

Установлено, что в шейном симпатическом ганглии кошки выделение ацетилхолина возрастает при частоте 20 имп/с в 70 раз (до $29 \cdot 10^{-9}$ г/мин). В нервно-мышечных синапсах увеличение высвобождения медиатора под влиянием потенциалов действия проявляется еще сильнее. По разным данным, каждое пресинаптическое окончание выделяет по $5 \cdot 10^{-17}$ — $3,5 \cdot 10^{-16}$ г ацетилхолина на один нервный импульс, что при оптимальной частоте раздражений дает величину, в 1000 раз превышающую уровень спонтанной секреции. Однако содержание ацетилхолина в пресинаптических окончаниях при этом не уменьшается. Это объясняется тем, что пресинаптические потенциалы действия усиливают не только высвобождение, но и биосинтез медиатора и перемещение его к активным зонам синапса. Вновь синтезированный медиатор в данном случае не инактивируется ацетилхолинэстеразой, как в покое, а поступает в синаптические пузырьки, из которых он легко освобождается нервными стимулами. При оптимальной частоте стимулов возможно даже увеличение числа синаптических пузырьков в пресинаптических окончаниях сверх базального уровня (Шамарина, 1964; Шаповалов, 1964; Birks, McIntosh, 1961; Katz, 1962; Kopin, Axelrod, 1963; McIntosh, 1963; Eccles, 1964; и др.).

О возможности стимуляции биосинтеза нейросекрета в гипоталамических нейронах посредством деполяризующего действия электрического тока, генерируемого потенциалами действия или синаптическими потенциалами пресинаптических мембран, т. е. без участия химического передатчика, свидетельствует существование синапсов с электрической и смешанной передачей возбуждения (Watanabe, Grundfest, 1961; Hagiwara, Morita, 1962; Eckert, 1963; Bennett, 1964; Eccles, 1964; Horridge, 1965; и др.), которые обеспечивают запуск и функционирование специфической и неспецифической метаболических систем иннервируемой клетки.

Качественная сторона эффектов непосредственного действия того или иного медиатора на нейросекреторные гипоталамические нейроны определяется, по-видимому, многими факторами, связанными как с самими нейронами, так и с их окружением. Остановимся вначале на факторах, связанных с самими нейронами.

Согласно энзимо-химической гипотезе Х. С. Коштоянца (1950а, б, 1963), первым звеном в цепи реакций, которые протекают с обязательными изменениями активности внутриклеточных энзимов и завершаются физиологическим ответом клетки на нервный импульс, является специфическое взаимодействие медиатора с его рецептором, локализованным на внешней поверхности постсинаптической мембраны (Гинецинский, 1947а, б; Турпаев, 1962; Del Castillo, Katz, 1955; Eccles, 1964; и др.). Образование комплекса «медиатор — рецептор» в первую очередь приводит к резкому повышению проницаемости постсинаптической мембраны для тех или иных ионов, и следовательно к трансмембранным перемещениям последних, которые в итоге деполяризуют мембрану. Это в свою очередь приводит к возникновению потенциала действия в соседних участках клеточной мембраны, обладающих электрической возбудимостью. Медиаторы торможения вызывают гиперполяризацию постсинаптической мембраны или уменьшают ее деполяризацию, что угнетает фоновую активность клетки или ослабляет ее реакцию на

возбуждающие раздражители (Турпаев, 1962; Шаповалов, 1964; Katz, 1962; Bennett, 1964; Eccles, 1964; и др.).

В зависимости от свойств постсинаптической мембраны, типа локализующихся на ее поверхности рецепторов, особенностей обмена иннервируемой клетки и ее исходной функциональной активности одно и то же физиологически активное вещество может выступать и как медиатор торможения, и как медиатор возбуждения. Перечисленное относится к ацетилхолину как к медиатору, для которого постсинаптическая мембрана непроницаема и который поэтому не способен проникать в иннервируемую клетку (Del Castillo, Katz, 1955). Физиологический эффект этого медиатора находится в прямой зависимости от количества занятых им активных центров рецептора постсинаптической мембраны (Турпаев, 1962). Вместе с тем называются медиаторы, которые не только реагируют с рецепторами постсинаптической мембраны, но и проникают внутрь клетки, действуя на чувствительные к ним внутриклеточные, в первую очередь энзиматические, системы. Бюльбринг (Bülbring, 1960) считает, что такое двойственное — «мембранное» и прямое «метаболическое» — действие свойственно для медиаторов, относящихся к группе катехоламинов. Способность этих медиаторов проникать внутрь иннервируемых клеток таким путем подтверждена экспериментально (Axelrod, 1964). Не исключено, что подобным свойством обладают и медиаторы других групп.

Не обязательно, чтобы медиаторы проникали внутрь клетки только через синаптические мембраны. Эти вещества, по-видимому, могут попадать туда, минуя синаптические образования, из межклеточной жидкости, в которую они выделяются нервными окончаниями, и из крови (рис. 56). Способностью захватывать медиаторы и связывать их облавиваются многие ткани, и в первую очередь денергичные присутствуют практически в клетках всех органов и тканей, хотя некоторые из них не способны к синтезу этих веществ и поглощают их из крови или захватывают из соседних нервных окончаний (Бузникин, 1967; Авакян, 1973; и др.).

Возможно, что такая способность тканей — это далеко не второстепенный способ пополнять запасы физиологически активных веществ. Она, по-видимому, имеет особенно важное значение для клеток нервной ткани, миокарда и кровеносных сосудов, которые непрерывно расходуют медиаторы, а в экстремальных условиях существования организма закономерно испытывают их недостаток. В связи с этим чрезвычайно интересно, что биогенные амины — катехоламины и серотонин — звончатых за пределами нервной системы части синтезируются у хромаффинной ткани, а также в тучных клетках. Вместе с тем проникновение медиаторов в клетку — это не единственный путь поддержания медиаторов является собственный внутриклеточный синтез этих веществ (рис. 56).

Проникая внутрь клетки извне или образуясь в ней в результате внутриклеточного метаболизма, медиаторы могут оказывать существенное влияние на многие проявления ее жизнедеятельности. Они могут выступать, в частности, как эндогенные регуляторы процессов внутриклеточного транспорта и обмена веществ (Демин, 1963; W. Sullivan, C. Sullivan, 1964). Показано, что такой функцией обладает ацетилхолин. Это следует из результатов прямых экспериментов, а также из данных, свидетельствующих о том, что в клетках присутствуют высоко-

чувствительные к ацетилхолину органеллы и энзиматические системы, холинэстераза в митохондриях клеток, холинорецепторы и холинэстераза в мембранах эндоплазматической сети (Демин, 1963; Демин, Вдовиченко, 1965; Zacks, Welsh, 1951; Redman, Hokin, 1959; Fouts, 1962). Оказывая влияние на внутриклеточный обмен веществ, находящиеся внутри клеток медиаторы проявляют себя тем самым как «модуляторы» их метаболизма и функции (рис. 56). Особенно разнообразны эффекты этого влияния в нервных клетках.

Попадая внутрь нейрона, медиаторы могут влиять на синтез или расщепление того же или других синаптических передатчиков возбуждения, на чувствительность рецепторных образований, очень широко представленных в центральной нервной системе и далеко не всегда связанных с конкретными синапсами, на реакцию постсинаптических клеток и тем самым в конечном итоге проявлять себя как «модуляторы» синаптической передачи возбуждения от нейрона к нейрону.

Считается, что медиаторы, наряду с модулирующим действием, могут проявлять себя в нервной ткани как «локальные гормоны», которые выступают в данном случае как средство межнейронной индукции, взаимных влияний нейронов и их консолидации в популяциях. Осуществление медиаторами функции «локальных гормонов», которая состоит, видимо, в регуляции не только уровня функциональной готовности нейронов, предполагает первичное поступление этих веществ в межклеточную жидкость из соседних нервных клеток и их взаимодействие с несинаптическими рецепторами экзоплазматической мембраны нейронамишени. Предполагается возможность косвенного влияния медиатора — «локального гормона» через первичное изменение клеток невроглии.

Высказывается мнение, что соотношение медиаторной и немедиаторной (модулирующей и гормональной) функций может быть неодинаковым в разных отделах центральной нервной системы и что в ряде случаев медиаторная функция того или иного вещества может оказываться второстепенной или вообще отсутствовать (Коштоянц, 1963; Утевский, Бару, 1964; Woolley, Shaw, 1957a, b; Aprison, 1962; Brodie, Costa, 1962; Florey, 1963; Whittaker, 1963; Green, 1964; Salganicoff, de Robertis, 1965; и др.).

Известно, что циркулирующие в крови медиаторы способны проходить через гемато-энцефалический барьер, диффундировать в жидкую среду между нервными клетками, накапливаться в нейронах и их отростках и проникать в соответствующие синапсы. Тем самым они могут разделить судьбу передатчиков нервного возбуждения местного происхождения и выполнять медиаторные и немедиаторные (метаболические и адаптационно-трофические) функции. В сферу их влияния попадают, естественно, и нейросекреторные клетки ядер переднего гипоталамуса и нейроны мелкоклеточных ядер аденогипофизотропной зоны гипоталамуса. Они оказывают действие на эти клетки, по-видимому, таким же путем, как и на любые другие нейроны, т. е. через синапсы, посредством возбуждения внесинаптических рецепторов, путем проникновения внутрь клетки и через первичное воздействие на ее непосредственное клеточное окружение (рис. 56).

Следовательно, изменение концентрации того или иного медиатора в крови может отразиться одновременно на состоянии постсинаптической мембраны нейросекреторных и мелких клеток гипоталамуса, на электрической активности этих клеток в связи с влиянием медиатора на внесинаптические рецепторы, на их неспецифическом и специфическом обмене веществ в результате изменения интенсивности его проникно-

вення через эндоплазматическую мембрану, а также на взаимоотношениях между нейронами в их популяциях.

Совокупность этих эффектов, возможно, лежит в основе формирования целостной реакции гипоталамического нейрона, выражающейся в активации биосинтеза нейросекреторных продуктов, их транспортировки по аксону и выведения в кровь и черепномозговую жидкость. С внешней стороны такая реакция гипоталамической клетки мало отличается от реакции классического нейрона, в котором нервный стимул активирует биосинтез соответствующего медиатора, его транспорт по нервному волокну и выведение через пресинаптическую мембрану в синаптическую щель.

Высказанное здесь предположение о механизмах формирования реакции гипоталамической клетки на изменение концентрации медиаторов в крови касается индивидуального поведения этой клетки при изолированном ее взаимоотношении с раздражителем. Оно, понятно, не отвечает на вопрос о том, что лежит в основе разнообразия гипоталамических эффектов действия одного и того же медиатора и сходства в реакциях гипоталамуса на действие различных медиаторов.

По всей видимости, при решении этого вопроса оперирование категориями одного гипоталамического нейрона недостаточно, поскольку он контактирует с медиатором и отвечает на его действие не в одиночку. Об этом свидетельствует, во-первых, то, что гипоталамус связан с центральной нервной системой, а во-вторых, то, что количество разрозненных, в том числе гипоталамических, нейронов исчисляется десятками тысяч (Бузников, 1967).

Синаптические окончания на гипоталамических нейронах могут принадлежать аксонам соседних клеток нейросекреторных и мелкоклеточных ядер гипоталамуса, нервных клеток внегипоталамических ядер, расположенных в ближайших и отдаленных частях головного мозга, и, возможно, отдельных нейронов задних рогов серого вещества спинного мозга (рис. 1, 6, 11, 12, 54). Кроме того, гипоталамический, так же как и любой другой центральный, нейрон имеет тесные контакты с элементами невроглии. Понятно, что нервные клетки, контактирующие с конкретным гипоталамическим нейроном, также подвержены влиянию циркулирующих в крови медиаторов. Поэтому конечная реакция этого нейрона является результатом прямого и опосредованного действия на него измененной концентрации медиаторов в жидких средах организма.

Выше отмечалось, что в гипоталамусе обнаружены нейроны, односторонне чувствительные к ацетилхолину, норадреналину и серотонину (Salmoiraghi, Stefanis, 1965), т. е. обладающие полихимизмом. Высказываются также мнения, что на одной и той же нервной клетке могут располагаться два типа рецепторов, чувствительных к одному и тому же веществу (Salmoiraghi, 1966). Возможно, что влияние медиатора на рецепторы одного типа заканчивается возбуждением, а влияние на рецепторы другого типа — торможением деятельности нейрона. Кроме того, характер реакции нейрона на действие медиаторов зависит от исходных функциональных параметров его. Не исключено, что одно и то же пресинаптическое окончание может выделять антагонистические медиаторы (de Robertis, 1963; Egäncö, Härkönen, 1964; Richardson, 1964; Uchizono, 1964; и др.). Перечисленное позволяет думать, что окончательный ответ гипоталамической клетки складывается в зависимости от соотношения различных видов ее синаптических и внесинаптических

рецепторов, одновременно или последовательно включающихся в реакцию на прямое и опосредованное действие медиатора, а также в зависимости от других упомянутых выше факторов.

Несомненно, что и конкретная гипоталамическая клетка, и иннервирующие ее нейроны осуществляют свою функцию и реагируют на медиаторы не изолированно от всей популяции однородных клеток того или иного ядра гипоталамуса или другой части мозга, а при большем или меньшем участии прочих нейронов, входящих в состав этих ядер и испытывающих прямое или опосредованное влияние медиаторов. Такая коллективная реакция гипоталамических нейронов на изменение концентрации медиаторов в жидких средах организма оказывается возможной благодаря интенсивно развитым межнейронным аксо-дендритическим и аксо-соматическим синаптическим контактам, являющимся морфологической основой многочисленных и сложных интра- и экстрагипоталамических связей, тесного взаимодействия различных частей гипоталамуса и функционирования последнего как целостной системы.

Целостная реакция гипоталамуса, который структурно и функционально является гетерогенным образованием, формируется на основе синергических, антагонистических, реципрокных, потенцирующих, депонцирующих и субординационных отношений между его частями. Основным средством осуществления этих отношений является сложная система медиаторов. Следовательно, можно считать, что многозвеньевая система медиаторов, запущенная одним медиатором, реализуется другими трансмиттерами. Видимо, в любой реакции гипоталамуса полимедиаторный способ ее осуществления является основным.

Понятно, что система медиаторов в гипоталамусе привязана к определенной системе синапсов адренэргических, холинэргических, серотонинэргических и других нейронов. Высказывается мнение, что эти нейроны вырабатывают только соответствующие медиаторы, при помощи которых они осуществляют сложные интрагипоталамические связи, регулируют нейросекреторную функцию гомори-положительных клеток переднего гипоталамуса и особых клеток его кровянистой оболочки. Однако некоторые исследователи (Алешин, 1971, 1975; и др.) придерживаются взгляда, согласно которому образование нейросекреторных продуктов в упомянутых клетках происходит одновременно с выработкой соответствующих медиаторов. Можно полагать, что образование медиаторов в этих клетках является обязательным компонентом процесса биосинтеза нейросекрета и выведения его за пределы нейронов. Как уже отмечалось, гомори-положительные клетки переднего гипоталамуса являются не только нейросекреторными, но и холинэргическими, о чем свидетельствуют высокое содержание в них холинэстеразы и накопление в синаптических пузырьках ацетилхолина наряду с гранулами нейросекреторных веществ (Abrahams et al., 1957; Koelle, 1961; и др.). Можно полагать, что образование медиаторов в этих клетках свойственно адренэргическим нейронам медиобазального гипоталамуса (катехоламинами, рилизинг-факторами). Это предположение подтверждается тем, что в наружном слое медиальной эмпирии, где на капиллярах первичной портальной сети заканчиваются аксоны нейронов медиобазального гипоталамуса, терминали содержат гранулы с катехоламинами и, по-видимому, гранулы, включающие в себя рилизинг-факторы (Ishii, 1970; Gibbs, Scott, 1974; и др.). Приведенные данные принимают как доказательство того, что гипоталамус первоначально возникает в эволюции и начинает функционировать в онтогенезе как типичное нервное образование (как центр вегетативного отдела нервной системы), и лишь в ходе дальнейшего развития

часть его нейронов приобретает свойства нейросекреторных клеток, посредством которых в механизмы регуляторных влияний гипоталамуса включаются аденогипофиз и периферические эндокринные железы (Алёшин, 1976).

Таким образом, характер и направленность конечной реакции гипоталамуса на изменение концентрации того или иного медиатора в крови зависят от ряда факторов, которые определяются особенностями структуры и функции его отдельных нейронов, ядер и частей.

Рассматривая гипоталамус как основное звено в опосредованном действии измененной концентрации медиаторов нервного возбуждения в жидких средах организма на аденогипофиз и периферические железы внутренней секреции, следует иметь в виду, что эта его роль стала возможной благодаря стратегическому положению, которое он занимает в центральной нервной системе. Такое положение гипоталамуса обеспечивают двусторонние анатомические и функциональные его связи с коловым, средним мозгом и другими частями центральной нервной системы. Эти взаимоотношения, которые, судя по многочисленным данным, носят весьма тесный характер, позволяют считать, что реакция гипоталамических ядер на действие циркулирующих в крови медиаторов формируется с участием ретикулярной формации и ядер заднего мозга, мезэнцефалической ретикулярной формации, лимбической системы концевого мозга и его коры (рис. 1, 6, 11, 12). Рядом исследований установлено, что повреждение этих образований или их отдельных участков значительно изменяет реакцию гипоталамических ядер, гипофиза и зависимых от него периферических эндокринных органов на направленные сдвиги в содержании медиаторов в организме. Установлено, что и носительная кора головного мозга принимает участие в формировании реакции системы гипоталамус — аденогипофиз — периферические железы внутренней секреции на те или иные изменения обмена медиаторов.

Рефлекторное влияние медиаторов на гипоталамус. Прежде чем проникнуть в головной мозг и оказать свое действие на его структуру, прикасаются с многочисленными периферическими нервными окончаниями, которые рассеяны по всем тканям, в том числе по кровеносным сосудам. Многие из этих интероцепторов способны воспринимать изменения концентрации катехоламинов, серотонина, ацетилхолина, гинкающего в результате контакта медиаторов с хеморецепторами, поступает по афферентным нервным путям к гипоталамическим ядрам и, по-видимому, предвзряет непосредственное действие физиологически активных веществ на гипоталамические структуры, поскольку раздражения интероцепторов этими веществами начинается уже в местах их образования и выведения в кровь или межклеточную среду. Поскольку это рефлекторное действие предшествует непосредственному влиянию медиатора на гипоталамус, можно полагать, что оно играет значительную роль в формировании реакции гипоталамических структур и что характер этой реакции, так же как и ее интенсивность, зависит от соотношения непосредственного и рефлекторного влияний физиологически активных веществ (рис. 56, 58).

Некоторые авторы высказывают мнение, что для конечного действия некоторых физиологически активных веществ на систему гипоталамус — аденогипофиз — периферические эндокринные органы рефлекторные механизмы, включающиеся посредством раздражения периферических интероцепторов, имеют решающее, если не абсолютное значение,

тогда как прямому влиянию этих веществ на гипоталамические структуры отводится второстепенная роль. Называется несколько начальных позиций, исходя из которых исследователи сочли возможным прийти к подобному выводу.

Прежде всего было обращено внимание на разницу между временем проникновения некоторых катехоламинов через гемато-энцефалический барьер в гипоталамические ядра и временем повышения содержания в крови кринотропных гормонов аденогипофиза. Установлено, в частности, что через 2 мин после внутривенного введения кошкам ^3H -адреналина и ^3H -норадреналина радиоактивность тканей всех отделов мозга не была выше уровня радиоактивности плазмы и превышала ее только через 30 мин. При этом значительное увеличение радиоактивности было лишь в гипоталамусе, которое еще больше возрастало (на 70%) через 2 ч после введения меченых медиаторов. В ткани коры больших полушарий и среднего мозга через 2 ч радиоактивность была выше, чем в плазме, на 2%, а в мозжечке и базальных ганглиях — на 4%. Интересно, что в гипофизе радиоактивность повышалась по сравнению с плазмой уже через 2 мин, при этом больше в передней доле, чем в задней. Отсюда следует, что только в области гипофиза и гипоталамуса гемато-энцефалический барьер проходим для адреналина и норадреналина. Причем в области гипоталамуса их проникновение осуществляется медленнее, чем в области гипофиза (Weil-Malherbe et al., 1959; Weil-Malherbe, 1960). Вместе с тем содержание адренокортикотропного гормона в крови повышалось после начала действия чрезмерных раздражителей или после внутривенного введения адреналина через 1—2 мин (Farrell, McCann, 1952; Long, 1956; Vernikos-Danellis, Marks, 1962; Vernikos-Danellis, 1964).

В одной из работ, однако, получены иные данные о проникновении катехоламинов через гемато-энцефалический барьер (Закусов и др., 1972). В этой работе показано, что уже через 2 мин после внутривенного введения норадреналина кроликам и крысам-самцам его количество в гипоталамической области увеличивается в среднем на 40%, тогда как в коре мозга остается без изменений. Установлено, что внутривенно введенные ^3H -адреналин и ^3H -ДОФА также обнаруживаются в гипоталамусе уже через 2 мин после инъекций в значительных количествах. В коре мозга активность в это время была выражена в меньшей мере. Авторадиография показала, что ^3H -адреналин избирательно накапливался в нейронах гипоталамуса, а ^3H -ДОФА обнаруживался и в нейронах коры мозга. При этом тритиевая метка обнаруживалась и в цитоплазме, так и в ядрах нейронов, располагаясь в основном вдоль наружного и внутреннего краев ядерной мембраны. Авторы считают, что гемато-энцефалический барьер проницаем для катехоламинов не только в области гипоталамуса, но и в области коры больших полушарий.

Предположение о том, что медиаторы, выделяющиеся при стрессе в кровь из мозгового слоя надпочечников и из адренэргических и холинэргических синапсов, непосредственно участвуют в гипоталамической регуляции гипофизарно-надпочечникового комплекса, может быть поставлено под сомнение в связи с другой группой фактов.

Опустошение катехоламиновых депо резерпина, как локальное — в области срединного возвышения гипоталамуса (Smelik, 1967, a, b), так и диффузное — после парентерального введения резерпина (Cagg, Moog, 1968), не оказывало влияния на интенсивность реакции коры надпочечников в связи с чрезвычайными раздражениями организма. Введение крысам резерпина вместе с α -метил-тирозином (блокатором

тирозин-гидроксилазы, участвующей в синтезе катехоламинов), вызывавших при совместном действии эффективное выключение катехоламинов из участия в реакции гипоталамических нейронов на чрезмерные раздражения, не предотвращало повышения уровня кортикостерона в крови на введение формалина и иммобилизацию животных (Carr, Moog, 1968).

Пиридрол, обладающий выраженным центральным, но незначительным периферическим симпатомиметическим эффектом (Машковский, Ильюченко, 1961; Brown, Wegner, 1954; и др.) и снижающий содержание норадреналина в стволовой части мозга (Шаров, 1968), вызывал несистематически повышение уровня кортикостероидов в плазме крови морских свинок. В то же время фенамин, выраженно влияющий как на центральные, так и на периферические адренореактивные структуры (Шаров, 1968; Fleckenstein, Burn, 1953; и др.), а также нафтизин — адреномиметик преимущественно периферического действия — при подкожном введении морским свинкам вызывали резкое и из опыта в опыт повторяющееся повышение концентрации свободных 17-ОКС в крови животных (Науменко, 1971).

Роль периферических холинореактивных структур в стимуляции системы гипоталамус — аденогипофиз — периферические эндокринные органы доказывается фактами, полученными в опытах на собаках с денервированным или изолированным каротидным синусом. Введение никотина в изолированный каротидный синус стимулировало функцию коркового вещества надпочечников, в то время как денервация синуса предотвращала увеличение содержания кортикостероидов при таком воздействии никотином. Двусторонняя денервация каротидных синусов препятствовала повышению содержания 17-ОКС в плазме периферической крови на внутривенное введение собакам никотина (Рыженков, 1959а, б). Денервация каротидного синуса оказалась достаточной для того, чтобы ацетилхолин, вводимый в этот синус при непереязанной внутренней сонной артерии, не вызывал стимуляции адреноректорикотропной функции гипофиза (Поскаленко, 1965).

Следующая группа фактов, якобы подтверждающих предположение о ведущей роли периферических адрено- и холинореактивных структур в стимуляции системы гипоталамус — аденогипофиз — периферические железы внутренней секреции, приводится в работе Е. В. Науменко (1971). Автор приводит данные, свидетельствующие о том, что при гуморальной связи периферии с головным мозгом, при которых сохраняются ваюются, нафтизин, фенамин, а также галантамин (вещество, угнетающее холинэстеразу сыворотки крови и ацетилхолинэстеразу мозга) и прозерин (вещество, резко снижающее холинэстеразную активность и проникали гуморальным путем выше места перерезки и могли оказывать влияние на оставшиеся интактными после таких операционных вмешательств и функционально активные адрено- и холинореактивные структуры головного мозга.

Выводы, следующие из результатов этих опытов, противоречат описанному выше многочисленным фактам, которые свидетельствуют о существовании определенной корреляции между изменениями содержания норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина, ацетилхолина и других физиологически активных веществ в головном мозгу и реакцией внутренней секреции при чрезмерных воздействиях на организм. Они противоречат также фактам, согласно которым добавление медиаторов

в питательную среду, в которой инкубировалась ткань гипоталамуса, приводило к усилению продукции и отдачи рилизинг-факторов (Saffran et al., 1955; Itoh, 1957; Kambergi, McCann, 1959; и др.), и фактам, показывающим, что локальное введение в различные отделы гипоталамуса адреналина, норадреналина, эфедрина, карбохолина, карбомилхолина, ацетилхолина, эзерина, серотонина, атропина, гистамина и других веществ подобного действия так или иначе изменяет функциональное состояние коры надпочечников, щитовидной железы и гонад (Науменко, 1966, 1967, 1968, 1971; Науменко, Ильюченко, 1967; Маслова, 1973; Markee et al., 1948; Sawyer C., 1955; Harrison, 1961; Endröczi et al., 1963; Lissak, Endröczi, 1964; D. Krieger, H. Krieger, 1965; Meyerson, Sawyer C., 1968; Lippert, Waton, 1969; Smelik, 1970; и др.).

Отстаивая мнение о том, что сдвиги в функциональном состоянии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при изменении концентрации медиаторов в крови и головном мозгу являются результатом возбуждения периферических адрено- и холинореактивных структур, Е. В. Науменко (1971) считает, что отмеченное противоречие может быть снято благодаря полученным в его опытах следующим данным. Локальное введение норадреналина и карбохолина в задний гипоталамус и ростральные отделы среднего мозга, обычно вызывающее активацию гипофизарно-надпочечникового комплекса, на фоне мезэнцефалических сечений мозга не оказывает такого действия (рис. 59).

Из этих опытов следует, что для активирующего действия локально введенных в мозг норадреналина и карбохолина на указанную систему одного лишь их контакта с нейронами заднего гипоталамуса и рострального отдела среднего мозга недостаточно. Оказывается, что абсолютно необходимым условием для этого является сохранение нервно-проводниковых связей гипоталамуса и мезэнцефалической ретикулярной формации с нижележащими отделами мозга и периферией. А это значит, что действие норадреналина, карбохолина и других подобных веществ на центральные адрено- и холинорецепторы, имеющие отношение к регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, осуществляется только через периферические механизмы рефлекторно. Те же адрено- и холинорецепторы, на которые норадреналин и карбохолин действуют гуморальным путем, не имеют непосредственного отношения к активации этого комплекса.

Этим объясняется, почему подкожно введенные фенамин, галантамин и прозерин не оказывают активирующего влияния на систему гипофиз — кора надпочечника на фоне мезэнцефалических сечений головного мозга. После такой операции фенамин, галантамин и прозерин не могут реализовывать свое влияние не только рефлекторно, путем первичного возбуждения хемореактивных структур на периферии, но и опосредованно, через периферические механизмы, включающиеся вторично после первичного возбуждения этими агентами центральных адрено- и холинореактивных структур, расположенных выше места сечений головного мозга.

Однако вопрос о том, каково конкретное содержание этих периферических механизмов и каким образом реализуются они сами или их эффекты на уровне гипоталамуса, в работе Е. В. Науменко (1971) не находит четкого решения. Автор полагает, что непосредственное возбуждение центральных адрено- и холинореактивных структур при прямом контакте с ними норадреналина, карбохолина и других веществ передается на периферию по нисходящим путям и активирует периферические хемореактивные структуры, которые являются источником многочисленных афферентных импульсов. Последние, поступая в цент-

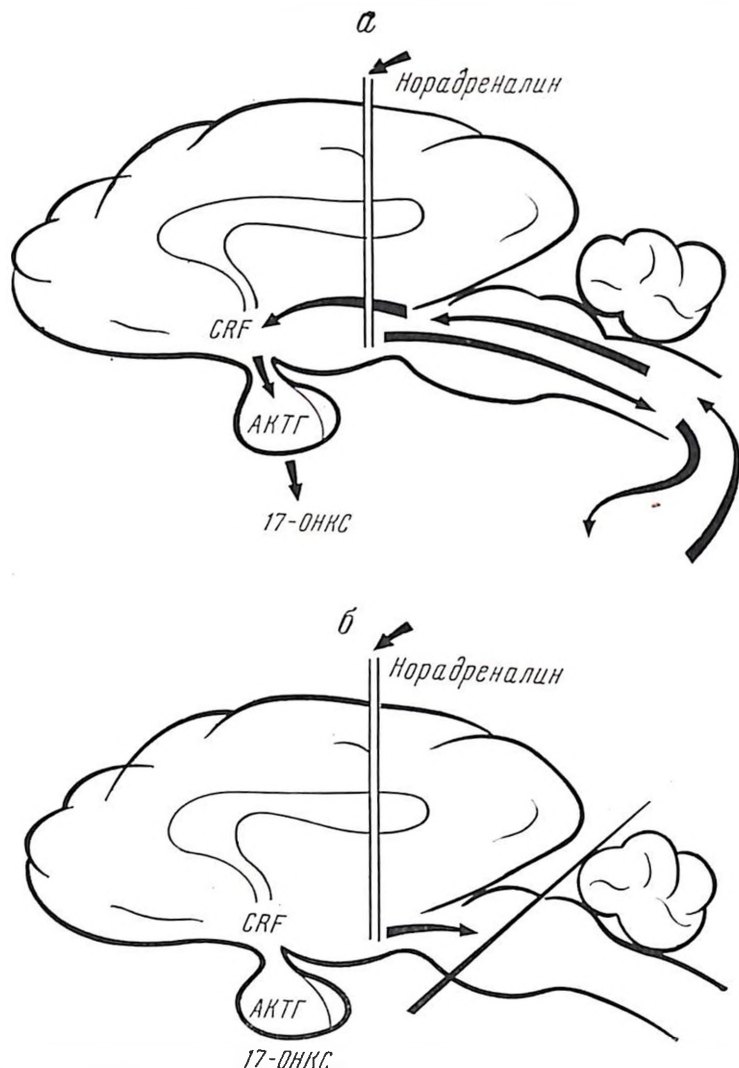


Рис. 59. Схема влияния локально введенного в мозг норадреналина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Активирующий эффект наблюдается только при сохранении нервных связей головного мозга с периферией (а). Поэтому стимуляция комплекса гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников отсутствует после сечения среднего мозга (б) (Науменко, 1971)

ральную нервную систему, вызывают стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса посредством иных, чем норадреналиновые, чем адрено- и холинореактивные, центральные хеморецепторные структуры. В качестве одного из таких веществ Е. В. Науменко (1971) называет серотонин, а одной из хемореактивных структур — серотонинорецепторные образования. По данным этого автора, только внутримозжечковым введением серотонина морским свинкам с мезэнцефалическими сечениями, т. е. в условиях полного перерыва нисходящих нервных путей, вызывает стимуляцию функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса.

Способность серотонина активировать гипоталамо-аденогипофизарно-надпочечниковый комплекс путем непосредственного влияния на серотонинорецепторные структуры гипоталамуса доказывается в опытах на крысах и с изолированным (деафферентированным) медиально-ба-

зальным гипоталамусом, включающим в себя ретрохиазмальную область, аркуатные ядра, нижнюю часть переднего перивентрикулярного ядра, медиальную часть вентромедиальных премамиллярных ядер (Маслова, 1974). Введение серотонина в боковой желудочек мозга таких животных стимулирует функцию системы гипофиз — кора надпочечников, в результате чего в периферической крови в такой же мере, как и у интактных животных (более чем в 3 раза), повышается содержание кортикостерона. Такой гипоталамический островок содержит резко пониженное количество серотонина. Однако он не теряет способности синтезировать серотонин из 5-окситриптофана и захватывать серотонин из III желудочка мозга, куда он может проникать из боковых желудочков. Это свидетельствует о непосредственном участии центральных серотонинореактивных структур в механизмах активации аденогипофизотропной зоны подбугорья, и в частности той ее части, которая имеет прямое отношение к регуляции адренокортикотропной функции.

Структуры, чувствительные к серотонину, после возбуждения которых усиливается гипофизарно-надпочечниковая активность, по мнению Е. В. Науменко (1971), локализируются по всей медиальной части гипоталамуса, от зрительного перекреста до мамиллярных тел, включая последние. Латеральные же отделы гипоталамической области не содержат серотонинореактивных структур, связанных с функцией гипофизарно-надпочечникового комплекса. Вместе с тем наряду с непосредственно центральными механизмами активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, предполагается существование периферических механизмов, которые включаются вторично после первичного возбуждения центральных серотонинореактивных структур.

Ощущая незавершенность своего представления, по которому из значительной группы изученных им физиологически активных веществ только серотонин способен непосредственно вызывать изменение активности аденогипофизотропной зоны гипоталамуса, Е. В. Науменко (1971) называет другие вещества, могущие принимать участие в активации функции этой системы. К ним, по его мнению, относятся дофамин, γ -аминомасляная кислота и простагландины.

Ряд авторов высказывают предположение, что эти вещества могут играть роль медиаторов в центральной нервной системе (Elliot, Jasper, 1959; de Robertis, Eidelberg, 1960; van Rossum, 1963; Bertler, Rosengren, 1966; King, Thomas, 1968; Horton, 1969; и др.). Это предположение находит все большее подтверждение и в отношении дофамина (Fuxe et al., 1967; 1969a, b; Smelik, 1967a, b; van Maanen, Smelik, 1968; и др.), и в отношении γ -аминомасляной кислоты (Сытинский, 1972; Goldring et al., 1958; Grundfest, 1959; Purpura, 1959; Benetato et al., 1963; Bradley, Wolstencroft, 1965; и др.), и, как это видно из приведенных выше данных, в отношении простагландинов. Может оказаться, что дофамин, γ -аминомасляная кислота и простагландины, так же как норадреналин и ацетилхолин, участвуют в регуляции гипофизарно-надпочечниковой системы только посредством упомянутых выше периферических механизмов. В таком случае речь должна идти о кризисе в изучении роли хемореактивных структур гипоталамуса в регуляции системы аденогипофиз — периферические эндокринные железы.

В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что для реакции системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники вовсе не обязательно наличие серотонина в гипоталамических серотонинэргических структурах. Показано, в частности, что крысы продолжали реагировать на стрессорные воздействия активацией функции гипофизарно-надпочечниковой системы после локального опустошения резерпи-

ном моноаминовых депо в срединном возвышении гипоталамуса (Smelik, 1967a, b). Введение крысам 4-хлорамфетамина или содержащее их на диете, бедной триптофаном, понижало содержание серотонина в мозгу соответственно на 74 и 63%, однако на этом фоне охлаждение и встряхивание животных вызывали такую же реакцию коры надпочечников, как и у контрольных животных (Dixit, Buckley, 1969). Введение морским свинкам *n*-хлорфенилаланина приводило к значительному опустошению серотонина мозга, однако ослабление реакции гипофизарно-надпочечниковой системы не было сильным, и введение животным формалина или нафтизина вызывало достаточно отчетливое повышение уровня кортикостероидов в крови (Науменко, 1971).

По-видимому, механизмы, посредством которых циркулирующие в крови медиаторы оказывают влияние на гипоталамические структуры, более сложные, чем их представляют себе некоторые авторы, и не могут быть сведены только к чисто нервнопроводниковым способам активации гипоталамуса. Иллюстрацией этого могут служить следующие эксперименты. У крыс с антеролатеральной деафферентацией гипоталамуса сильный звук, вибрация, хирургическая операция, т. е. те воздействия, которые сопровождаются значительными изменениями в обмене адреналина, норадреналина, ацетилхолина, серотонина, гистамина, γ -аминомасляной кислоты и других подобных веществ, не повышали концентрации кортикостерона в крови. Гистамин после частичной деафферентации гипоталамуса давал ослабленный эффект, а после полной — не вызывал его (Stark, 1972).

В то же время инсулин и эндотоксин, вызывая аналогичные изменения в обмене медиаторов, при полной и частичной деафферентации гипоталамуса приводили к такому же увеличению концентрации кортикостерона, как у интактных животных. На этом основании делается вывод, что действие одних стрессорных агентов передается на гипоталамус по нервным проводникам, а действие других — гуморальным путем. При этом оказывается, что пути активации гипоталамуса могут меняться с изменением интенсивности некоторых воздействий. У крыс с деафферентированным гипоталамусом при введении формальдегида в дозе 2,5 мг/100 г увеличения концентрации кортикостерона в крови не наблюдалось. При повышении дозы этого вещества до 25 мг/100 г возник четкий секреторный эффект, тогда как у интактных крыс обе дозы формальдегида вызывали одинаковое увеличение концентрации кортикостерона. После деафферентации гипоталамуса ответ на хирургическое воздействие наступал только через 2 ч, а у интактных крыс — через час, что свидетельствует о существовании двух фаз в действии некоторых стрессоров: быстрой нервной и медленной гуморальной. При введении 2,5 мг/100 г формальдегида крысам с деафферентированным гипоталамусом обе фазы отсутствовали (Stark, 1972).

Таким образом, вопросы, относящиеся к механизмам влияния измененного содержания медиаторов в жидких средах организма или в регулирующие деятельность аденогипофиза, еще ожидают своего решения. Вместе с тем остается несомненным, что наличие медиаторов в гипоталамических ядрах, местные сдвиги их концентрации в этих структурах под влиянием воздействий самых разнообразных факторов внутренней и внешней среды, изменение способности ткани гипоталамуса накапливать эти вещества из крови не может оставаться без последствий для функции нейросекреторных клеток и нейронов мелкоклеточных ядер.

Каждая клетка организма, в том числе и гипоталамическая, нуждается, по-видимому, даже при базовой активности в каком-то мини-

мальном поступлении к ней через синапсы, по межклеточным щелям и с кровью физиологически активных веществ типа медиаторов, которые в малых количествах поддерживают на оптимальном уровне метаболические процессы клетки и тем самым ее функциональную готовность. Таким адаптационно-трофическим влиянием обладают, возможно, все медиаторы нервного возбуждения. Вполне определенно это показано в отношении адреналина и норадреналина. Высказывается предположение, что таким влиянием обладает и ацетилхолин. Установлено, что серотонин способен восстанавливать функцию утомленных мышц (Громаковская, 1961, 1967; Талалаенко, 1968; Комиссаров, 1969).

Доказано, что адаптационно-трофическому влиянию адреналина и норадреналина поддаются клетки практически любой генетической генерации, в том числе нейроны крупно- и мелкоклеточных ядер гипоталамуса. Можно полагать, что адаптационно-трофическое (метаболическое) влияние медиаторов нервного возбуждения на гипоталамические нейроны, обладающие секреторной функцией, является наиболее простой и наиболее древней формой влияний, к которой по мере приобретения нейросекреторной клеткой свойств классического нейрона и усложнения ее отношений с окружающими нейронами, обладающими только нервнопроводниковыми свойствами, присоединяются трансинаптические медиаторные влияния, запускающие и регулирующие ее специфическую функцию.

Эндокринные клетки аденогипофиза, коры надпочечников, щитовидной, паращитовидных, половых желез и β -клетки островков Лангерганса резко отличаются по своим морфофункциональным параметрам от нейронов крупноклеточных ядер гипоталамуса и его аденогипофизотропной зоны. Они не обладают нервнопроводниковыми свойствами, в своей специфической функции мало зависят от соседства других подобных клеток и, как показали исследования последних лет, в значительной своей части не имеют прямых или совершенных контактов с окончаниями нервных волокон, которые проникают в эндокринные железы. Все это, и прежде всего последняя особенность, может явиться причиной того, что конечный эффект взаимоотношения с медиатором любой эндокринной клетки, какой бы гормон она ни синтезировала, ограничивается стандартными метаболическими изменениями, создающими условия для осуществления специфического метаболизма. Иллюстрацией этого и является приведенный выше обширный материал об эффектах влияния медиаторов на аденогипофиз и зависимые от него периферические железы внутренней секреции. Все описанные реакции эндокринных органов на эти вещества можно было характеризовать как адаптационно-трофические, создающие новый уровень чувствительности паренхиматозных клеток этих органов к кринотропным гормонам гипофиза, гипоталамическим рилизинг-факторам и другим специфическим гуморальным стимуляторам. Именно поэтому все попытки найти безусловные доказательства того, что медиаторы могут непосредственно сами по себе вызывать специфическую реакцию той или иной эндокринной железы, пока что не привели к удовлетворительным результатам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, когда центральными объектами нейрофизиологии все в большей степени становятся память, речь и другие проявления интегральной деятельности мозга, а также молекулярные механизмы функционирования центральной нервной системы, вопрос о функции нервов эндокринных органов и о механизмах ее осуществления может показаться несущественным. Однако такая оценка значимости вопроса является ошибочной. Свидетельством этого служит вся история изучения роли собственных нервов желез внутренней секреции в механизмах регуляции структуры и функции последних, которая, как следует из приведенных в книге данных, представляет собой длинный, но далеко не завершенный путь, устланый не только законченными решениями и обоснованными выводами, но и противоречивыми данными, взаимноисключающими точками зрения, а также рядом поставленных, но нерешенных вопросов. Этот путь характеризуется также непрерывным совершенствованием структуры эксперимента и методических приемов, что подчас приводило к смене обобщающих концепций в рассматриваемой области нейроэндокринологии.

Одна из причин столь витиеватой истории вопроса состоит в том, что изучение функции нервов эндокринных образований всегда приходилось проводить не изолированно, а с одновременным анализом результатов и механизмов действия гуморальных факторов регуляции, поскольку из общей реакции желез внутренней секреции на регулирующие стимулы трудно выделить такие эффекты, которые являлись бы следствием только нервнопроводниковых влияний и не были бы связаны с действием специфических гуморальных раздражителей. Сложность решения вопроса связана и с тем, что роль эфферентных и афферентных нервов, а также медиаторов нервного возбуждения в поддержании структурной организации и функциональной активности эндокринных желез вообще невозможно устанавливать без параллельного изучения центральных и периферических образований, составляющих анатомическую основу механизмов опосредованного влияния нервнопроводниковой эфферентации и афферентации и медиаторов на функцию и морфогенез этих желез. Вскоре стало ясно, что изучение функции нервов эндокринных органов тесно связано с вопросами о значении гортельности этих органов для осуществления высшей и низшей нервной деятельности, об афферентных и эфферентных связях гипоталамуса и механизмах функционирования его как целостной системы, а также с вопросами о механизмах передачи нервного стимула к секреторной клетке и о рецепции этой клеткой медиаторов нервного возбуждения и специфических гуморальных раздражителей.

Сопоставление данных последнего времени с результатами экспериментов раннего периода позволило существенно уточнить наши знания в такой, казалось бы, хорошо изученной области, как иннервация

эндокринных образований, а также представления о роли собственных нервов желез и медиаторов нервного возбуждения в механизмах регуляции эндокринных функций.

Результаты проведенных в последние годы гистологических, гистохимических, автордиографических и электронно-микроскопических исследований подтвердили выводы работ прежних лет о том, что большинство желез внутренней секреции иннервируется нервными волокнами трех видов: симпатическими, парасимпатическими и чувствительными. Результаты этих исследований позволяют также предполагать, что в аденогипофизе отсутствуют парасимпатические, а в нейрогипофизе и эпифизе — парасимпатические и чувствительные нервные волокна периферического происхождения. Наряду с этим сообщается, что в эндокринных органах (за исключением яичников взрослых животных) симпатические волокна принадлежат в основном кровеносным сосудам крупного и среднего калибра и что синаптические контакты эфферентных нервных волокон с паренхиматозными клетками желез (там, где их обнаруживают) представлены, вероятно, несовершенными структурами. Высказывается точка зрения, что передача нервных стимулов на эндокринные клетки осуществляется не аксессуарным способом, а путем поступления к ним медиаторов нервного возбуждения по межклеточным щелям. Такой примитивный способ передачи возбуждения — это, пожалуй, первый повод для того, чтобы сомневаться в том, что эфферентные нервы желез сами по себе способны оказывать прямое влияние на строго специфические метаболические циклы гормонопоза.

Принципиально важными являются исследования, посвященные поиску непосредственных контактов периферических симпатических и парасимпатических волокон с телами, отростками и терминалями гипоталамических нейронов. Однако бесспорных доказательств того, что такие контакты существуют, пока не представлено. Обнаруженные на нейросекреторных клетках передних ядер гипоталамуса адренэргические и холинэргические синаптические окончания могут принадлежать отросткам центральных нейронов. Не доказано проникновение симпатических волокон в подбугорье с кровеносными сосудами. Из этого может следовать, что перенос периферических симпатических стимулов к передним ядрам гипоталамуса и к его аденогипофизотропной зоне осуществляется при помощи цепи из нескольких нейронов, расположенных, по видимому, в ретикулярной формации и мелкоклеточных гипоталамических ядрах. О нервнопроводниковом способе передачи симпатических стимулов к гипоталамусу свидетельствуют асимметричные изменения структуры и функции нейросекреторных клеток передних гипоталамических ядер при одностороннем раздражении или экстирпации верхних шейных симпатических узлов.

Считается установленным, что чрезвычайные раздражения организма, изменяя структуру и функцию эндокринных органов, одновременно вызывают дегенеративные и репаративные сдвиги в их интраорганных нервных аппаратах; что различные воздействия, прилагаемые к эфферентным нервам желез внутренней секреции в условиях целостного организма, отражаются в той или иной мере на структурной организации и функциональной активности этих желез; что на фоне угнетения тиреотропной функции аденогипофиза в результате инъекций тироксина стимуляция симпатического нерва щитовидной железы может вызвать усиление ее секреторной активности; что прораствание нервов в трансплантат железы внутренней секреции способствует ее приживлению и восстановлению функции и что добавление к культуре эндокринной ткани норадреналина или ацетилхолина может возобновлять или усили-

вать выход в инкубационную среду промежуточных или конечных продуктов гормонопоза.

Перечисленное как будто бы свидетельствует о том, что эфферентные нервы эндокринных органов обладают секреторной функцией. Однако, как следует из проведенного в третьей части книги анализа, каждый из этих фактов и все они вместе взятые по разным причинам не могут быть приняты в качестве безупречных доказательств этого заключения. Для того чтобы оно нашло признание, необходимы данные о том, что происходящие в физиологических пределах изменения импульсации в эфферентных нервах желез одинаково успешно могут вызвать однозначные сдвиги в биосинтезе гормонов в отсутствие специфических гуморальных раздражителей. Однако такие данные не представлены. Наряду с этим известно, что никакими воздействиями на нервную систему, и в частности на собственные нервы щитовидной железы, надпочечников и гонад, не удается предотвратить развивающиеся после гипофизэктомии гипотрофию этих желез и резкое ослабление их функции. Подсадка же аденогипофиза или введение в организм его кринотропных гормонов приводят при интактной иннервации упомянутых эндокринных органов к восстановлению их структуры и функции. Тропные гормоны нижнего мозгового придатка в небольших концентрациях значительно и постоянно усиливают соответствующие функции эксплантатов надпочечников, щитовидной железы и гонад, тогда как норадреналин и ацетилхолин даже в количествах, во много раз превышающих физиологические концентрации, далеко не во всех случаях вызывают такой эффект или их действие приводит к изменению лишь отдельных циклов гормонопоза. В общем, можно считать, что в настоящее время достаточно бесспорных доказательств того, что собственные нервы желез обладают секреторной функцией, не существует.

В связи с результатами гистологических и гистохимических исследований высказывается мнение, что концевые аппараты вегетативных нервных волокон располагаются в адвентиции и мышечном слое стенок кровеносных сосудов эндокринных органов и между клетками их паренхимы и стромы. Имеются основания считать, что эти аппараты представлены недифференцированными структурами, которые не способны создавать строго направленный и концентрированный перенос медиатора от мембраны нервного окончания к мембране эндокринной клетки, как в классическом синапсе. В таких условиях повышается вероятность «разбавления» медиатора в межклеточной жидкости и диффузного его действия на секреторную клетку. Освобождающиеся в эфферентных нервных окончаниях кровеносных сосудов медиаторы реализуются в первую очередь, по-видимому, гладкомышечными сократительными элементами сосудов, а потом уже паренхиматозными клетками. Это означает, что при выяснении механизмов нервнопроводниковой регуляции функции и структуры желез необходимо учитывать сосудистый компонент влияния эфферентных нервов.

Ранее неоднократно высказывалось мнение о том, что нервы эндокринных желез выполняют главным образом сосудодвигательную функцию. При этом предполагалось, что кровеносные сосуды (их тонус и скорость кровотока) являются основным рычагом, посредством которого эфферентные нервы оказывают влияние на гормонопоз. Однако это предположение не нашло достаточно убедительного подтверждения, и остается неясным вопрос о том, при помощи каких механизмов скорость кровотока могла бы влиять на специфические циклы биосинтеза гормонов. Кроме того, считается очевидным, что изменение в пределах нормы количества приносимых с кровью энергетических продуктов или веществ, служащих исходным материалом для биосинтеза гормонов,

не является тем фактором, который сам по себе может ослабить или усилить гормонопозе при понижении или повышении скорости кровотока. Этот фактор может проявить себя, по-видимому, только при одновременном изменении концентрации в крови специфического гуморального стимулятора. Высказывается мнение, что в тех случаях, когда при физиологических изменениях скорости кровотока в эндокринных железах сдвиги в гормонопозе возникали, они могли быть связаны с увеличением или уменьшением количества притекающих с кровью гуморальных раздражителей. Однако это мнение пока остается не подтвержденным. Вазомоторные нервы, изменяя скорость кровотока и проницаемость капилляров, способны усилить или ослабить выделение в кровь уже готовых гормональных продуктов, и только в этом смысле они могут быть названы секреторными. Такой эффект нередко ошибочно классифицировали как результат прямого влияния вегетативных нервов на биосинтез гормонов.

Перечисленное вовсе не означает, что сосудодвигательные нервы желез внутренней секреции не принимают участия в регуляции биосинтеза гормонов. В физиологических условиях зависимость эндокринной функции от скорости кровотока по разным причинам может не проявляться, однако она обнаруживается при первичном изолированном ослаблении местного кровообращения, выходящем за пределы обычных колебаний. В этом случае биосинтез гормонов ослабляется, что связывается с понижением чувствительности желез к специфическим стимуляторам, развивающимся в результате частичной гибели одних и дистрофии других эндокринных клеток. В связи с результатами таких исследований можно считать, что сосудодвигательные нервы желез внутренней секреции могут привести к сдвигам в гормонопозе только в том случае, если их влияние окажется достаточным для того, чтобы вызвать посредством изменения кровоснабжения нарушение трофики желез и их чувствительности к специфическим гуморальным стимуляторам.

Данные о том, что медиаторы симпатических и, возможно, парасимпатических окончаний кровеносных сосудов могут частично выделяться в межклеточную жидкость и оказывать прямое влияние на паренхиматозные клетки, позволяют по-новому объяснить функцию сосудодвигательных нервов желез внутренней секреции. Можно считать, что те же самые нервные стимулы, которые вызывают изменение скорости кровотока, и следовательно интенсивности поступления к железам энергетического и пластического материала, а также отведения от них конечных и промежуточных продуктов обмена веществ, одновременно определяют при помощи прямого действия медиаторов на эндокринную клетку уровень усвоения этой клеткой питательных веществ и выделения из нее продуктов жизнедеятельности. В этом заключается механизм адаптационно-трофического влияния сосудодвигательных нервов на эндокринную клетку, т. е. подготовки этой клетки к выполнению ею основной функции. Такое же адаптационно-трофическое влияние оказывают на паренхиматозные элементы желез внутренней секреции вегетативные нервные волокна, заканчивающиеся в железах различными периделлюлярными и «свободными» терминалями.

Таким образом, в настоящее время в большей степени обоснован тот взгляд, согласно которому эфферентные нервы оказывают влияние на секреторную функцию желез внутренней секреции косвенным путем через первичное изменение трофического состояния эндокринных клеток и уровня их чувствительности к специфическим гуморальным раздражителям (рилизинг-факторам гипоталамуса, кринотропным гормонам гипофиза, кортикостероидам, глюкозе и кальцию крови). В соответствии с этим взглядом, который разделяется большинством исследовате-

ция на специфические стимуляторы, видимо, не только усиливается или ослабевает, но и претерпевает качественные изменения. Следует отметить, что вегетативная (в частности, симпатическая) денервация многих эндокринных органов и тканей, в регуляции структуры и функции которых гуморальные факторы играют второстепенную роль, не приводит к столь выраженным дистрофическим изменениям, которые наблюдаются в железах внутренней секреции при их десимпатизации. Незначительные последствия десимпатизации в первом случае объясняют или тем, что она никогда не бывает полной, или тем, что дефицит симпатических влияний восполняется так называемым жидким симпатикусом. В таком случае вывод о том, что изменения в эндокринных железах при нарушении их иннервации в большей степени связаны с изменением реакции на специфические стимуляторы, по-видимому, отражает действительность. Материальной основой подобного нарушения реактивности желез при хроническом избытке или недостатке нервнотрофических влияний являются: изменение в поступлении к железам с кровью энергетического и пластического материала, сдвиги в неспецифическом метаболизме, поломки системы доставки, рецепции и переноса специфического гуморального стимула, повреждение ферментов обмена веществ и других биохимических систем, определяющих гормонопоэз и морфогенез.

В связи с изложенным выше, можно полагать, что нет необходимости в поисках доказательств непосредственного влияния эфферентных нервов на специфические циклы гормонопоэза и усилия должны быть направлены на более глубокое изучение интимных взаимоотношений между нервными и гуморальными факторами при их одновременном или последовательном влиянии на железы внутренней секреции. В такой же мере это относится и к прямому влиянию на гормонопоэз циркулирующих в крови медиаторов нервного возбуждения.

Ранее считалось, что из всех известных клеток, способных к эндокринии, только хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников обладают свойством прямо преобразовывать нервные (симпатические) стимулы в гуморальную активность. В настоящее время утверждается, что мозговой слой надпочечников не является в этом отношении уникальным эндокринным органом. Кроме него можно назвать по крайней мере три подобные тканевые структуры. К ним относятся гипоталамо-нейрогипофизарная система, нейроны которой выделяют в ответ на прямую нервную стимуляцию вазопрессин и окситоцин, а также аденогипофизотропная зона гипоталамуса, обладающая способностью изменять интенсивность секреции рилизинг-факторов при усилении или ослаблении прямых нервных влияний на ее нейроны со стороны других отделов мозга.

Поскольку до сих пор не обнаружено вещество, которое можно было бы идентифицировать как специфический стимулятор функции эпифиза, высказывается мнение, что функциональная активность этой железы также регулируется при помощи нервных, а не гуморальных механизмов. Несовершенство, а у некоторых видов животных отсутствие непосредственных нервных связей эпифиза с мозгом позволяет считать, что регулирующие стимулы для эпифизарных клеток поступают к ним по периферическим симпатическим нервам. В связи с перечисленным все упомянутые тканевые образования можно рассматривать как особый тип нейроэндокринных структур, паренхиматозные клетки которых в процессе эволюции приобрели способность превращать поступающие к ним сигналы нервного типа в гормональные сигналы.

Как ни значительны успехи в изучении функции эфферентных нервов желез внутренней секреции и механизмов ее осуществления, мно-

ных клеток. Содержание этих веществ существенно повышается при физиологических нагрузках и чрезвычайных воздействиях на организм. Одновременно происходит изменение функциональной активности всех желез внутренней секреции, а также крупноклеточных ядер и аденогипофизотропной зоны гипоталамуса.

Подробный анализ имеющихся данных приводит к выводу, что циркулирующие в жидких средах организма медиаторы нервного возбуждения являются важным фактором поддержания гомеостаза внутри эндокринной системы и ее взаимоотношений с нервной системой. Вместе с тем оказалось, что в проводившихся в этом направлении исследованиях было поставлено вопросов больше, чем их решено, и, как будто бы, частная задача превратилась в значительной мере в самостоятельную проблему, в решении которой заняты сейчас многие ученые, хотя в недалеком прошлом медиаторы крови рассматривались как вещества, случайно попадающие в кровеносное русло, или как «отбросы», не имеющие никакого значения для организма.

Выделение вопросов, относящихся к физиологии медиаторов крови, в самостоятельную проблему связано с тем, что поведение этих веществ за пределами синапсов имеет свои особенности. Главная из них заключается в том, что действие медиаторов в таких условиях отличается диффузностью. Это создает в свою очередь иллюзию его независимости от нервнопроводниковых влияний. Возможно, поэтому во многих исследованиях изучение эффектов и механизмов внесинаптического действия медиаторов на эндокринные функции являлось самоцелью. В ряде случаев это оправданно. Тем не менее результаты таких исследований могут оказаться полезными при решении вопроса о механизмах участия эфферентных и афферентных нервов желез внутренней секреции в регуляции гормонопоза и морфогенеза этих желез.

Основанием для такого утверждения служит, во-первых, тот факт, что циркулирующие в жидких средах организма медиаторы, контактируя с клетками различных органов и тканей, вызывают эффекты, подобные эффектам влияния соответствующих нервных волокон, и, во-вторых, то, что эти вещества, превращаясь в дистантные раздражители, выступают как средства включения структур, дополняющих и, следовательно, опосредующих эфферентные и афферентные нервнопроводниковые влияния. Для некоторых эндокринных желез такой опосредующей структурой является аденогипофизотропная зона гипоталамуса, через которую открываются каналы окольной связи эфферентных и афферентных нервов с соответствующими железами благодаря наличию в этой зоне специфических рецепторов, воспринимающих прямое действие медиаторов. Следовательно, теоретически в распоряжении нервов гипофизозависимых эндокринных органов находится не один, как считалось раньше, а два механизма влияния на структуру и функцию этих органов при помощи медиаторов нервного возбуждения: транс- и парасинаптический. Более существенным могло бы быть опосредованное через гипоталамус, а не прямое влияние медиаторов, если бы количество этих веществ, освобождающихся в терминалях нервных волокон той или иной железы, оказывалось бы достаточным для того, чтобы изменить их концентрацию в крови.

Несмотря на то что предположение о прямом участии медиаторов нервного возбуждения в регуляции специфического метаболизма в железах внутренней секреции высказано давно, оно до сих пор не нашло безупречного экспериментального подтверждения. Решение этого вопроса в эксперименте на целостном организме осложняется тем, что попадающие в кровь медиаторы приобретают множество точек приложения своего действия. Это обуславливает одновременное возникновение эф-

фетов со стороны различных тканей, органов и систем, в том числе и гипоталамических структур, регулирующих функцию аденогипофиза и через него функции других популяций эндокринных клеток. Понятно, что в таких случаях эффекты со стороны желез внутренней секреции на изменение концентрации медиаторов в жидких средах организма должны рассматриваться как результат не только прямого, но и опосредованного влияния этих веществ на эндокринные органы. При чем выделить из такой обобщенной реакции изменения, обусловленные прямым действием медиаторов, не представляется возможным, поскольку они маскируются более интенсивными и, может быть, противоположными по знаку эффектами опосредованного через гипоталамус и гипофиз влияния этих же веществ на те же железы.

Для того чтобы определить удельный вес непосредственного действия медиаторов на эндокринные органы в механизмах регуляции структуры и функции последних, необходима была такая схема эксперимента, в которой исключались бы все пути влияния этих веществ, кроме прямых. Это достигалось в опытах с эксплантацией, имплантацией и сосудистой изоляцией желез внутренней секреции. Эксперименты такого рода предприняты многими исследователями, однако из результатов этих работ следует пока что единственный, не вызывающий сомнений вывод: медиаторы в физиологических концентрациях при прямом контакте с железами способны изменять только неспецифический метаболизм в эндокринной клетке и тем самым подготавливать ее к последующему восприятию действия специфического раздражителя.

В связи с изложенным большинство авторов считают, что в условиях целостного организма прямое действие медиаторов на аденогипофиз, кору надпочечников, щитовидную и половые железы приводит лишь к трофическим сдвигам, являющимся материальным субстратом измененной чувствительности этих желез к секреторным продуктам гипоталамуса или кринотропным гормонам гипофиза. Безупречных же доказательств влияния медиаторов в физиологических концентрациях на комозгового слоя надпочечников не представлено. Даже секреция ацетилхолина с током крови, хотя тот же ацетилхолин, выделяющийся в синапсах преганглионарных волокон чревных нервов, вызывает усиление секреции хромоаффинными клетками адреналина и норадреналина. Считается, что ацетилхолин крови действует на мозговой слой надпочечников через гипоталамус, о чем свидетельствуют результаты опытов с деадреналина под влиянием ацетилхолина (Васильева, 1961, 1964; Butterworth, Mann, 1957).

Гипоталамические структуры безотказно реагируют на изменения концентрации медиаторов в крови. Многочисленными исследованиями *in vivo* и *in vitro* показано, что эта реакция возникает и при непосредственном действии медиаторов на гипоталамические нейроны, что отличает последние от эндокринных клеток аденогипофиза, коры надпочечников, щитовидной железы, гонад и других желез. Существенный вывод этих исследований сводится к тому, что один и тот же медиатор может изменять биосинтез самых различных по своим химическим и физиологическим свойствам высокоспецифических секреторных продуктов гипоталамуса, а различные медиаторы — биосинтез одного и того же секреторного продукта.

Судя по данным, представленным за последние два десятилетия, полиморфность реакции гипоталамуса на действие одного и того же медиатора и сходство реакций на действие различных медиаторов, а также его способность отвечать на прямые контакты с этими ве-

ществами вряд ли обуславливаются только тем, что гипоталамические секреторные клетки насыщены многообразными рецепторами, воспринимающими влияние медиаторов, и обладают свойством преобразовывать первый стимул в гуморальную активность.

Способность гипоталамической области реагировать упомянутым выше образом на изменение концентрации медиаторов в организме определяется, по-видимому, не свойствами отдельных нейронов ее специализированных образований и не простой суммой свойств элементов, составляющих эти образования, а функционированием гипоталамуса как единого целого, т. е. как высокоорганизованной системы, которая проявляет себя таковой только тогда, когда в деятельности каждой ее клетки или ядра отражается их реакция не только на непосредственно поступающий к ним стимул, но и на стимулы, предварительно трансформированные в остальных клетках или ядрах. Существенное значение для функционирования гипоталамуса как целостной системы имеет взаимообусловленность его морфофункциональной гетерогенности и интегральной деятельности. Гетерогенность гипоталамуса составляет структурную основу этой деятельности, которая в свою очередь в значительной мере определяет специфику реакций, на которые способно каждое из очерченных в морфофункциональном отношении гипоталамических образований. Благодаря тому, что функция отдельных структур гипоталамуса или их элементов оказывается одновременно частью функции остальных структур или их элементов, гипоталамическая область приобрела способность дифференцированно реагировать отдельными своими специализированными образованиями на действие одного и того же медиатора и однотипно отвечать на контакты с различными медиаторами.

К факторам, могущим обусловить характер и интенсивность реакции гипоталамических структур на действие медиаторов, может быть отнесено количество включающихся в процесс аксо-дендритических и аксо-соматических синаптических контактов реагирующих нейронов с соседними клетками, с клетками других ядер гипоталамуса, ядер внегипоталамических отделов головного мозга и серого вещества спинного мозга, на которые циркулирующие в крови передатчики нервного возбуждения могут одновременно оказывать свое влияние. К этим факторам может быть отнесено также соотношение опосредованного и непосредственного действия медиаторов на те же нейроны. Большое значение для механизмов формирования интегрального ответа гипоталамуса на изменение концентрации медиаторов в организме имеет та его особенность, в соответствии с которой начальные, промежуточные и конечные звенья внутригипоталамической реакции включают различные медиаторы. Возможно, что такой полимедиаторный механизм используется в процессе осуществления своей деятельности и отдельные специфические структуры гипоталамуса и их нейроны. Понятно, что перечисленным не исчерпываются все центрально-нервные механизмы формирования конечной гипоталамической реакции на изменения концентрации медиаторов в жидких средах организма. Здесь уместно отметить, что популяции классических эндокринных клеток не обладают упомянутыми особенностями. Имеющихся же в их распоряжении приспособлений недостаточно для того, чтобы они могли отвечать специфической реакцией на прямое действие медиаторов. В ряде работ сообщается и об адаптационно-трофическом влиянии медиаторов на гипоталамус.

В настоящее время проявляется повышенный интерес к вопросу о значении для жизнедеятельности клеток «метаболического» действия медиаторов, проникающих в клетки из окружающей среды или синте-

зируемых ими в процессе собственного метаболизма. В этом случае медиаторы проявляют себя как эндогенные регуляторы внутриклеточного обмена и транспорта самых различных веществ и тем самым как «модуляторы» функции клеток. Особенно разнообразны эффекты такого влияния в нервных клетках. По отношению к классическим эндокринным клеткам «модулирующая» функция медиаторов почти не изучена. Возможно, что их медиаторная функция для этих клеток окажется второстепенной, а немедиаторная — основной.

Прежде чем проникнуть в головной мозг и оказать свое действие на его структуры, в том числе и на гипоталамус, циркулирующие в крови медиаторы соприкасаются с многочисленными периферическими нервными окончаниями, рассеянными по всему организму и способными воспринимать изменения концентрации биогенных аминов, ацетилхолина и других физиологически активных веществ. Возникающее таким образом в хеморецепторах возбуждение поступает по афферентным нервам в гипоталамические ядра и, по-видимому, опережает непосредственное влияние на них медиаторов, поскольку рефлекторное действие последних может проявиться уже в местах их образования и выведения в кровь и межклеточную жидкость.

Высказывается мнение, что для формирования конечного эффекта действия некоторых медиаторов (катехоламинов) на систему гипоталамус — аденогипофиз — периферические эндокринные железы (кору надпочечников) рефлекторные механизмы имеют решающее, если не абсолютное значение, тогда как прямое влияние медиаторов на гипоталамические структуры играет в этом процессе второстепенную роль. Только серотонину приписывается роль вещества, способного непосредственно вызывать специфические изменения в аденогипофизотропной зоне гипоталамуса. В качестве основного аргумента в пользу такого мнения приводится тот факт, что катехоламины медленно проникают через гемато-энцефалический барьер и что эндокринная реакция на изменение их концентрации в крови наступает раньше, чем они успевают преодолеть этот барьер. Однако этот аргумент теряет, по-видимому, силу в тех случаях, когда обсуждается значение для реакции системы гипоталамус — аденогипофиз — периферические железы внутренней секреции местных изменений обмена катехоламинов в гипоталамических ядрах. Кроме того, в последние годы появились данные, свидетельствующие о более быстром прохождении катехоламинов через гемато-энцефалический барьер, чем отмечалось в ранних работах.

На рис. 58 представлена общая схема регуляции структуры и функции эндокринных образований. Из этого рисунка видно, что собственные нервы желез внутренней секреции и циркулирующие в жидких средах организма медиаторы представляют собой лишь отдельные звенья сложного регуляторного механизма, многочисленные части которого несут определенную специфическую нагрузку, находятся в жесткой зависимости друг от друга и в обычных условиях взаимозаменяемы. Для того чтобы составить полное представление об удельном весе этих частей в регуляции эндокринной функции, необходимо одновременное тестирование каждой из них в процессе осуществления регуляторного акта, а также тщательное изучение внутренних закономерностей их функционирования и взаимосвязей между ними. Из этого следует, что, казалось бы, простой вопрос о взаимоотношениях между железой внутренней секреции, ее нервами и медиаторами превращается в проблему, решение которой предусматривает изучение функции и структуры широкого круга тканевых образований, а также механизмов, при помощи которых они объединяются в целостную систему с круговой зависимостью ее элементов.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамцеу Н. И. 1969. Бюл. эксперим. биол. и мед., 67, 63.
- Авакян О. М. 1973. Фармакологическая регуляция высвобождения и захвата норадреналина. Ереван, Изд-во АН Арм. ССР.
- Аверьянов П. П. 1926. Медико-биол. ж., 3, 24.
- Агамирова Р. М. 1973. Механизмы регуляции обмена веществ. Баку. Труды Азерб. мед. ин-та, т. 12, с. 34.
- Агарков Г. Б. 1963. Материалы к иннервации надпочечных желез. Докт. дис. Киев.
- Агарков Г. Б. 1964. Нервный аппарат надпочечных желез. М., «Медицина».
- Агарков Г. Б. 1972. Тезисы докладов Всесоюзного съезда эндокринологов. М., «Медицина», с. 54.
- Агарков Г. Б., Носов А. Т. 1962. В кн.: Вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, с. 9.
- Агарков Г. Б., Носов А. Т. 1963. В кн.: Кортико-висцеральные взаимоотношения и гормональная регуляция. Харьков, с. 7.
- Агарков Г. Б., Сапин М. Р. 1962. Архив патологии, 24, 12, 61.
- Агеев А. К. 1973. Гистопатология вилочковой железы человека. Л., «Медицина».
- Адалович Н. А. 1958. Бюл. эксперим. биол. и мед., 46, 10, 8.
- Адо А. Д. 1957. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1, 2, 12.
- Адо А. Д., Смирнов В. Н. 1943. Бюл. эксперим. биол. и мед., 16, 1—2 (7—8), 38.
- Ажипа Я. И. 1961. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 5, 3, 77.
- Ажипа Я. И. 1964. Материалы 4-й Всесоюзной конференции патофизиологов, т. 2. Тбилиси, с. 117.
- Ажипа Я. И. 1966. В кн.: Действие нейротропных средств на трофические процессы и тканевой обмен. Л., с. 4.
- Ажипа Я. И. 1967. Труды 1-й Всесоюзной конференции ЦНИЛ медицинских вузов СССР, т. 1. М., с. 59.
- Ажипа Я. И. 1970. Нейрогуморальные отношения при нервно-дистрофическом процессе. Докт. дис. М.
- Ажипа Я. И. 1974. Чтения им. А. Д. Сперанского. М., с. 20.
- Ажипа Я. И., Евсеев Л. П. 1976. Тезисы докладов 2-го Всесоюзного съезда патофизиологов, т. 1. Ташкент, с. 239.
- Ажипа Я. И., Егорова Л. К. 1967. Труды 1-й Всесоюзной конференции ЦНИЛ медицинских вузов СССР, т. 3. М., с. 19.
- Ажипа Я. И., Егорова Л. К. 1972. Изв. АН СССР. Сер. биол. наук, 1, 112.
- Айвазян Л. К. 1972. Значение симпатической нервной системы в регуляции щитовидной железы и тиреотропной функции гипофиза. Автореф. канд. дис. Харьков.
- Акимов В. И. 1947. В кн.: Праці факультетської хірургічної клініки Львівського медичного інституту. Львів, с. 149.
- Акимов В. И. 1949. Нервы щитовидной железы человека. Автореф. докт. дис. Львов.
- Алмаев И. Г. 1959а. Труды 1-й конференции молодых научных сотрудников московских морфологических лабораторий. М., с. 3.
- Алмаев И. Г. 1959б. Докл. АН СССР, 128, 3, 611.
- Алмаев И. Г. 1960. Аденогипофиз: его секреторная деятельность и нервная регуляция. Автореф. канд. дис. М.
- Алмаев И. Г., Донат Т. 1966. Пробл. эндокринолог., 12, 6, 90.
- Алмаев И. Г., Донат Т. 1967. В кн.: Проблемы гипоталамической нейросекреции, вып. 1. Киев, изд. Киевского ун-та, с. 74.
- Акулинин А. А. 1966. В кн.: Некоторые вопросы морфологии и физиологии. Минск, «Беларусь», с. 5.
- Александрова Л. В. 1956. Нервы матки. Канд. дис. Л.
- Алексанян А. М. 1964. Сборник работ, посвященных 80-летию акад. Л. А. Орбели. М.—Л., «Наука», с. 128.
- Алексеев В. Н. 1944. Труды ВММА. Л., 4, 1, 24.
- Алешин Б. В. 1946. Врачебное дело, 1—2, 11.
- Алешин Б. В. 1954. Развитие зоба и патогенез зобной болезни. Киев, Госмедиздат УССР.
- Алешин Б. В. 1955а. Пробл. эндокринолог. и гормонотерапии, 1, 1, 12.
- Алешин Б. В. 1955б. В кн.: Физиология нервных процессов. Киев, Изд-во АН УССР, с. 220.
- Алешин Б. В. 1956. БМЭ. Изд. 2-е, т. 1, с. 263.
- Алешин Б. В. 1958. В кн.: Эволюция функций нервной системы, Л., Медгиз, с. 36.
- Алешин Б. В. 1959. Успехи соврем. биол., 17, 1, 80.

- Алешин Б. В. 1960. Врачебное дело, 8, 3.
- Алешин Б. В. 1961. В кн.: Зобная болезнь. Харьков, с. 13.
- Алешин Б. В. 1962. 2-я Всесоюзная конференция эндокринологов. Тезисы докладов. М., Медгиз, с. 21.
- Алешин Б. В. 1964а. В кн.: Нейрогуморальная регуляция в онтогенезе. Материалы симпозиума. Киев, с. 3.
- Алешин Б. В. 1964б. В кн.: Нейросекреторные элементы и их значение в организме. М.—Л., «Наука», с. 32.
- Алешин Б. В. 1965. Зобная болезнь и тиреотоксикоз. Киев, «Здоров'я».
- Алешин Б. В. 1966. В кн.: Проблемы нейроэндокринной регуляции. М.—Л., «Наука», с. 7.
- Алешин Б. В. 1969. Успехи соврем. биол., 67, 1, 79.
- Алешин Б. В. 1970. Успехи соврем. биол., 69, 1, 158.
- Алешин Б. В. 1971. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. М., «Медицина».
- Алешин Б. В. 1972. Тезисы докладов Всесоюзного съезда эндокринологов. М., «Медицина», с. 203.
- Алешин Б. В. 1973. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 65, 10, 5.
- Алешин Б. В. 1974. Успехи физиол. наук, 1, 48.
- Алешин Б. В. 1976. Ж. общей биологии, 37, № 3, 403.
- Алешин Б. В., Бреславский Л. С. 1975. В кн.: Механизмы действия гормонов. Харьков, с. 7—9.
- Алешин Б. В., Вязовская Р. Д. 1959. В кн.: Нейрогуморальные и эндокринные факторы в деятельности нервной системы в норме и патологии. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 122.
- Алешин Б. В., Демиденко-Грабарь Н. С. 1957. Мед. радиология, 3, 77.
- Алешин Б. В., Демиденко-Грабарь Н. С. 1970. В кн.: Проблемы физиологии гипоталамуса, т. 4. Киев, изд. Киевского ун-та, с. 18.
- Алешин Б. В., Демиденко-Грабарь Н. С., Жукова С. В., Луденцова С. В., Сергиенко Л. Ю. 1971. Материалы Всесоюзной научной конференции по проблемам кортико-висцеральной физиологии. Баку, «Элм», с. 10.
- Алешин Б. В., Демиденко Н. С., Жукова С. В., Ус Л. А. 1966. В кн.: Физиология и патология гипоталамуса. М., «Наука», с. 131.
- Алешин Б. В., Демиденко Н. С., Мамина В. В. 1961. Труды Ин-та краевой экспериментальной медицины, т. 1. Ташкент. Изд-во АН УзбССР, с. 11.
- Алешин Б. В., Демиденко Н. С., Мамина В. В., Сидоренко Е. В., Чупринова С. И. 1967. В кн.: Вопросы нейрогормональной патологии и геронтологии. Горький, с. 65.
- Алешин Б. В., Мамина В. В., Демиденко-Грабарь Н. С. 1959. В кн.: Пластические и восстановительные процессы. М., с. 7.
- Алешин Б. В., Николайчук С. П. 1947. Труды VII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. М., Изд-во АН СССР, с. 571.
- Алешин Б. В., Саренко П. Ф. 1947. Учен. зап. Харьковского ун-та, 25. Изд. Харьковского гос. ун-та, с. 209.
- Алешин Б. В., Ус Л. А. 1964. Бюл. эксперим. биол. и мед., 57, 9, 26.
- Алешин Б. В., Ус Л. А. 1970. В кн.: Вопросы эндокринологии и обмена веществ. Киев, «Здоров'я», с. 115.
- Алешин Б. В., Чупринова С. И. 1967. Пробл. эндокринологии, 13, 6, 63.
- Алешин Б. В., Чупринова С. И. 1969. Тезисы II Всесоюзного биохимического съезда, вып. 5. Ташкент, «Фан», с. 38.
- Альтшулер Л. Н. 1940. Изучение роли нервной системы в патогенезе так называемой простой язвы мочевого пузыря. Минск, Гизбел.
- Амирагова М. Г. 1963. Физиологические механизмы, регулирующие деятельность щитовидной железы. Автореф. докт. дис. М.
- Амирагова М. Г. 1964. Изв. АН СССР. Сер. биол. наук, 2, 268.
- Амирагова М. Г. 1965. Бюл. эксперим. биол. и мед., 60, 7, 16.
- Амирагова М. Г. 1971. В кн.: Механизмы регуляции физиологических функций. Л., «Наука», с. 115.
- Амирагова М. Г., Берлина М. А., Осипова И. Н. 1967. Бюл. эксперим. биол. и мед., 64, 10, 13.
- Амирагова М. Г., Погосова А. В. 1967. Бюл. эксперим. биол. и мед., 64, 9, 19.
- Андреев С. В., Кобкова И. Д., 1970. Роль катехоламинов в здоровом и больном организме. М., «Медицина».
- Андреева М. П. 1959. Архив патологии, 21, 3, 21.
- Андреева М. П. 1960. Морфологические данные о значении надпочечников в развитии гипертонической болезни. Автореф. докт. дис. Л.
- Андреева Н. Е. 1973. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 64, 6, 98.
- Андреанова Л. А. 1969. Докл. АН СССР, 185, 3, 717.
- Анисимов В. Н. 1975. Бюл. эксперим. биол. и мед., 80, 12, 44.
- Аничков С. В. 1951. В кн.: Современные вопросы медицинской науки. М., изд. АМН СССР, с. 69.
- Аничков С. В., Бельский М. Л. 1962. Фармакология хеморецепторов каротидного клубочка. Л., Медгиз.
- Аничков С. В., Белоус А. А. 1947. Физиол. ж. СССР, 33, 6, 787.
- Аносова Л. Н. 1964. Гипергликемический синдром. М., «Медицина».
- Антонов И. И. 1971. 9-я Всесоюзная конференция по проблемам кортико-висцеральной физиологии. Баку, «Элм», с. 17.
- Аракелян М. А., Павлов Е. Ф. 1953. Ж. общ. биол., 14, 6, 624.
- Арестов Н. М. 1964. Пробл. эндокринолог. и гормонотерапии, 10, 3, 97.

- Архинов В. В., Посорелов Ю. В., Предтеченский С. А. 1972. Труды Кабардино-Балкарского гос. ун-та, т. 2. Нальчик, с. 34.
- Асратян Э. А. 1930. Архив биол. наук, 30, 2, 243.
- Асратян Э. А. 1935. Физиол. ж. СССР, 18, 5, 739.
- Астринский С. Д. 1952. Развитие иннервации полового аппарата женщины. М., изд. АМН СССР.
- Аудов Д. М. 1963. Взаимосвязь эндифиза со щитовидной железой. Автореф. канд. дис. Ташкент.
- Аудов Д. М., Исламбеков Р. К., Туракулов Я. Х. 1961. Тезисы научных докладов годичной сессии ВИАЭ. М., с. 9.
- Бабаджанова С. Ю. 1967. Влияние некоторых фармакологических веществ, симпатэктомии и ваготомии на нейросекреторную гипоталамо-нейрогипофизарную систему. Канд. дис. М.
- Баклаваджян О. Г. 1964. Сборник докладов I Всесоюзного совещания по вопросам физиологии вегетативной нервной системы и мозжечка. Ереван, Изд-во АИ АрмССР, с. 73.
- Баклаваджян О. Г., Адамян Ф. А., Аветисян Э. А. 1973. Нейрофизиология, 5, 3, 253.
- Балашев В. Н., Игнашкин М. С. 1964. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 10, 5, 52.
- Баранов В. Г., Демина Е. П., Кнорре З. Д., Лоскутова Е. А., Поленов А. Л., Полякова Ф. И., Пропи М. В., Савченко О. П. 1969. Физиол. ж. СССР, 55, 8, 1021.
- Баранов В. Г., Сперанская Е. Н. 1953. Бюл. эксперим. биол. и мед., 36, 5, 3.
- Баранова Н. Ф. 1953. В кн.: Совещание по проблемам кортикальной регуляции желез внутренней секреции. Л., с. 14.
- Баранова Н. Ф. 1954. Тезисы докладов на объединенной сессии Всесоюзного и Украинского ин-тов экспериментальной эндокринологии, посвященной 300-летию воссоединения Украины с Россией. М., Медгиз, с. 7.
- Баранова Н. Ф. 1955. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1, 2, 52.
- Баргманн В. 1970. Тезисы докладов IX Международного конгресса анатомов. Л., с. 17.
- Бару А. М. 1964. Сборник докладов I Всесоюзного совещания по вопросам физиологии вегетативной нервной системы и мозжечка. Ереван, Изд-во АИ АрмССР, с. 97.
- Бару А. М., Расин М. С. 1974. Физиол. ж. СССР, 60, 6, 972.
- Батурина А. Д. 1936. В кн.: Проблемы клинической и экспериментальной невропатологии и психиатрии. Харьков, с. 431.
- Безруков Н. И. 1968. Докл. АН СССР, 178, 4, 983.
- Беленький М. А. 1966. В кн.: Электронная микроскопия клеток животных. М.—Л., «Наука», с. 26.
- Беленький М. А., Полenov А. Л. 1969. Цитология, 5, 6, 651.
- Беллер Н. И. 1954. Бюл. эксперим. биол. и мед., 37, 3, 8.
- Белоус А. А. 1948. Фармакол. и токсикол., 11, 3, 26.
- Белоус А. А. 1949. Бюл. эксперим. биол. и мед., 27, 3, 210.
- Белоус А. А. 1950. Фармакол. и токсикол., 13, 1, 50.
- Белоус А. А. 1952а. Фармакологический анализ рефлекторной регуляции нейрогипофиза. Докт. дис. Л.
- Белоус А. А. 1952а. Фармакологический и мед., 33, 1, 54.
- Бенстато Г., Опришчу К., Туродаш К, Кон В., Деревенко В. 1957. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 2, 26.
- Беритов И. С. 1959. Общая физиология мышечной и нервной системы, т. I. Мышечная система, периферическая нервная система (соматическая и вегетативная). М., Медгиз.
- Бехтерева Э. П. 1974. Пробл. эндокринологии, № 6, 48.
- Бец В. А. 1864. Университетские изв. Киев, т. 6, с. 48.
- Бидль А. 1915. Внутренняя секреция, ее физиологические основы и значение для патологии, т. I. М., «Практическая медицина», с. 2.
- Бикмухаметова Х. М. 1963. Сборник трудов Башкирского мед. ин-та, 13, 1. Уфа, с. 129.
- Бобыкина Р. Д. 1954. Труды Хабаровского мед. ин-та, т. 13, с. 49.
- Богданович Н. К., Ганцуйкина И. В., Шафранова В. П. 1968. Архив патологии, 12, 8.
- Богомолец А. А. 1926. Медико-биол. ж., 1, 15.
- Бонва А. К. 1968. В кн.: Цепные нейрогуморальные реакции и симпатико-адреналовая система. Л., «Наука», с. 54.
- Бордюшков Ю. Н. 1962. Вопр. онкологии, 8, 2, 24.
- Борисова Е. А. 1975. Бюл. эксперим. биол. и мед., 80, 9, 7.
- Борман В. Л. 1898. К вопросу об иннервации предстательной железы и ее отношении к testis. Канд. дис. Казань.
- Боровец Я. А. 1961. Сборник научных трудов Ташкентского мед. ин-та, вып. 18. Ташкент, Изд-во АИ УзССР, с. 145.
- Боровский М. Л. 1941. Архив патол. анатомии и патол. физиол., 7, 2, 3.
- Брауде А. И., Шаниро Г. А. 1954. В кн.: Здравоохранение Советской Латвии, вып. 11. Рига, с. 94.
- Брейтбург А. М., Брейтбург Л. С. 1937. Физиол. ж. СССР, 23, 4—5, 723.
- Бреславский А. С. 1956. Врачебное дело, 1, 45.
- Бузников Г. А. 1967. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. М., «Наука».
- Булыгин И. А. 1964. Замыкательная и рецепторная функция вегетативных ганглиев. Минск, «Наука и техника».

- Вайсфельд И. Л., Соловьева А. Д. 1960. Бюл. эксперим. биол. и мед., 50, 8, 62.
- Васильева Л. И. 1961. Физиол. ж. СССР, 47, 7, 815.
- Васильева Л. И. 1964. Физиол. ж. СССР, 50, 3, 288.
- Васюточкин А. М. 1915. Харьк. мед. ж., 20, 8, 87.
- Вахнован П. С. 1962. Научные зап. Черновнического мед. ин-та, вып. 15. Черновцы, с. 36.
- Виноградский А. В. 1965. Труды I Московского мед. ин-та, 43, 103.
- Вишневский А. С. 1929. Вестн. эндокринологии, 3, 29.
- Войткевич А. А. 1967. Нейросекрция. Л., «Медицина».
- Войткевич А. А. 1969. Вестн. АМН СССР, 7, 69.
- Войткевич А. А., Дедов И. И. 1966. ДАН СССР, 169, 5, 838.
- Войткевич А. А., Зубкова-Михайлова Е. М., Дедов И. И. 1965. Пробл. эндокринологии, 11, 3, 106.
- Войткевич А. А., Полуэктов А. И. 1970. Регенерация надпочечной железы. М., «Медицина».
- Волкова О. В. 1957. Докл. АН СССР, 113, 2, 430.
- Волкова О. В. 1961. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 2, 17.
- Волкова О. В. 1962. Бюл. Московского о-ва испыт. природы. Отд. биол., 67, 6, 141.
- Волкова О. В. 1965. Архив патологии, 10, 27, 44.
- Волкова О. В. 1967. Нервная и гормональная регуляция функции яичников. Докт. дис. М.
- Волкова О. В. 1970. Структура и регуляция функции яичников. М., «Медицина».
- Волкова О. В. 1973. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 65, 10, 19.
- Волкова О. В., Додонова Л. Г., Петецкая Г. А., Горяча В. А. 1974. В кн.: Эндокринные железы. М., с. 169.
- Волкова О. В., Кондратенко В. Г. 1960. Труды V Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов, т. I. Харьков, Медгиз, с. 534.
- Волкова П. А. 1936. Экспериментальная эндокринология. Украинский центральный ин-т эндокринологии и органотерапии, вып. 10. Харьков, с. 123.
- Вольфензон Л. Г. 1937. Бюл. эксперим. биол. и мед., 3, 6, 675.
- Воробьев В. П., Синельников Р. Д. 1948. Атлас анатомии человека, т. 5. М.—Л., Медгиз.
- Воронина Л. Г. 1948. Фармакол. и токсикол., 11, 6, 17.
- Воронина Л. Г. 1949. Фармакол. и токсикол., 12, 1, 26.
- Воронов С. А. 1923. Пересадка семенных желез. М., «Практическая медицина».
- Вундер П. А. 1965. Процессы саморегуляции в эндокринной системе. М., «Медицина».
- Вязовская Р. Д. 1956. Тезисы докладов сообщения по вопросам роли нейрогуморальных и эндокринных факторов в норме и патологии. Л., с. 23.
- Вязовская Р. Д. 1960. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 6, 2, 64.
- Гаврилова Л. Н. 1951. Исследования по нейрогуморальной регуляции деятельности задней доли гипофиза. Автореф. канд. дис. Л.
- Гаврилова Л. Н. 1952. Физиол. ж. СССР, 38, 4, 465.
- Гаврилова Л. Н. 1953. Физиол. ж. СССР, 39, 3, 352.
- Гаврилова Л. Н. 1954. Физиол. ж. СССР, 40, 1, 60.
- Галицкая Н. А. 1938. Изв. научн. ин-та им. Лесгафта, 21, 1—2, 223.
- Галоян А. А. 1965. Некоторые проблемы биохимии гипоталамической регуляции. Ереван, «Айастан».
- Гамбашидзе С. К. 1948. Труды Тбилисского гос. мед. ин-та, вып. 5. Тбилиси, с. 222.
- Гамбашидзе С. К. 1951. Материалы к физиологии интероцепторов половой сферы. Тбилиси, Грузмедгиз.
- Гарбатюк Д. Л., Петросян Ж. Л. 1972. В кн.: Трансплантация эндокринных органов в клинике и эксперименте. Экстракорпоральная гемадсорбция. М., с. 44.
- Гарднер В. 1955. В кн.: Успехи в изучении рака, вып. 1. М., ИЛ, с. 122.
- Гартман-Вейнберг А. П. 1924. Изв. Ленинградского научного ин-та им. Н. Ф. Лесгафта, М., 9, 1.
- Гафулов М. С. 1971. 9-я Всесоюзная научная конференция по проблемам кортико-висцеральной физиологии. Баку, «Элм», с. 58.
- Гвазава О. Е. 1975. Хирургическая анатомия нервов поджелудочной железы. Автореф. канд. дис. Краснодар.
- Гелльгорн Э. 1948. Регуляторные функции автономной нервной системы. М., ИЛ.
- Генес С. Г. 1954. Успехи соврем. биол., 37, 1, 44.
- Генес С. Г. 1955. Нервная система и внутренняя секреция. М., Медгиз.
- Генес С. Г. 1970. Гипогликемия, гипогликемический симптомокомплекс. М., «Медицина».
- Герштенкерн Р. Я. 1963. Тезисы научной конференции «Интероцепторы и нервная регуляция системных функций в норме и патологии». Ивано-Франковск, с. 25.
- Гилев А. П. 1969. Изв. Сиб. отд. АН СССР, 2, 10, 135.
- Гинецинский А. Г. 1947а. Физиол. ж. СССР, 33, 4, 413.
- Гинецинский А. Г. 1947б. Физиол. ж. СССР, 33, 5, 763.
- Гинецинский А. Г. 1963. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. М.—Л., Изд-во АН СССР.
- Гинецинский А. Г., Гальперин С. И., Лейбсон Л. Г. 1930. Рус. физиол. ж., 13, 722.
- Гиртль И. 1887. Руководство к анатомии человеческого тела с указанием на физиологические основания и практические применения ее. СПб.
- Гладкий А. П. 1966. Итоговая научная

- сесия по вопросам эпидемического зоба и тиреотоксикоза Калининского мед. ин-та. Калинин, с. 189.
- Глей Э. 1930. Основные проблемы эндокринологии. Госиздат.
- Глушко Л. Ф., Гилев А. П. 1969. Бюл. эксперим. биол. и мед., 68, 47.
- Гнидаш С. Г. 1966. Роль эндокринных факторов в регуляции гипоталамической нейросекреции и влияние брома на гипоталамус. Канд. дис. Харьков.
- Гнидорыбов Т. Е. 1958. Сборник научных работ Днепропетровской областной клинической больницы. Днепропетровск, с. 359.
- Говырин В. А. 1967. Трофическая функция симпатических нервов сердца и скелетных мышц. Л., «Наука».
- Говырин В. А., Константинова М. С., Леонтьева Г. Р. 1966. Докл. АН СССР, 170, 6, 1456.
- Говырин В. А., Леонтьева Г. Р. 1971. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 7, 2, 145.
- Говырин В. А., Леонтьева Г. Р., Рейдлер Р. М. 1967. В кн.: Биогенные амины. М., с. 87.
- Годинов В. М. 1960. Тезисы докладов 1-й конференции морфологов-эндокриологов. М., Медгиз, с. 95.
- Годинов В. М. 1961. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 40, 4, 28.
- Головач А. П. 1968. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 14, 97.
- Головач А. П. 1969. Некоторые стороны обмена серотонина и катехоламинов при заболеваниях щитовидной железы. Автореф. канд. дис. Харьков.
- Голуб Д. М. 1933. Сов. невропатол., психиатрия и психогигиена, 2, 10, 105.
- Голуб Д. М. 1936. Развитие надпочечных желез и их иннервация у человека и некоторых животных. Докт. дис. Минск.
- Голуб Д. М., Слободин З. Г. 1939. Работы сектора морфологии Ин-та экспериментальной физиологии. Минск, с. 17.
- Голубев Е. Л., Шумилина Л. И. 1956. Ж. невропатол. и психиатрии, 56, 2, 439.
- Гоциридзе О. А. 1960. Рефераты докладов на XIII конференции физиологов юга РСФСР. Ростов-на-Дону, с. 42.
- Грбарова И. П. 1970. В кн.: Современные проблемы биохимии дыхания и клиника, т. 1. Иваново, с. 27.
- Грантынь В. А., Иванова Г. В. 1974. Бюл. эксперим. биол. и мед., 78, 9, 97.
- Грасгоф В. М. 1954. Экспериментально-гистологическое исследование яичников млекопитающих в условиях трансплантации. Канд. дис. Л.
- Гречишкина А. П., Карпова Е. М. 1961. В кн.: Вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, с. 35.
- Гречишкина А. П., Карпова Е. М. 1964. В кн.: Физиология и патология эндокринной системы. Харьков, с. 91.
- Гречишкина А. П., Карпова Е. М., Харченко Н. Т. 1964. Тезисы докладов научной конференции, посвященной вопросам аллергии и реактивности. Киев, с. 145.
- Гречишкина А. П., Кириенко Я. Д., Семенов И. П., Чигрина З. Г. 1962. Тезисы докладов II Всесоюзной конференции эндокринологов. М., Медгиз, с. 125.
- Гречишкина А. П., Полотай В. А. 1958. Сб. научн. работ Черновицкого мед. ин-та, т. 7. Черновцы, с. 73.
- Грицуляк В. В. 1968. Компенсаторная перестройка кровеносного русла семенников и некоторые морфофункциональные сдвиги в них в условиях нарушения васкуляризации. Канд. дис. Ивано-Франковск.
- Громаковская М. М. 1961. Докл. АН СССР, 140, 3, 724.
- Громаковская М. М. 1967. В кн.: Развитие и регуляция гистогематических барьеров. М., «Наука», с. 86.
- Губский В. И. 1964. Бюл. эксперим. биол. и мед., 57, 4, 54.
- Губский В. И. 1965а. Влияние гормонов задней доли гипофиза на щитовидную железу. Канд. дис. Харьков.
- Губский В. И. 1965б. Бюл. эксперим. биол. и мед., 60, 12, 95.
- Гулямов Б. Д. 1973. К характеристике некоторых патофизиологических и метаболических сдвигов у экспериментальных животных при нагрузке глюкозой, холестерином и стресс-воздействии. Автореф. канд. дис. Ташкент.
- Гурвич А. С. 1960а. В кн.: Строение и реактивные свойства афферентных систем внутренних органов. М., Медгиз, с. 136.
- Гурвич А. С. 1960б. В кн.: Строение и реактивные свойства афферентных систем внутренних органов. М., Медгиз, с. 160.
- Гурвич А. С. 1960в. В кн.: Строение и реактивные свойства афферентных систем внутренних органов. М., Медгиз, с. 189.
- Гурин В. Н. 1970. В кн.: Фармакологическая регуляция жизнедеятельности организма через холинэргические системы. Л., с. 174.
- Гурин В. Н., Логинов А. А. 1970. Материалы 5-й Всесоюзной конференции патофизиологов. Баку, с. 218.
- Гусейнов Д. Ю. 1964. К структурным изменениям рецепторов и синапсов в условиях патологии. Баку, Азгосиздат.
- Гуцина З. Н. 1952. Влияние первитина на щитовидную железу и на основной обмен. Канд. дис. Харьков.
- Дегонский Л. И. 1966. 29-я студенческая научная конференция, посвященная 35-летию Донецкого ГМИ. Донецк, с. 65.
- Дедов И. И., Войткевич А. А. 1970. Цитология, 12, 2, 243.
- Дедов И. И., Войткевич А. А. 1971. Цитология, 13, 1, 31.
- Демиденко-Грбарь Н. С. 1958. Труды 6-го Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. т. 2. Киев, с. 635.
- Демиденко-Грбарь Н. С. 1959. В кн.: Зобная болезнь, т. 2. Киев, Госмедиздат УССР, с. 279.
- Демиденко Н. С. 1961. Влияние некоторых воздействий, приложенных к первой

- системе, на процесс регенерации тиреоидной паренхимы. Автореф. канд. дис. Харьков.
- Демиденко Н. С.* 1964. В кн.: Физиология и патология эндокринной системы. Харьков, с. 94.
- Демин Н. Н.* 1963. 1-й Всесоюзный биохимический съезд. Тезисы докладов, вып. 1. М., Изд-во АН СССР, с. 118.
- Демин Н. Н., Вдовиченко Л. М.* 1965. Докл. АН СССР, 162, 1434.
- Демин Ю. М.* 1974а. В кн.: Эндокринные железы. М., с. 111.
- Демин Ю. М.* 1974б. В кн.: Эндокринные железы. М., с. 141.
- Денисенко П. П.* 1956. Фармакология йодистого 1,6-гексаметилен-бис-триметиламмония (гексония). Автореф. канд. дис. Л.
- Джаракьян Т. К.* 1961. Бюл. эксперим. биол. и мед., 51, 6, 24.
- Джаракьян Т. К.* 1967. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 2, 3, 221.
- Дионесов С. М.* 1963. Боль и ее влияние на организм человека и животного. М., Медгиз.
- Дмитриев А. С., Пушкарчук А. А.* 1968. В кн.: Нервные и гуморальные механизмы рефлекторных реакций. Минск, «Наука и техника», с. 150.
- Добрецов В. В.* 1956. Вестн. хирургии, 7, 99.
- Довгань З. В.* 1958. Сборник научных работ Черновицкого мед. ин-та, вып. 7. Черновцы, с. 98.
- Додонова Л. Г.* 1973. Нейрогенные дистрофии женских половых органов при поражении спинного мозга. Автореф. докт. дис. М.
- Долгушина А. Т.* 1971. В кн.: Вопросы физиологии и морфологии человека и животных. Семипалатинск, с. 36.
- Донскова М. Д.* 1974. В кн.: Эндокринные железы. М., с. 185.
- Држевецкая И. А.* 1962а. II Всесоюзная конференция эндокринологов. Тезисы докладов. М., Медгиз, с. 155.
- Држевецкая И. А.* 1962б. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 8, 3, 14.
- Држевецкая И. А.* 1966. Нейроэндокринная регуляция углеводного обмена в условиях блокады Н-холинореактивных систем ганглиолитическими препаратами в норме и патологии. Автореф. докт. дис. Донецк.
- Држевецкая И. А.* 1972. Пробл. эндокринологии, 18, 5, 69.
- Држевецкая И. А., Транквилитати Н. Н.* 1973. Нейровегетативная блокада и углеводный обмен. М. «Медицина».
- Дроздовская Т. М.* 1971. Роль вегетативных и некоторых нейрогуморальных нарушений в патогенезе узловых спорадических форм зоба. Автореф. докт. дис. Харьков.
- Дроздовская Т. М., Ковалев М. М.* 1972. Тезисы Всесоюзного съезда эндокринологов. М., «Медицина», с. 229.
- Дружинина И. К.* 1965. В кн.: Материалы к макромикроскопической анатомии, вып. 3. Киев. «Здоров'я», с. 177.
- Дудченко В. Ф.* 1974. Постнатальный морфогенез шишковидной железы в норме и в условиях нарушения нервной регуляции. Автореф. канд. дис. М.
- Дунаев П. В.* 1962. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 43, 9, 46.
- Дунаев П. В.* 1963. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 45, 10, 40.
- Дунаев П. В.* 1967. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 53, 10, 58.
- Дунаев П. В., Ситачева Н. Н.* 1972. Материалы 2-й Белорусской конференции анатомов, гистологов и эмбриологов. Минск, с. 51.
- Дунаева Л. П.* 1969. В кн.: Физиология и биохимия биогенных аминов. М., «Наука», с. 142.
- Дунаева Л. П.* 1974. Роль серотонина в регуляции функции системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников. Автореф. канд. дис. М.
- Дурицын Ф. А.* 1942. Материалы к изучению строения надпочечных желез млекопитающих. Докт. дис. Куйбышев.
- Дурмишьян М. Г.* 1937. О механизмах возникновения вазомоторных эффектов. Канд. дис. Л.
- Дурмишьян М. Г.* 1955. О механизмах эффектов афферентных раздражений. М., Медгиз.
- Дурмишьян М. Г.* 1960. Стресс и нервизм. Вступительная статья к книге Г. Селье «Очерки об адаптационном синдроме». М., Медгиз.
- Дурмишьян М. Г., Тонких А. В., Худорожева А. Т.* 1937. I-е совещание биогруппы АН СССР по физиологическим проблемам. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 56.
- Емельянова А. В.* 1952. Бюл. эксперим. биол. и мед., 33, 1, 51.
- Емельянова А. В.* 1954. Физиол. ж. СССР, 40, 1, 53.
- Есяян Н. А., Налбандян Р. М.* 1963. В кн.: Вопросы биохимии, вып. 3. Ереван, Изд-во АН АрмССР, с. 85.
- Есяян Н. А., Ростомян М. А.* 1963. Докл. АН АрмССР, 36, 307.
- Ефимова С. А.* 1952. Докл. АН СССР. Новая серия, 84, 2, 385.
- Ефимова С. А.* 1962. К вопросу о гомопластике яичников с применением медикаментозного сна в эксперименте на крысах. М., Медгиз.
- Жангелова М. Б.* 1968. Влияние экспериментального тиреоидного токсикоза на активность фермента моноаминоксидазы и некоторые стороны обмена пирокатехинаминов. Канд. дис. Харьков.
- Жданов Д. А., Акмаев И. Г., Салин М. Р.* 1961. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 11, 4, 35.
- Жукова С. В.* 1962а. Влияние симпатических импульсов на передний гипоталамус. Автореф. канд. дис. Харьков.
- Жукова С. В.* 1962б. Труды Харьковского мед. ин-та, 50. Изд. Харьковского ун-та, с. 173.

- Жукова С. В.* 1962в. Бюл. эксперим. биол. и мед., 53, 5, 55.
- Жукова С. В.* 1964а. Тезисы научного совещания X съезда Всесоюзного физиологического об-ва, вып. 1. М., «Наука», с. 297.
- Жукова С. В.* 1964б. В кн.: Нейросекреторные элементы и их значение в организме. Л., «Наука», с. 158.
- Жукова С. В.* 1969. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 56, 4, 26.
- Жумабаев Т.* 1966. Материалы 2-й научной конференции молодых ученых медиков Узбекистана. Ташкент, с. 118.
- Забалуева И. И., Рябуха А. К.* 1972. Радиобиология, 6, 1, 132.
- Зайко Н. И.* 1966а. В кн.: Руководство по патологической физиологии, 4. М., «Медицина», с. 515.
- Зайко Н. И.* 1966б. В кн.: Действие нейротропных средств на трофические процессы и тканевой обмен. Л., с. 40.
- Закс М. Г., Михельсон Н. И.* 1941. Физиол. ж. СССР, 30, 3, 378.
- Закусов В. В., Высоцкая Н. Б., Толмачева Н. С.* 1972. Бюл. эксперим. биол. и мед., 73, 5, 64.
- Закусов В. В., Пидевич И. И.* 1967. В кн.: Биогенные амины (биохимия, физиология, фармакология, патология). М., с. 105.
- Замков А. А.* 1928. Клинич. медицина, 6, 19, 1281.
- Заргина А. А.* 1948. Труды Ижевского мед. ин-та, 6. Ижевск, с. 127.
- Захаров-Нарциссов Д. О.* 1976. Некоторые показатели обмена норадреналина в гипоталамусе при нервнодистрофическом процессе. Дипломная работа. Ветеринарная академия им. К. И. Скрябина. М.
- Зевальд Л. О.* 1947. Труды ин-та эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. акад. И. П. Павлова, вып. 1. Л., Изд-во АН СССР, с. 137.
- Зевальд Л. О.* 1949. Труды физиологической лаборатории им. И. П. Павлова, вып. 16. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 239.
- Зеленин А. В.* 1957. Докл. АН СССР, 113, 4, 917.
- Зеленин А. В.* 1958. Труды VI Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов, вып. 2. Киев, с. 647.
- Зелигман С. Б., Здиловский И. А.* 1971. Материалы 10-й научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии, вып. 1. М., с. 178.
- Зимницкий В. С., Вишневецкий А. А., Заторницкая З. А.* 1930. Ветеринарно-зоотехнический вестник, 4, 3.
- Зорина А. А.* 1948. Труды Ижевского мед. ин-та, 6, 127.
- Зорина А. А.* 1965. Материалы к морфологии афферентной иннервации влагалища и матки. Докт. дис. Л.
- Зорян В. Г.* 1965а. Фармакол. и токсикол., 28, 4, 409.
- Зорян В. Г.* 1965б. Фармакол. и токсикол., 28, 4, 547.
- Зорян В. Г.* 1968. Фармакол. и токсикол., 31, 292.
- Зотикова И. И., Шенгер И. Ф.* 1959. Физиол. ж. СССР, 45, 7, 821.
- Иванов Г. Ф.* 1930. Хромаффинная и интерренальная система человека. Л.—М., Гос. мед. изд-во.
- Ильин В. С.* 1970. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 6, 2, 148.
- Ильин В. С., Солитернова И. Б.* 1968. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 4, 5, 457.
- Ильина А. И., Головачева С. Н.* 1965. Физиол. ж. СССР, 51, 3, 330.
- Ильина А. И., Тонких А. В.* 1947. Труды физиологического ин-та им. И. П. Павлова, вып. 2. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 3.
- Ильина А. И., Тонких А. В.* 1957. Физиол. ж. СССР, 43, 1, 3.
- Ильина А. И., Тонких А. В.* 1958. Физиол. ж. СССР, 44, 4, 327.
- Ильина В. И.* 1939. В кн.: Морфология автономной нервной системы. М.—Л., Медгиз, с. 109.
- Ильина В. И.* 1948. В кн.: Морфология чувствительной иннервации внутренних органов. М., с. 135.
- Ильющенок Р. Ю.* 1963. Электрофизиологическое изучение нейрогуморальных механизмов ретикулярной формации ствола мозга. Докт. дис. Новосибирск.
- Ильющенок Р. Ю.* 1972. Фармакология поведения и памяти. Новосибирск, «Наука».
- Иосифов Г. М.* 1889. К вопросу о нервах gl. thymus у человека. Харьков.
- Ирд Е. А.* 1964. Бюл. эксперим. биол. и мед., 57, 3, 89.
- Казарян Б. А.* 1963. Изв. АН АрмССР, 16, 59.
- Казарян Б. А., Гулян Э. А.* 1967. Вопросы биохимии мозга, т. 3. Ереван, Изд-во АН АрмССР, с. 83.
- Кайсарьянц Г. А.* 1956. Форма и строение щитовидной железы в возрастном аспекте и изменения, наблюдаемые после ее денервации. Канд. дис. Л.
- Каплан П. М.*, 1961. Рецепция эндокринных желез. Харьков, Изд. Харьк. ун-та.
- Каплан П. М., Дейнека Г. К.* 1966. В кн.: Вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, с. 36.
- Каплан П. М., Маркова Е. В., Дейнека Г. К., Турубинер Н. М.* 1954. Тезисы докладов на объединенной сессии Всесоюзного и Украинского ин-тов экспериментальной эндокринологии, посвященной 300-летию воссоединения Украины с Россией. М., Медгиз, с. 51.
- Каплан П. М., Маркова Е. В., Турубинер Н. М.* 1962. Влияние афферентных нервов щитовидной железы, надпочечников и околощитовидных желез на центральную нервную деятельность. М.
- Караев А. И., Гафулов М. С.* 1965. Материалы научной конференции по проблеме «Физиология и патология кортико-висце-

- ральных взаимоотношений и функциональных систем организма». т. 1. Иваново, с. 435.
- Караев А. И., Кафарова Р. З.* 1957. Тезисы докладов 2-й научной сессии, посвященной итогам научно-исследовательских работ в республике за 1955—1956 гг. Баку, с. 370.
- Карлик Л. И.* 1939. Роль гипофиза в физиологии и патологии. М.—Л., Медгиз.
- Кармышева В. Я.* 1958а. Докл. АН СССР, 121, 4, 730.
- Кармышева В. Я.* 1958б. Докл. АН СССР, 121, 5, 912.
- Кармышева В. Я.* 1964. Цитологическая, цитохимическая и нейростологическая характеристика поражения яичников млекопитающих животных при острой лучевой болезни. Докт. дис. Рязань.
- Карпова К. А., Хамашьян М. Р.* 1957. Акушерство и гинекология, 4, 88.
- Кауфман Ю. П.* 1937. Бюл. эксперим. биол. и мед., 4, 1, 16.
- Кяхана М. С.* 1962. В кн.: Вопросы физиологии эндокринных желез. Харьков, с. 86.
- Кацук С., Ито М., Ватанабэ Ф., Ино К., Юти С., Кондо С.* 1971. В кн.: Центральная регуляция функций эндокринных желез. М., «Медицина», с. 38.
- Кач Б. А.* 1901. О патолого-гистологических изменениях в пересаженных яичниках. Дис. СПб.
- Квакина Е. Б.* 1965. Экспериментальные опухоли яичника и влияние синестрола на их развитие и рост. Автореф. канд. дис. Ростов-на-Дону.
- Кеннон В., Розенблют А.* 1951. Повышенное чувствительности денервированных структур. М., ИЛ.
- Кибяков А. В.* 1950. О природе регуляторного влияния симпатической нервной системы. Казань.
- Кибяков А. В.* 1964а. В кн.: Адреналин и норадреналин. М., «Наука», с. 18.
- Кибяков А. В.* 1964б. Химическая передача нервного возбуждения. М.—Л., «Наука».
- Кириенблат Я. Д.* 1950. Гормональная и нервная регуляция функций яичников позвоночных. Автореф. докт. дис. Л.
- Кириенблат Я. Д.* 1952. Успехи соврем. биол., 33, 2, 260.
- Кириенблат Я. Д.* 1953. Докл. АН СССР, 93, 2, 373.
- Кириенблат Я. Д.* 1955. Успехи соврем. биол., 39, 2, 183.
- Кириенблат Я. Д.* 1973. Сравнительная эндокринология яичников. М., «Наука».
- Кириенблат Я. Д., Гречишкина А. П., Довгань З. В., Семен Н. П.* 1961. Физиол. ж., 7, 1, 54.
- Кириенблат Я. Д., Гречишкина А. П., Сербенюк В. Н., Чигрина З. Г.* 1962. Физиол. ж. 8, 4, 524.
- Кириенблат Я. Д., Кицис Л. К., Крещук Л. Н., Соболева Н. С., Чигрина З. Г.* 1972. Тезисы докладов Всесоюзного съезда эндокринологов. М., «Медицина», с. 99.
- Кириенблат Я. Д., Сербенюк В. Н.* 1966. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 12, 2, 100.
- Кириухин В. Г.* 1972. Влияние центральных холинотических веществ на поведение крыс-самцов с разным уровнем мужских половых гормонов. Автореф. канд. дис. Л.
- Клименко Е. М.* 1969. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 5, 4, 414.
- Клименко Е. М.* 1970. Онтогенетическое формирование функциональных свойств волокон большого чревного нерва, иннервирующего надпочечники у млекопитающих. Автореф. канд. дис. Л.
- Клинич М. С.* 1964. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 47, 10, 76.
- Клячко В. Р., Стоилов Л. Д.* 1968. Вопр. мед. химии, 14, 577.
- Коблов Г. А.* 1953. В кн.: Вопросы морфологии (нервная система), т. 2. М., изд. АМН СССР, с. 90.
- Колпаков Е. В.* 1946. Руководство по патологической физиологии (эпифиз, шишковидная железа), т. 3. Киев, Изд-во АИ УССР, с. 757.
- Колпакова В. А.* 1957. Докл. АН СССР, 117, 3, 496.
- Комиссаров И. В.* 1969. Элементы теории реценторов в молекулярной фармакологии. М., «Медицина».
- Кондратенко В. Г.* 1960а. Изменения семенника и его придатка при денервации. Канд. дис. М.
- Кондратенко В. Г.* 1960б. Ж. общ. биол., 21, 6, 468.
- Кондратенко В. Г.* 1960в. Докл. АН СССР, 133, 3, 713.
- Кондрор В. И., Шапиро Г. А.* 1966. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 12, 100.
- Константинова М. С.* 1961. Докл. АН СССР, 140, 6, 1431.
- Константинова М. С.* 1965. Докл. АН СССР, 165, 4, 974.
- Константинова М. С.* 1970. Труды Ленинградского о-ва анатомов, гистологов и эмбриологов, т. 2. Л., с. 109.
- Константинова М. С., Данилова О. А.* 1975. Бюл. эксперим. биол. и мед., 80, 9, 100.
- Константинова М. С., Леонтьева Г. Р., Говырич В. А.* 1970. Докл. АН СССР, 193, 6, 1437.
- Константинова М. С., Моисеев Е. А.* 1963. Докл. АН СССР, 149, 4, 963.
- Константинова М. С., Моисеев Е. А.* 1965. Изв. АН СССР. Сер. биол., 1, 113.
- Константинова М. С., Поленов А. А., Беленький М. А., Горлов П. Е.* 1970. Тезисы докладов научной конференции «Регуляторная функция биогенных аминов». Л., с. 58.
- Корнилова М. М.* 1958. Труды II Украинской конференции анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов. Харьков, с. 261.
- Королева А. А.* 1966. Тезисы 7-го Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Тбилиси, «Мециниереба» с. 259.

- Королева Н. П.* 1953. Патологические изменения надпочечников при гипертонической болезни. Автореф. канд. дис. Саратов.
- Кочеринский А. З.* 1946. Акушерство и гинекология, 1, 8.
- Кочкина Л. С.* 1952. Нервы надпочечников человека. Автореф. канд. дис.
- Коштоянц Х. С.* 1950а. Основы сравнительной физиологии, т. 1. М., Изд-во АН СССР.
- Коштоянц Х. С.* 1950б. Физиол. ж. СССР, 36, 92.
- Коштоянц Х. С.* 1963. Проблемы эзимохимии процессов возбуждения и торможения и эволюции функций нервной системы. М., Изд-во АН СССР.
- Крестовников А. Н.* 1928. Медико-биол. ж. 1, 17.
- Крестовников А. Н., Савич В. В.* 1928. Медико-биол. ж., 1, 3.
- Кривобок Ю. В.* 1967. Сборник научных трудов Харьковского мед. ин-та. Харьков. Изд. Харьковского гос. ун-та, с. 69.
- Крохина Е. М.* 1969. Докл. АН СССР, 186, 4, 951.
- Крымская М. К., Лопырин А. И.* 1939а. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 4, 1, 39.
- Крымская М. К., Лопырин А. И.* 1939б. Бюл. эксперим. биол. и мед., 7, 2—3, 245.
- Кулагин В. К.* 1965. Роль коры надпочечников в патогенезе травм и шока. Л., «Медицина».
- Кулинский В. И.* 1968а. Материалы научной конференции «Физиология, биохимия и патология эндокринной системы». Киев, «Здоров'я», с. 90.
- Кулинский В. И.* 1968б. Пробл. эндокринологии, 14, 2, 115.
- Курянов В. В., Жица В. Т.* 1975. Нервный аппарат кровеносных сосудов головного мозга. Кишинев, «Штиинца».
- Курдюмов Н. А.* 1948. Труды Дагестанского мед. ин-та, 4, 59.
- Курдюмов Н. А.* 1951. Иннервация вилочковой железы человека в связи с ее возрастной атрофией. Докт. дис. Махачкала.
- Курский М. Д., Бокисев Н. С.* 1974. Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев, «Наукова думка».
- Курица И. Т.* 1963. В кн.: Кортико-висцеральные взаимоотношения и гормональная регуляция. Харьков, с. 156.
- Лаврентьев Б. И.* 1933. Архив биол. наук, 33, 605.
- Лавров К. А.* 1941. Концевые отделы периферической нервной системы. Ростов-на-Дону, Ростмедиздат.
- Лазаренко Ф. М.* 1959. В кн.: Закономерности роста и превращения тканей и органов в условиях культивирования (имплантации) их в организме. М., Медгиз.
- Ландшман Н. К.* 1960. Бюл. эксперим. биол. и мед., 49, 1, 122.
- Лебедева В. А.* 1952. В кн.: Вопросы физиологии иннервации, т. 1. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 273.
- Лс-Ван-Фьюк.* 1963. Морфологические и гистохимические изменения надпочечника при его денервации. Канд. дис. М.
- Лежава А.* 1939. Бюл. эксперим. биол. и мед., 8, 1, 40.
- Лейбсон Л. Г.* 1962. Сахар крови. М.—Л., Изд-во АН СССР.
- Леонтьева Г. Р.* 1966. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 50, 3, 36.
- Леонтьук Л. А.* 1966а. Материалы II съезда Белорусского физиологического общества им. Н. П. Павлова. Минск, «Наука и техника», с. 177.
- Леонтьук Л. А.* 1966б. В кн.: Морфология периферической нервной системы. Минск, «Наука и техника», с. 112.
- Леонтьук Л. А.* 1973. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 64, 5, 16.
- Леонтьук Л. А.* 1974. В кн.: Эндокринные железы. М., с. 36.
- Леонтьук Л. А., Марголин В. Н.* 1968. В кн.: Нервные и гуморальные механизмы рефлекторных реакций. Минск, «Наука и техника», с. 72.
- Лепехина Л. М.* 1971. Материалы 10-й научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии, т. 1. М., с. 285.
- Лепехина Л. М.* 1975. Бюл. эксперим. биол. и мед., 79, 15, 25.
- Лепехина Л. М., Яковлева И. В.* 1968. 5-е научное совещание, посвященное памяти акад. Л. А. Орбели. Л., «Наука», с. 153.
- Лисогор О. П.* 1958а. Сборник научных трудов Днепрпетровского мед. ин-та, 5, 89.
- Лисогор О. П.* 1958б. Сборник научных трудов Днепрпетровского мед. ин-та, 5, 101.
- Лисогор О. П.* 1966. В кн.: Вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, с. 44.
- Лисогор О. П.* 1968. Материалы научной конференции по проблеме «Физиология и патология эндокринной системы». Киев, «Здоров'я», с. 98.
- Лисогор О. П.* 1970. В кн.: Эндокринопатии и их лечение гормонами, вып. 5. Киев, «Здоров'я», с. 145.
- Лисогор О. П., Стобецкая В. К.* 1959. В кн.: Современные вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, с. 88.
- Лисогор О. П., Стобецкая В. К.* 1964. Труды Украинского ин-та экспериментальной эндокринологии, вып. 19. Харьков, с. 311.
- Лобко П. И.* 1954. Пути перекрестной чувствительной иннервации надпочечных желез человека. Канд. дис. Минск.
- Лобко П. И.* 1966. Строение узлов солнечного сплетения и их связей у животных и человека. Докт. дис. Минск.
- Лобко П. И.* 1976. Чревное сплетение и чувствительная иннервация внутренних органов. Минск, «Беларусь».
- Лобко П. И., Голуб Д. М.* 1958. Вопросы морфологии периферической нервной си-

- стемы, вып. 4. Минск, Изд-во АН БССР, с. 80.
- Логинов А. А., Гурин В. Н.* 1970. В кн.: Фармакологическая регуляция жизнедеятельности организма через холинэргические системы. Л., с. 55.
- Ломовицкая Т. С.* 1957. Тезисы докладов I Белорусской конференции анатомов, гистологов, эмбриологов и топографо-анатомов. Минск, с. 190.
- Лондон Е. С.* 1935. Юбилейный сборник 50-лет Ленинградского ин-та усовершенствования врачей. Л., с. 739.
- Лузан Л. Е.* 1955. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 1, 6, 67.
- Лукомская Н. Я.* 1969. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 5 (1), 65.
- Мазяр Т. О.* 1940. Влияние раздражения двигательной зоны коры головного мозга на химизм мышц, кожи и крови. Дис. Харьков.
- Майорова В. Ф.* 1964. В кн.: Нейросекреторные элементы и их значение в организме. Л., «Наука», с. 188.
- Мамина В. В.* 1962. Тезисы докладов II Всесоюзной конференции эндокринологов. М., Медгиз, с. 269.
- Мамина В. В.* 1964. Труды Украинского ин-та экспериментальной эндокринологии, вып. 19. Харьков, с. 166.
- Мамина В. В., Чупринова С. И.* 1963. В кн.: Кортико-гипофизарные взаимоотношения и гормональная регуляция. Харьков, с. 183.
- Манухин Б. Н.* 1968. Физиология адренорецепторов. М., «Наука».
- Манухин Б. Н., Турпаев Т. М.* 1971. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 7, 229.
- Маньковский А. Ф.* 1900. К микрофизиологии поджелудочной железы. Киев.
- Маргулис М. С., Кватер Е. И.* 1926. Нервная система в биологии и патологии женской половой сферы. М.—Л.
- Мариц А. М.* 1951. Исследование по рефлекторной регуляции задней доли гипофиза. Автореф. канд. дис. Л.
- Мариц А. М.* 1953. Физиол. ж. СССР, 39, 159.
- Мариц А. М.* 1964. Сборник работ, посвященных 80-летию акад. Л. А. Орбели. М.—Л., «Наука», с. 149.
- Мариц А. М.* 1968. В кн.: Цепные нейрогормональные реакции и симпатико-адреналовая система. Л., «Наука», с. 127.
- Маркова Е. В.* 1953. Хронаксия нервно-мышечного аппарата при нарушении деятельности окощитовидных желез. Канд. дис. Харьков.
- Мартыненко М. П.* Тезисы докладов Ин-та физиологии им. И. П. Павлова. Л., Изд-во АН СССР, с. 64.
- Мартыненко Ф. П., Зряков О. Н., Корнюшенко Н. П.* 1973. Укр. биохим. ж. 45, 5, 624.
- Мартыненко Ф. П., Зряков О. Н.* 1975. Докл. АН УССР. Сер. Б, № 2, 158.
- Марукян Т. Х., Карапетян Р. О., Сарибекян Г. А., Галоян А. А.* 1973. Биол. ж. Армении, 26, 10, 43.
- Маслова Л. Н.* 1973. Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук, 3, 15, 136.
- Маслова Л. Н.* 1974. Серотонинореактивные структуры деафферентированного медиально-базального гипоталамуса в регуляции гипофизарно-надпочечникового комплекса. Автореф. канд. дис. М.
- Маслова Л. Н., Старыгин А. Г.* 1972. Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук, 10 (205), 2, 112.
- Матвеев П. М., Игнатова М. С., Чудновская М. В., Вельтнев Ю. В.* 1968. Вопросы охраны материнства и детства, 13, 21.
- Матвеева М. Б., Осипович В. В.* 1970. Физиол. ж. СССР, 56, 3, 324.
- Матлина Э. Ш., Ширинян Э. А., Рахманова Т. Б.* 1968. Тезисы докладов V Всесоюзной конференции по нейрохимии. Тбилиси, с. 168.
- Махмудов Э. С.* 1967. Участие вегетативной нервной системы и нейросекреторных ядер гипоталамуса в регуляции водно-солевого обмена. Автореф. канд. дис. Ташкент.
- Машковский М. Д., Илюченко Р. Ю.* 1961. Ж. невропатол. и психиатрии, 61, 2, 166.
- Медведева Н. Б.* 1926. Медико биол. ж., 3, 31.
- Медведева Н. Б.* 1946. Экспериментальная эндокринология. Киев, Изд-во АН УССР.
- Мельман Е. П.* 1962. В кн.: Вопросы коллатерального кровообращения в функционально-анатомическом и клиническом освещении. Станислав, с. 79.
- Мельман Е. П., Миц С. М., Грицуляк Б. В., Збирак Н. П.* 1969. Архив патологии, 5, 71.
- Мельман Е. П., Шубинец М. В.* 1972. Архив патологии, 34, 11, 46.
- Мельникова В. Н., Теодорович В. И.* 1972. В кн.: Трансплантация эндокринных органов в клинике и эксперименте. Экстракорпоральная гемадсорбция. М., с. 30.
- Мельникова Т. А., Заплата О. П., Костычев Н. М.* 1958. Материалы VII Всесоюзной конференции фармакологов. Харьков, с. 97.
- Мельникова Т. А., Заплата О. П., Костычев Н. М.* 1959. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 5, 5, 14.
- Микляев Ю. И.* 1959. Врачебное дело, 1, 18.
- Миленков С. М.* 1963. В кн.: Основы эндокринологии. Минск, Изд-во АН БССР, с. 34.
- Милицина Н. В.* 1961. В кн.: Вопросы регенерации желез внутренней секреции. М., с. 81.
- Миловидова Н. С.* 1971. Материалы 10-й конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии, вып. 1. М., с. 335.
- Миловидова Н. С.* 1974. В кн.: Эндокринные железы. М., с. 96.

- Мирадылов Т. М.* 1968. Реакция щитовидной железы на перевязку ее сосудов. Автореф. канд. дис. Ташкент.
- Мирсалимов Ф. М., Борисенко Р. А.* 1965. Материалы III годовой научной сессии Азербайджанского ин-та экспериментальной и клинической медицины. Баку, Изд-во АН АзССР, с. 105.
- Михайлова Н. В.* 1955а. Пробл. эндокринолог. и гормонотерапии, 1, 1, 59.
- Михайлова Н. В.* 1955б. Пробл. эндокринолог. и гормонотерапии, 1, 3, 57.
- Михельсон М. Я., Зельман Э. В.* 1970. Апетитохолин. Л., «Наука».
- Моисеев Е. А.* 1952. Тезисы докладов научной сессии Украинского ин-та экспериментальной эндокринологии и Харьковского о-ва эндокринологов, посвященной 100-летию со дня рождения В. Я. Даниловского. Харьков, с. 66.
- Моисеев Е. А., Константинова М. С.* 1964. В кн.: Эволюция функций. М.—Л., «Наука», с. 282.
- Моисеев Е. А., Константинова М. С.* 1966. В кн.: Центральные и периферические механизмы нервной деятельности. Ереван, Изд-во АН АрмССР, с. 323.
- Моисеев Е. А., Обухова М. А., Тонких А. В.* 1947. Физиол. ж. СССР, 33, 5, 563.
- Моисеев Е. А., Тонких А. В.* 1939. Физиол. ж. СССР, 26, 4, 394.
- Молостов О. К.* 1974. В кн.: Эндокринные железы. М., с. 86.
- Молостов О. К., Миловидова Н. С.* 1970. В кн.: Морфологические и физиологические основы регуляции и восстановления функций организма. М., с. 82.
- Морковитин А. Н.* 1899. О первах яичника. Дис. СПб.
- Мхеян Э. Е.* 1963. Сборник докладов 3-й Всесоюзной конференции по биохимии нервной системы. Ереван, Изд-во АН АрмССР, с. 409.
- Мхеян Э. Е.* 1972. В кн.: Вопросы биохимии мозга, вып. 7. Ереван, Изд-во АН АрмССР, с. 128.
- Мхеян Э. Е., Григорян Э. Х.* 1972. В кн.: Вопросы биохимии мозга, вып. 7. Ереван, Изд-во АН АрмССР, с. 172.
- Мыслицкий В. Ф.* 1971. В кн.: Вопросы физиологии и морфологии человека и животных. Семипалатинск, с. 377.
- Мягков В. П.* 1966. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 2, 423.
- Нагнибеда Н. Н.* 1969. Влияние различного функционального состояния щитовидной железы на содержание катехоламинов в головном мозгу и надпочечниках. Автореф. канд. дис. Киев.
- Назарян М. Б.* 1964. Морфофизиологические и биохимические сдвиги в генеративных и эндокринных органах при экспериментальном повреждении центральной нервной системы. Автореф. канд. дис. Ереван.
- Наследов Г. А.* 1964. В кн.: Вопросы физиологии вегетативной нервной системы и мозжечка. Ереван, Изд-во АН АрмССР, с. 433.
- Науменко Е. В.* 1966. В кн.: Физиология и патология гипоталамуса. М., «Наука», с. 150.
- Науменко Е. В.* 1967. Докл. АН СССР, 174, 6, 1466.
- Науменко Е. В.* 1969. В кн.: Физиология и биохимия биогенных аминов. М., «Наука», с. 138.
- Науменко Е. В.* 1971. Центральная регуляция гипофизарно-надпочечникового комплекса. Л., «Наука».
- Науменко Е. В., Ильющенок Р. Ю.* 1967. Бюл. эксперим. биол. и мед., 64, 63.
- Науменко Е. В., Маслова Л. Н., Корякина Л. А., Старыгин А. Г., Попова Н. К.* 1972. Пробл. эндокринолог., 18, 5, 72.
- Науменко Е. В., Попова Н. К.* 1965. Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук, 8, 2, 135.
- Науменко Е. В., Попова Н. К.* 1975. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск, «Наука».
- Невструева В. В.* 1970. Авторефераты докладов за первое полугодие 1968 г., прочитанных в Московском обществе испытателей природы. М., с. 25.
- Невструева В. В.* 1971. Труды МОИП, вып. 37. М., с. 148.
- Невструева В. В.* 1974. В кн.: Эндокринные железы. М., с. 161.
- Никитин М. В.* 1974. Функциональная морфология гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы при массовом поражении симпатического отдела вегетативной нервной системы. Автореф. канд. дис. М.
- Николаева В. В., Денисова А. С.* 1967. Докл. АН СССР, 172, 1, 239.
- Номоконова Л. М., Шаниро Б. И.* 1965. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 48, 2, 36.
- Обут Т. А., Серова Л. И.* 1973. Изв. СО АН СССР. Сер. биол., № 10, вып. 2, 176.
- Оджахверди-Заде С. Р.* 1957. Азерб. мед. ж., 1, 53.
- Окинака С., Косака К., Кинто А., Идэ Т.* 1971. В кн.: Центральная регуляция функций эндокринных желез. М., «Мир», с. 198.
- Олеандров Л. В.* 1940. Опыт микрофармакологического исследования иннервации поджелудочной железы. Докт. дис. М.
- Орбели Л. А.* 1962а. Теория адаптационно-трофического влияния нервной системы.— Избр. труды, т. 2. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 227.
- Орбели Л. А.* 1962б. Лекции по физиологии нервной системы.— Избр. труды, т. 2. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 237.
- Орлов Р. С.* 1967. Физиология гладкой мускулатуры. М., «Медицина».
- Осокин Н. Е.* 1915. К учению о внутренней отделительной деятельности щитовидной железы при нормальных и некоторых патологических условиях. Саратов.
- Осокин Н. Е.* 1916. Неврол. вестн., 3, 450.
- Отелін О. О.* 1947. В кн.: Праці факультетської хірургічної клініки Львівського медичного інституту. Львів, с. 157.

- Отелина Л. Е.* 1948. Тезисы докладов 1-й Украинской конференции анатомов, гистологов и эмбриологов, посвященной памяти В. И. Воровьева. Харьков, с. 22.
- Павленко С. М.* 1934. Вестн. эндокринол., 4, 3.
- Павленко С. М.* 1938. «Крестьянская газета», № 20.
- Павлов Б. В.* 1964. В кн.: Вопросы физиологии вегетативной нервной системы и мозжечка. Ереван, Изд-во АН АрмССР, с. 464.
- Павлов И. П.* 1951. О трофической иннервации. — Полное собр. соч., т. 1. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 577.
- Павлова А. М.* 1938. Труды физиологической лаборатории акад. И. П. Павлова, т. 8. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 43.
- Павловский Е. Н., Трутнев Е. И.* 1963. Материалы докладов Всесоюзной научной конференции, посвященной 90-летию Казанского ветеринарного ин-та. Казань, с. 424.
- Панков Е. Я.* 1960. Нервы и артерии вилочковой железы человека и некоторых животных. Автореф. канд. дис. Харьков.
- Панков Ю. А.* 1956. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 2, 5, 13.
- Панков Ю. А.* 1961а. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 7, 1, 11.
- Панков Ю. А.* 1961б. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 7, 2, 18.
- Панков Ю. А.* 1961в. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 7, 3, 3.
- Панков Ю. А.* 1962. О роли нервной системы в регуляции функции коры надпочечников. Канд. дис. М.
- Пасков Д. С.* 1958. Фармакологическая характеристика алкалоида нивалина как антихолинэстеразного вещества. Автореф. канд. дис. Л.
- Пасков Д. С.* 1959. Нивалин, фармакологическая характеристика. София, «Медицина и физкультура».
- Пенде Н.* 1937. Эндокринология. Патология и клиника органов внутренней секреции, вып. 1. М.—Л.
- Первушин В. Ю.* 1967. Иннервация поджелудочной железы. Докт. дис. Казань.
- Петков П. Е., Манолов С.* 1965. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 49, 7, 42.
- Петров-Маслаков М. А.* 1952. О нейрогенных дистрофиях женских половых органов. Л., Медгиз.
- Петрова А. Н.* 1940. Пробл. эндокринол., 5, 1, 3.
- Пидевич И. Н., Сурувикина М. С., Федорова И. Б.* 1967. Фармакол. и токсикол., 30, 588.
- Пильщик М. Г.* 1937. Урология, 14, 4, 57.
- Пинес Л. Я.* 1927. Ж. усоверш. врачей, 4, 375.
- Пинес Л. Я.* 1932а. В кн.: Нервная система и внутренняя секреция. Л., Ленмедиздат, с. 6.
- Пинес Л. Я.* 1932б. В кн.: Нервная система и внутренняя секреция. Л., Ленмедиздат, с. 34.
- Пинес Л. Я.* 1957. Многотомное руководство по неврологии, вып. 1. М., Медгиз, с. 516.
- Пинес Ю. Л.* 1962. Физиол. ж. СССР, 48, 6, 677.
- Плахотина Л. С.* 1963а. Физиол. ж. 9, 1, 125.
- Плахотина Л. С.* 1963б. Влияние нарушения состояния головного мозга на яичники. Канд. дис. Харьков.
- Плахотина Л. С.* 1963в. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 9, 3, 15.
- Плечкова Е. К.* 1946. В кн.: Морфология автономной нервной системы. М., Медгиз, с. 163.
- Плюшкис Ю. А.* 1966. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 5, 60.
- Покрышкин В. И.* 1971. Нейрофизиологический анализ действия инсулина на центральную нервную систему. Канд. дис. М.
- Покрышкин В. И.* 1972. Бюл. эксперим. биол. и мед., 10, 5.
- Поленов А. Л.* 1962. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 43, 9, 3.
- Поленов А. Л.* 1963. Пробл. эндокринологии, 9, 5, 40.
- Поленов А. Л.* 1968. Гипоталамическая нейросекреция. Л., «Наука».
- Поленов А. Л.* 1970а. Тезисы IX Международного конгресса анатомов. М., «Наука», с. 142.
- Поленов А. Л.* 1970б. Реферативные доклады на симпозиуме 11 съезда Всесоюзного физиологического общества им. И. П. Павлова, вып. 1. Л., «Наука», с. 311.
- Поленов А. Л., Баранникова И. А.* 1958. Докл. АН СССР, 123, 6, 111.
- Поленов А. Л., Беленький М. А.* 1965. Докл. АН СССР, 163, 3, 731.
- Поленов А. Л., Болонов Л. Я.* 1963. Пробл. эндокринол., 9, 5, 40.
- Пономарева Л. Г.* 1967. Материалы по изучению холинэстераз в мозгу и крови. Автореф. канд. дис. М.
- Попов Н. Ф.* 1953. Исследования по физиологии коры головного мозга животных. М., «Советская наука».
- Попова Д. И.* 1957. Тезисы докладов II научной конференции Семипалатинского мед. ин-та, вып. 1. Семипалатинск, с. 117.
- Попова Н. М.* 1974. Материалы к изучению афферентации со щитовидной железы. Автореф. канд. дис. Л.
- Поповиченко Н. В.* 1973. Роль гипоталамической нейросекреторной системы в приспособительных реакциях организма. Киев, «Наукова думка».
- Порудоминский И. М.* 1964. Бесплодие у мужчин. Л., «Медицина».
- Поскаленко А. Н.* 1958. В кн.: Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике, т. 37. Л., изд. ЛСГМИ, с. 29.
- Поскаленко А. Н.* 1960. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 6, 4, 14.
- Поскаленко А. Н.* 1961. Бюл. эксперим. биол. и мед., 51, 3, 76.
- Поскаленко А. Н.* 1962. В кн.: Фармаколо-

- гия новых седативных средств и их клиническое применение. Л., Медгиз, с. 129.
- Поскаленко А. Н.* 1965. Характер и механизм действия холинэргических веществ на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему. Докт. дис. Л.
- Поскаленко А. Н., Никитина Г. В., Бойкова В. В.* 1970. Тезисы докладов конференции «Фармакологическая регуляция жизнедеятельности организма через холинэргические системы». Л., с. 160.
- Преображенский В. В.* 1900. К вопросу об изменениях ткани яичников при некоторых условиях их пересадки. Дис. СПб. Киргизии, 2, 43.
- Приймак Э. X.* 1968. Материалы Всесоюзной конференции «Электронно-микроскопические исследования клеток и тканей». Л., «Наука», с. 54.
- Приймак Э. X.* 1974. Пробл. эндокринолог., 20, № 4, 50.
- Путинцева Т. Г.* 1949. О взаимоотношениях ацетилхолина и гистамина в связи с проблемой энзимохимической природы нервного возбуждения. Канд. дис., М.
- Рабкина А. Е.* 1955. Пробл. эндокринолог. и гормонотерапии, 1, 1, 92.
- Разуменко Ф. Я.* 1954. Сборник научных работ Львовского н.-н. ин-та охраны материнства и детства, вып. 1. Львов, с. 104.
- Райцина С. С.* 1970. Травма семенника и аутоиммунитет. М., «Медицина».
- Райцина С. С., Казакова И. С.* 1963. 3-я Всесоюзная конференция по пересадке тканей и органов. Ереван, с. 428.
- Ракицкая В. В.* 1974. К анализу действия гормонов коры надпочечников на адренэргические структуры мозга. Автореф. канд. дис. Л.
- Ракицкая В. В.* 1975. Пробл. эндокринолог., 21, 6, 75.
- Рапопорт Я. Я.* 1927. Ж. эндокринолог., 2, 3 (9), 245.
- Расин М. С., Бару А. М., Симон Н. Б., Брауде И. Я.* 1970. Бюл. эксперим. биол. и мед., 70, 12, 51.
- Растворова А. М.* 1957. Тезисы докладов I Белорусской конференции анатомов, гистологов, эмбриологов и топографо-анатомов. Минск, с. 274.
- Рейдлер Р. М.* 1971. Развитие периферической адренэргической иннервации в онтогенезе зрело- и незрелорождающихся млекопитающих. Автореф. канд. дис. Л.
- Решетников И. С.* 1967. Морфологические исследования вилочковой железы якутско-помесного крупного рогатого скота в возрастном аспекте. Автореф. канд. дис. М.
- Рикль А. В.* 1943. Бюл. эксперим. биол. и мед., 15, 4-5, 36.
- Родионов В. М., Орлова Л. В., Тууль Л. И., Климова С. П.* 1963. Докл. АН СССР, 151, 5, 1238.
- Родионов В. М., Орлова Л. В., Тууль Л. И., Климова С. П.* 1964. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 8, 3, 3.
- Росин Я. А.* 1965. Физиология вегетативной нервной системы. М., «Наука».
- Рудакова-Суворова Р. Ф.* 1975. Содержание адренокортикотропного гормона в крови при различных гипоталамических нарушениях в эксперименте и клинике. М.
- Руженко А. А.* 1970. Реактивные изменения в коре головного мозга кошки после симпатической денервации мозговых сосудов. Автореф. канд. дис. Донецк.
- Русанов А. М., Рябуха А. К., Забалуева И. И., Борисова Л. Я.* 1970. Сов. здравоохран. Киргизии, 4, 23.
- Русецкий И. И.* 1956. Нарушения функций желез внутренней секреции (клинические наблюдения). Казань, Таткингонздат.
- Рывкина Д. Е.* 1952. Труды Ин-та морфологии животных им. Северцева, 6, М. Изд-во АН СССР, с. 53.
- Рыженков В. Е.* 1958. Тезисы докладов VII Всесоюзной конференции фармакологов. Харьков, с. 127.
- Рыженков В. Е.* 1959а. Пробл. эндокринолог. и гормонотерапии, 5, 1, 39.
- Рыженков В. Е.* 1959б. Пробл. эндокринолог. и гормонотерапии, 5, 6, 19.
- Рыженков В. Е.* 1968. Пробл. эндокринолог., 14, 5, 76.
- Рыженков В. Е.* 1970. В кн.: Регуляторная функция биогенных аминов. Л., с. 96.
- Рыженков В. Е., Сапронов Н. С.* 1970. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 14, 6, 25.
- Рябушко Е. О.* 1957. Пробл. эндокринолог. и гормонотерапии, 3, 5, 82.
- Савицкий С. Ю.* 1974. Характеристика некоторых показателей обмена биогенных аминов в головном мозгу при экспериментальном гипер- и гипотиреозе. Автореф. канд. дис. Киев.
- Савич В. В., Тонких А. В.* 1922. Изв. научного ин-та им. Лесгафта, 5, 37.
- Салийчук Л. И.* 1953. К вопросу о возрастной морфологии эпифиза (верхнего мозгового придатка) человека. Канд. дис. Одесса.
- Салийчук Л. И.* 1962. Сборник научных работ Одесского мед. ин-та, 16, 234.
- Самойлович И. М.* 1965. Бюл. эксперим. биол. и мед., 60, 67.
- Сандуляк Л. И.* 1969. Пробл. эндокринолог., 15, 4, 105.
- Сандуляк Л. И.* 1973. Научные доклады высшей школы. Биол. науки, 5, 50.
- Сандуляк Л. И., Мельник Т. Ф.* 1975. Пробл. эндокринолог., 21, № 2, 96.
- Сапин М. Р.* 1961. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 40, 6, 82.
- Сапин М. Р.* 1967. Анатомо-функциональное исследование кровеносных сосудов надпочечников и роль надпочечных вен в оттоке адреналина. Автореф. докт. дис. М.
- Сапронов Н. С.* 1968. Влияние холинэргических веществ на антидиуретическую функцию нейрогипофиза. Автореф. канд. дис. Л.
- Сапрохин М. И.* 1941. Труды Военно-меди-

- Толтегина Э. Н. 1966. В кн.: Вопросы морфологии нервной и сосудистой систем. Казань, с. 131. (Сб. работ Казанского мед. ин-та).
- Тонких А. В. 1939. Физиол. ж. СССР, 26, 5, 455.
- Тонких А. В. 1949. Первые и гуморальные факторы в происхождении пневмонии и отека легких. М., Медгиз.
- Тонких А. В. 1952. Тезисы докладов научной сессии по нервной регуляции функций эндокринных желез, посвященной 100-летию со дня рождения акад. В. Я. Данилевского. Харьков, с. 95.
- Тонких А. В. 1956. В кн.: Материалы по эволюционной физиологии, вып. 1. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 317.
- Тонких А. В. 1958. В кн.: Проблемы эволюции физиологических функций. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 3.
- Тонких А. В. 1968. Гипоталамо-гипофизарная область и регуляция физиологических функций организма. Л., «Наука».
- Тонких А. В., Борковская Ю. А. 1972. Физиол. ж. СССР, 58, 7, 1001.
- Тонких А. В., Ильина А. И. 1955. Труды VIII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. М., Изд-во АН СССР, с. 605.
- Тонких А. В., Ильина А. И., Теплов С. И. 1965. Физиол. ж. СССР, 51, 6, 755.
- Травчетова Е. И. 1949. Изменение в состоянии надпочечников при внезапной и скоростной смерти. Автореф. канд. дис. Л.
- Тренделенбург П. 1936. Гормоны, их физиология и фармакология, т. 2. М.—Л., Биомедгиз.
- Троицкий В. В. 1937. Пробл. эндокринологии, 2, 4 567.
- Трутнев Е. И. 1961. Учен. зап. Казанского вет. ин-та, 83, 53.
- Трутнев Е. И. 1963. Материалы докладов Всесоюзной научной конференции, посвященной 90-летию Казанского вет. ин-та. Казань, с. 438.
- Турпаев Т. М. 1962. Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора. М., Изд-во АН СССР.
- Турубинер Н. М. 1964. Труды Украинского ин-та экспериментальной эндокринологии, вып. 19. Харьков, с. 190.
- Угаров А. А. 1938. Бюл. эксперим. биол. и мед., 6, 6, 714.
- Угрюмов М. В., Беленький М. А. 1975. Бюл. эксперим. биол. и мед., 80, 12, 87.
- Уколова М. А. 1962. Материалы 14-й конференции физиологов Юга РСФСР. Краснодар, с. 325.
- Уколова М. А. 1972. Роль нейроэндокринных нарушений в патогенезе опухолей яичников. М., «Медицина».
- Уразов И. Г. 1953. Сопровождение по проблеме кортикальной регуляции желез внутренней секреции. М.—Л., с. 68.
- Уразов И. Г. 1955. Вестн. Ленингр. ун-та, 7, 47.
- Уразов И. Г. 1958. Тезисы 4-го съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Киев — Харьков, Изд-во АН УССР, с. 661.
- Урганджян М. Г. 1963. Вопросы биохимии, вып. 3. Ереван, Изд-во АН АрмССР, с. 93.
- Ус Л. А. 1972. В кн.: Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы. М., «Медицина», с. 41.
- Успенский В. И. 1967. Гистамин. М., Медгиз.
- Утевский А. М., Бару А. М. 1964. Ж. Всесоюз. хим. о-ва, 9, 374.
- Утевский А. М., Осинская В. О., Могилевский А. Я. 1960. Материалы 1-й научной конференции, посвященной проблемам физиологии, морфологии, фармакологии и клиники ретикулярной формации головного мозга. М., с. 109.
- Ухтомский А. А. 1950. Собр. соч., т. 1. Л., Изд-во ЛГУ.
- Фалк Б., Нильсен К., Урман К. 1969. В кн.: Корреляция кровоснабжения с метаболизмом и функцией. Тбилиси, Изд-во АН ГССР, с. 167.
- Фальк Я. И. 1913. Материалы для изучения иннервации матки и влагалища. Докт. дис. М.
- Фендлер К., Эндрейс Е., Лишак К. 1971. Пробл. эндокринологии, 17, 1, 51.
- Филимонов И. Н. 1959. Труды 9 съезда Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, вып. 3. Москва — Минск, с. 43.
- Филимонова Е. Н. 1969. V Поволжская конф. физиол., биохим. и фармакол. с участием морфол. Ярославль, с. 517.
- Филиппович А. Ф. 1953. В кн.: Вопросы морфологии рецепторов внутренних органов и сердечно-сосудистой системы. М.—Л., Изд-во АН СССР, с. 182.
- Филонова К. С. 1945. В кн.: Материалы к маркомикроскопии вегетативной нервной системы и желез слизистых оболочек и кожи. М., Медгиз, с. 83.
- Фишер У., Хоммель Х. 1972. Тезисы докладов Всесоюзного съезда эндокринологов «Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы». М., с. 399.
- Фомина М. П. 1973. Вопр. мед. химии, 19, 6, 582.
- Фомина М. П., Грекова Н. И. 1973. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 9, 1, 51.
- Хайсман Е. Б. 1956. Гистологическое строение собственной влагалищной оболочки яичка и ее иннервация. Канд. дис. М.
- Хамидов Д. Х. 1964а. Цитологический и гистологический анализ надпочечных желез при нарушении регулирующих факторов и действии ионизирующей радиации. Автореф. докт. дис. Ташкент.
- Хамидов Д. Х. 1964б. В кн.: Радиационные эффекты в биологических средах и организмах и методы их исследования. Ташкент, «Фан», с. 28.
- Хамидов Д. Х., Войткевич А. А., Зуфаров

- К. А., Овчинникова Г. А. 1966. Надпочечная железа. Ташкент, «Фан».
- Хамидов Д. Х., Цветаева Б. В., Сайдалиев З. Г. 1964. В кн.: Радиационные эффекты в биологических средах и организмах и методы их исследования. Ташкент, «Фан», с. 23.
- Хананаев Л. И. 1959. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 37, 11, 96.
- Харлова Г. В. 1956. Морфофизиологический анализ процесса регенерации чичника после перерезки его сосудисто-нервного пучка. Канд. дис. М.
- Харлова Г. В. 1960. В кн.: Вопросы репаративной и физиологической регенерации. М., Медгиз, 92.
- Харчевникова Г. В., Сергеева В. С. 1974. В кн.: Эндокринные железы. М., с. 106.
- Харченко С. Ф. 1966. Влияние половых гормонов на чувствительность яичников к гонадотропным гормонам. Канд. дис. Черновцы.
- Хватов Б. П. 1950. Труды Крымского мед. ин-та, вып. 14. Симферополь, с. 27.
- Хелинский А. М. 1969. Эпифиз. М., «Медицина».
- Хенкин В. Л. 1949. Пересадка щитовидной железы. Докт. дис. Ростов-на-Дону.
- Хлопина Н. Д., Николаев А. А., Арестов Н. М. 1964. Сборник научных трудов Витебского гос. мед. ин-та, вып. 11. Минск, с. 14.
- Ходоровский Г. И. 1964. Изменения строения и функций семенников под влиянием нервной системы. Автореф. канд. дис. Иваново-Франковск.
- Ходоровский Г. И. 1965. Физиол. ж. СССР, 51, 9, 1128.
- Холодная Е. И. 1965. В кн.: Материалы к микромакроскопической анатомии, вып. 3. Киев, «Здоров'я», с. 102.
- Холодная Е. И. 1966. Нервы и сосуды щитовидной железы человека и некоторых животных. Автореф. канд. дис. Харьков.
- Хусид И. Х., Криволапов И. С. 1967. Тезисы докладов научной студенческой конференции Калининского ГМИ в ознаменование 50-летия Великой Октябрьской социалистической революции. Калинин, с. 252.
- Хьюм Д. М. 1962. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., Медгиз, с. 211.
- Цахаев Г. А., Куйзинштейн Я. В. 1970. Тезисы научных совещаний II съезда Всесоюзного физиологического общества им. И. П. Павлова, т. 2. Л., «Наука», с. 327.
- Цион Л. 1903. Архив биол. наук, Спб., 11, 297.
- Цой С. А. 1964. Пробл. эндокринолог. и гормонотерапии, 10, 6, 66.
- Чайковская Е. В., Смирнов П. А. 1967. Фармакол. и токсикол., 30, 584.
- Часовников Н. С. 1926. Сибирский архив теоретической и клинической медицины, 1, 3-4, Томск, «Красное знамя», с. 184.
- Чебоксаров М. Н. 1910. О секреторных первах надпочечников. Докт. дис. Казань.
- Чердынцев С. Г. 1964. Пробл. эндокринолог., 2, 83.
- Чечулин С. И. Сборник трудов Ин-та высшей нервной деятельности, вып. 1. М., Изд-во ком. акад., с. 405.
- Чигрина З. Г. 1960а. Научн. зап. Черновицкого мед. ин-та, вып. 13. Черновцы, с. 110.
- Чигрина З. Г. 1960б. Научн. зап. Черновицкого мед. ин-та, вып. 13, Черновцы, с. 139.
- Чигрина З. Г. 1962. Научн. зап. Черновицкого мед. ин-та. Черновцы, с. 341.
- Чигрина З. Г. 1963. Влияние блуждающих нервов на строение и функцию яичников и на чувствительность их к гонадотропным гормонам. Канд. дис. Черновцы.
- Чигрина З. Г. 1964. Тезисы докладов 7-го съезда Украинского физиологического общества. Киев, с. 471.
- Чигрина З. Г. 1965. В кн.: Нейрогуморальная регуляция в норме и патологии. Ужгород, с. 92.
- Чижов И. И. 1926. Вилочковая железа и ее патология. I. Эмбриология, гистология и анатомия вилочковой железы. Ростов-на-Дону.
- Чиквашивили Ш. М. 1963. Влияние различных гормонов на компенсаторную гипертрофию яичников. Автореф. канд. дис. Донецк.
- Числовский К. И. 1958. Акушерство и гинекология, 34, 4, 61.
- Чичинадзе Н. К. 1964. Влияние экспериментальной ишемии на капиллярную сеть и паренхимы семенной железы. Тбилиси, «Мединереба».
- Чудновский Л. А. 1955. Труды Ин-та физиологии им. И. П. Павлова, вып. 4. Л., Изд-во АН СССР, с. 237.
- Чудновский Л. А. 1961а. В кн.: Вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, с. 121.
- Чудновский Л. А. 1961б. Физиол. ж. СССР, 47, 5, 638.
- Чудновский Л. А. 1962. В кн.: Вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, с. 211.
- Чудновский Л. А. 1964. Физиол. ж. СССР, 50, 1, 113.
- Чуйко В. А., Медведева И. А., Ошерова О. А. 1975. Кробиология и криомедицина, № 1, 114.
- Чунаева М. З. 1974. В кн.: Эндокринные железы. М., с. 184.
- Чупринова С. И. 1964. В кн.: Физиология и патологии эндокринной системы. Харьков, с. 277.
- Чупринова С. И. 1966. В кн.: Вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, с. 81.
- Чупринова С. И. 1968. Докл. АН СССР, 179, 1, 245.
- Шамарина Н. М. 1964. В кн.: Современные проблемы электрофизиологического исследования нервной системы. М., «Медицина», с. 76.

- Шаньгина К. И.* 1969. В кн.: Ферменты в эволюции животных. Л., «Наука», с. 122.
- Шапиро Б. И.* 1965. Оптико-вегетативные связи промежуточного мозга. М.—Л., «Наука».
- Шапиро И. М.* 1954. Первая система в процессе приживания и восстановления функции щитовидной и надпочечной желез при их аутотрансплантации. Докт. дис. М.
- Шапиро И. М., Невструева В. С.* 1955. Бюл. эксперим. биол. и мед., **40**, 9, 30.
- Шаповалов А. И.* 1964. В кн.: Современные проблемы электрофизиологического исследования нервной системы. М., «Медицина», с. 50.
- Шаргородский Л. Я.* 1949. В кн.: Основы морфологии вегетативной нервной системы. Ташкент, Изд-во АН УзССР, с. 38.
- Шаров П. А.* 1968. Об участии моноаминергических структур ствола мозга в механизме действия некоторых психостимулирующих средств. Канд. дис. М.
- Шевелева В. С., Елицина М. А., Селивра А. И., Шиллинг Н. В.* 1965. В кн.: Функциональная эволюция нервной системы. М.—Л., «Наука», с. 100.
- Шевченко А. А.* 1966. В кн.: Содержание докладов итоговой сессии по вопросам эндемического зоба и тиреотоксикоза Калининского мед. ин-та, с. 72.
- Шевчук Н. А., Сандуляк Л. И., Рыбачук И. М.* 1970. Бюл. эксперим. биол. и мед., **9**, 9.
- Шевчук К. С.* 1964. Материалы 40-й итоговой конференции Черновицкого мед. ин-та, с. 64.
- Шкуренко В. П.* 1972. Материалы к морфологии сосудистого и нервного аппарата вилочковой железы человека. Автореф. канд. дис. Симферополь.
- Шлыков И. П.* 1958. Тезисы докладов 6-го Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Киев, с. 653.
- Шлыков И. П.* 1959а. Труды 2-й гистологической конференции. М., с. 314.
- Шлыков И. П.* 1959б. Труды конференции по вопросам регенерации и клеточного размножения. М., с. 139.
- Шлыков И. П.* 1961а. Труды VI Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов, вып. 2. Харьков, с. 681.
- Шлыков И. П.* 1961б. В кн.: Вопросы регенерации желез внутренней секреции. М., с. 39.
- Шлыков И. П.* 1971. Регенерация щитовидной железы в различных экспериментальных условиях. Автореф. докт. дис. Воронеж.
- Шмелева Г. Н.* 1954. О микроморфологии рецепторной иннервации внутренних женских половых органов. Канд. дис. М.
- Штолянский Г. И.* 1939. Роль вегетативной нервной системы в патологии и терапии некоторых гинекологических заболеваний. Л.
- Шрейберг Г. Л.* 1963. В кн.: Вопросы нейроэндокринной патологии. Горький, с. 118.
- Шрейберг Г. Л.* 1966. В кн.: Физиология и патология гипоталамуса. М., «Наука», с. 31.
- Шрейберг Г. Л., Белова Т. А., Вайсфельд И. Л., Войнова М. Х., Дунаева Л. П., Ильичева Р. Ф., Матлина Э. Ш., Соколинская Р. А., Ширинян Э. Л.* 1970. Тезисы научных сообщений II съезда Всесоюзного физиологического общества им. И. П. Павлова, т. 2. Л., «Наука», с. 209.
- Шульга М. И.* 1953. Труды Ин-та физиологии при Киевском ун-те, **7**, с. 211.
- Шумкова-Трубина К. Г.* 1913. К вопросу о пересадке щитовидной и парашитовидной желез в различные органы и ткани. Дис. Казань.
- Шхвацабая К. Я.* 1938. Бюл. эксперим. биол. и мед., **5**, 2, 188.
- Щедрина Р. Н.* 1970. Докл. АН СССР, **194**, 2, 475.
- Щедрина Р. Н., Эскин И. А.* 1970. В кн.: Регуляторная функция биогенных аминов. Л., с. 126.
- Щербаков С. А., Бахромцев И. Р., Знаменский Д. В., Тер-Осипова Н. А.* 1932. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., **11**, 2, 292.
- Щербаков С. А., Зимницкий В. С., Вишневский А. А., Затворницкая З. А.* 1931. Рус. физиол. ж., **14**, 152.
- Щербаков С. А., Пучков И. В., Дмитриев В. Р.* 1928. Казан. мед. ж., **10**, 963.
- Экклс Дж.* 1966. В кн.: Молекулы и клетки. М., «Мир», с. 167.
- Эскин И. А.* 1939. Бюл. эксперим. биол. и мед., **8**, 1, 43.
- Эскин И. А.* 1940. Бюл. Моск. о-ва испыт. природы. Отд. биол., **49**, 5—6, 125.
- Эскин И. А.* 1941а. Бюл. эксперим. биол. и мед., **11**, 3, 268.
- Эскин И. А.* 1941б. Успехи соврем. биол., **14**, 1, 89.
- Эскин И. А.* 1944. Успехи соврем. биол., **18**, 2, 235.
- Эскин И. А.* 1951. Гормоны оваряльного цикла и первая система. М., «Сов. наука».
- Эскин И. А.* 1956. Успехи соврем. биол., **42**, 3, 343.
- Эскин И. А.* 1957. Патол. физиол. и эксперим. терапия, **1**, 4, 10.
- Эскин И. А., Михайлова Н. В.* 1960. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, **6**, 3, 3.
- Эскин И. А., Михайлова Н. В.* 1963. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, **9**, 2, 10.
- Эскин И. А., Скебельская Ю. Б., Михайлова Н. В.* 1957. Тезисы докладов конференции «Механизм действия гормонов». Киев, Изд-во АН УССР, с. 162.
- Эскин И. А., Скебельская Ю. Б., Михайлова Н. В.* 1959. В кн.: Механизмы действия гормонов. Киев, Изд-во АН УССР, с. 70.
- Эскин И. А., Шапиро Ф. Б.* 1946. Бюл. эксперим. биол. и мед., **21**, 3, 65.
- Эскин И. А., Щедрина Р. Н.* 1964. В кн.:

- Гипофиз — кора надпочечников. Киев, «Наукова думка», с. 18.
- Эскин И. А., Щедрина Р. Н. 1966. В кн.: Физиология и патофизиология гипоталамуса. М., «Наука», с. 147.
- Эскин И. А., Щедрина Р. Н. 1968. V Всесоюзная конференция по нейрохимии. Тезисы докладов. Тбилиси, с. 224.
- Эскин И. А., Щедрина Р. Н., Михайлова Н. В., Конопацкая В. М. 1966. В кн.: Становление эндокринных функций в зародышевом развитии. М., «Наука», с. 262.
- Этинген Л. Е. 1965. Сосудистая система яичников в норме, патологии и эксперименте. Автореф. докт. дис. Душанбе.
- Иудаев Н. А. 1962. Пробл. эндокринол., 3, 3.
- Иудаев Н. А., Панков Ю. А. 1961. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 7, 2, 18.
- Юрьева Л. А. 1954. Тезисы докладов на объединенной сессии Всесоюзного и Украинского ин-тов экспериментальной эндокринологии, посвященной 300-летию воссоединения Украины с Россией. М., Медгиз, с. 111.
- Юсфина Э. З. 1959. В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, Изд-во АН УССР, с. 202.
- Ярыгин В. Н., Родионов И. М., Родионов В. М., Кузмичева Н. А., Комарович Н. Н. 1972. Цитология, 15, 4, 472.
- Abrachams V. C., Kolle G. B., Smart P. 1957. J. Physiol. (Engl.), 139, 1, 137.
- Abrachams V. C., Pickford M. 1954. J. Physiol. (Engl.), 126, 329.
- Abrachams V. C., Pickford M. 1956a. J. Physiol. (Engl.), 131, 3, 712.
- Abrachams V. C., Pickford M. 1956b. J. Physiol. (Engl.), 133, 2, 230.
- Aburaya T., Hata N. 1961. Tohoku J. Exptl Med., 8, 142.
- Ackerman N. B., Arons W. L. 1958. Endocrinology, 62, 723.
- Ahn C. S., Athans J. C., Rosenberg I. N. 1969. Endocrinology, 84, 501.
- Ahren C. 1962. Acta endocrinol., 39, 69, 1.
- Airaksinen M. M., McIsaak W. M. 1968. Life Sci., 7, 471.
- Akmayev I. G., Donath T. 1965. Z. mikrosk. anat. Forsch., 74, 1, 83.
- Albert A. 1952. Annual Rev. Physiol., 14, 481.
- Aleshin B. W. 1960. Acta endocrinol., 51, 13.
- Aleshin B. W. 1961. In: Advances in Thyroid Research. Oxford, p. 332.
- Aleshin B. W. 1964. In: Major Problems in Neuroendocrinology. Basel — N. Y., p. 62.
- Aleyassine H., Lee S. H. 1971. Endocrinology, 89, 125.
- Aliapoulios M. A., Savery A., Munson P. Z. 1965. Federat. Proc., 24, 322.
- Alpert L. K. 1930—1931. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 28, 325.
- Alsat E., Cedard L. 1973. Prostaglandins, 3, 2, 145.
- Ambache N., Perry W.L.M., Robertson P. A. 1956. Brit. J. Pharmacol., 11, 442.
- Anden N., Dahlström A., Fuxe K., Larson K., Olson L., Ungerstedt U. 1966. Acta physiol. scand., 67, 313.
- Anderson E., Long J. 1947. Endocrinology, 119, 92.
- Andona D., Bocci F., Jolli O., Sposo P. 1961. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 37, 4, 153.
- Andres K. H. 1964. Z. Zellforsch., 64, 63.
- Andrews R. V., Folk G. E. 1964. Compar. Biochem. Physiol., 11, 4, 393.
- Anrep G. V. 1912—1913. J. Physiol. (Engl.), 45, 5, 307.
- Aprison M. H. 1962. Rec. Advances Biol. Psychiatry, 4, 133.
- Arai H. 1920. Amer. J. Anat., 28, 59.
- Ariëns Kappers J. 1960. Z. Zellforsch., 52, 163.
- Ariëns Kappers J. 1964. Amer. Zoologist, 4, 47.
- Aron M. 1951. Congr. intern. jubil. Soc. franç. gynecol. Paris, p. 89.
- Aron M., Dobrzaniecki W. 1930. Compt. rend. Soc. biol., 104, 26, 1323.
- Arstila A. 1966. Electron Microscopic Studies on the Structure and Histochemistry of the Pineal gland of the Rat. Diss. Acad. Turku.
- Arvy L. 1963. Histo-enzymologie des glandes endocrines. Paris, Gauthier-Villars.
- Aschner B. 1913. Münchener med. Wochenschr., 41, 2306.
- Asher L. 1912. Z. Biol., 58, 274.
- Asher L. 1912. Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 11, S. 1.
- Asher L., Flack M. 1911. Z. Biol., 55, 3—5, 83.
- Asher L., Pflüger O. 1928. Z. Biol., 87, 2, 115.
- Atack C. V., Ericson L. E., Melander A. 1972. J. Ultrastruct. Res., 41, 484.
- August S., Gubner R. 1949. Bull. N. Y. Acad. Med., 25, 446.
- Axelrod J. 1962. Ultrastructure and Metabolism of Nervous System., Res. Publ., 40, 280.
- Axelrod J. 1964. In: Progress in Brain Research, v. 8. Biogenic Amines. Amsterdam, p. 81.
- Axelrod J., Albers R. W., Clemente C. D. 1959. J. Neurochem., 2, 68.
- Axelrod J., MacLean P. D., Albers R. W., Weissbach H. 1961. In: Regional Neurochemistry. S. S. Kety, J. Elkes (Eds.). Pergamon Press, p. 307.
- Axelrod J., Shein H. M., Wurtman R. J. 1969. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 62, 544.
- Axelrod J., Weissbach H. 1960. Science, 131, 1312.
- Axelrod J., Weissbach H. 1961. J. Biol. Chem., 236, 211.
- Axelrod J., Wurtman R. J., Snyder S. H. 1965. J. Biol. Chem., 240, 2, 949.
- Ayres P. J., Garrod O., Tait S. A., Tait J. F. 1958. Intern. Sympos. on Aldosterone. London, p. 143.
- Azhipa Ja. I., Evseyev L. P., Klyuchare-

- va Z. S. 1976. Abstracts 10 Intern. Congr. of Biochem. Hamburg, p. 599.
- Azzone G., Azzi A. 1966. *Biochim. et biophys. acta*, 117, 332.
- Bacchus H. 1954. *Amer. J. Physiol.*, 178, 437.
- Bachrach D. 1957. *Z. Zellforsch.*, 46, 457.
- Bachrach D., Kovács K., Traub A., Horvath E., Korpassy B. 1954. *Acta morphol. Acad. scient. hung.*, 4, 2, 179.
- Bachromejew I. R., Ter-Ossipowa N. A. 1935. *Endokrinologie*, 15, 6, 404.
- Bacq L. M., Brouha L. 1932. *Arch. intern. physiol.*, 35, 250.
- Bactjer A. M. 1930. *Amer. J. Physiol.*, 93, 41.
- Badrick F. E., Brimblecombe R. W., Reiss J. M., Reiss M. 1954. *J. Endocrinol.*, 11, 4, 305.
- Baird D. T. 1974. *J. Endocrinol.*, 62, 2, 413.
- Bakay L. 1940. *Ber. ges. Physiol.*, 121, 1—2, 84.
- Baker L. E., Carrell A. 1939. *J. Exptl Med.*, 70, 1, 29.
- Ban T. 1966. *Progr. Brain Res.*, 21A, 1.
- Ban T., Zyo K. 1962. *J. Osaka Univ.* 12, 395.
- Bandmann F. 1949. *Chirurg*, 20, 3, 132.
- Bandmann F. 1950. *Brunns' Beitr. klin. Chirurgie*, 181, 1—4, 419.
- Barbarossa C., De Martino C., Peruzzy D., Tortolonia G. 1960. 1-st Intern. Congr. Endocrinol. Copenhagen, p. 79.
- Bargmann W. 1948—1949. *Z. Zellforsch.*, Abt. A, 34, 610.
- Bargmann W. 1966. *Intern. Rev. Cytol.*, 19, 183.
- Bargmann W., Knoop A. 1960. *Z. Zellforsch.*, 52, 2, 256.
- Barracough C. A. 1955. *Federat. Proc.*, 14, 1, 9.
- Barracough C. A., Sawyer Ch. H. 1957. *Endocrinology*, 61, 341.
- Barnett R. J. 1954. *Endocrinology*, 55, 4, 484.
- Barnett R. J., Greer R. O. 1951. *Endocrinology*, 49, 337.
- Barry I. 1968(1969). *Compt. rend. Soc. Biol.*, 162, 11, 1946.
- Barry I. 1970. In: *Neuroendocrinologie*. Paris, p. 59.
- Bartelstone H. J., Nasmyth P. A. 1965. *Amer. J. Physiol.*, 208, 754.
- Bastomsky C. H., McKenzie J. M. 1967. *Amer. J. Physiol.*, 213, 753.
- Bastomsky C. H., Rosenfeld P. S., Rosenberg I. N. 1966. *Endocrinology*, 78, 2, 401.
- Baumgarten H. G., Falck B. R., Holstein A. F., Owman Ch., Owman T. 1968. *Z. Zellforsch.*, 90, 81.
- Baur H., Staub H. 1948. *Helv. phys. acta*, 6, 462.
- Baust W., Katz P. 1961. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 272, 575.
- Beauvallet M., Le Breton E., Salle J. 1951. *Compt. rend. Acad. sci.*, 232, 1243.
- Ben-David M., Dikstein S., Sulman F. G. 1964. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 117, 2, 511.
- Benetato G., Hanlica J., Nestianu V., Bubițianu E. 1963. *J. physiol. (France)*, 55, 649.
- Benetato Cr., Uluitu M., Suhaciu Ch. 1967. *Rev. roum. physiol.*, 4, 107.
- Bennett D., Gorbman A. 1951. *Endocrinology*, 49, 310.
- Bennett M. V. L. 1964. *Annual Rev. Physiol.*, 26, 289.
- Benoit J., Assenmacher I. 1953. *Arch. anat. microsc. et morphol. exptl.*, 42, 334.
- Benoit J., Assenmacher I. 1955. *J. physiol. (France)*, 47, 3, 427.
- Benoit J., Assenmacher I. 1960. 1st Intern. Congr. Endocrinol. Copenhagen, p. 9.
- Ber A. 1970. *Cancer Res.*, 30, 426.
- Berg G. R., Klein D. C. 1971. *Endocrinology*, 89, 453.
- Bergman R. N., Miller R. E. 1973. *Amer. J. Physiol.*, 225, 2, 481.
- Berkley H. T. 1894. *Brain J. Neurol.*, 17, 68, 515.
- Bern H. A. 1963. In: *General Physiology of Cell Specialization*. N. Y.—London, p. 349.
- Bertler A., Carlsson A., Rosengren E. 1956. *Naturwissenschaften*, 43, 22, 521.
- Bertler A., Falck B., Owman Ch. 1963 (1964) *Kgl. fysiogr. sällskap. Lund förhandl.*, 33, 1—6, 13.
- Bertler A., Falck B., Owman Ch., 1964. *Acta physiol. scand.*, 63, 239, 1.
- Bertler A., Rosengren E. 1966. *Pharmacol. Rev.*, 18, 769.
- Beugen V. L., Werff ten Bosch v. d. J. J. 1960. 1st Intern. Congr. Endocrinol. Copenhagen, p. 95.
- Beugen V. L., Werff ten Bosch v. d. J. J. 1961. *Acta endocrinol.*, 38, 585.
- Bickenbach W., Döring G. K., Uhlenhoff M. 1952. *Arch. Gynäkol.*, 181, 5, 524.
- Birks R. I., McIntosh F. C. 1961. *Canad. J. Biochem. and Physiol.*, 39, 787.
- Biskind M. S., Biskind G. R. 1944. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 55, 176.
- Bisset G. W., Hilton S. M., Poisner A. M. 1967. *Proc. Roy. Soc. B*, 166, 422.
- Björklund A. 1968. *Z. Zellforsch.*, 89, 4, 573.
- Björklund A., Falck B., Hromek F., Owman Ch., West K. A. 1970. *Brain Res.*, 17, 1, 1.
- Blair-West I. R., Cochlan I. P., Denton D. A., Goding I. R., Munro I. A., Peterson R. E., Wintour M. 1962. *J. Clin. Invest.*, 41, 1606.
- Bloch E., Beuerschke D. 1965. *Endocrinology*, 76, 1, 43.
- Bloch E., Romney S. L., Klein M., Lippiello L., Cooper L., Coldring J. P. 1965. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 119, 2, 449.
- Bloom F. E., Oliver A. P., Salmoiraghi G. C. 1963. *Intern. J. Neuropharmacol.*, 2, 181.
- Bogdanski D. F., Udenfriend S. 1956. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, 116, 7.
- Bogdanski D. F., Weissbach H., Udenfriend S. 1958. *J. Pharmacy and Pharmacol.*, 10, 525.
- Bornemisshka G., Csalay L., Horvat G., Ludani G. 1955. *Acta med. Acad. scient. hung.*, 8, 2, 187.
- Botar J. 1959a. *Arch. anat., histol. et embryol.*, 42, 5—8, 297.
- Botar J. 1959b. *Verhandl. anat. Ges. 56 Versamml. Zürich*, 8—12 April. Jena, S. 461.

- Botar J.* 1959c. Bull. Assoc. anatomistes. Compt. rend. Assoc. anatomistes, 102, 190.
Botar J. 1959d. Riv. anat. pathol. et oncol., 15, 2, 131.
Botar J. 1960. VII Intern. Congr. Anatomists. N.Y., p. 331.
Botar J. 1966. The Autonomic Nervous System. Budapest.
Botkin A. L., Jensen H. 1952. Endocrinology, 50, 1, 68.
Bouman P. R., Gaarenstroom I. H., Smelik P. G., Wied D. de. 1957. Acta physiol et pharmacol. neerl., 6, 368.
Bowers C. Y., Redding T. W., Schally A. V. 1964. Endocrinology, 74, 559.
Bowers C. Y., Redding T. W., Schally A. V. 1965. Endocrinology, 77, 4, 609.
Bradley P. B., Wolstencroft I. H. 1965. Brit. Med. Bull., 21, 15.
Bräuecker W. 1923. Anat. Anz., 56, 1, 225.
Braunsteiner H., Pakesch F., Vetter H. 1951. Klin. Wochenschr., 63, 359.
Bray G. A. 1966. Endocrinology, 79, 554.
Breitner C., Picchioni A., Chin L. 1964. J. Neuropsychiatry, 5, 153.
Breitner C., Picchioni A., Chin L., Burton L. E. 1961. In: Diseases of Nervous System, 22, Suppl., 1.
Brenner R. M. 1963. Amer. J. Anat., 112, 1, 81.
Bridges T. E., Thorn N. A. 1970. J. Endocrinol., 48, 2, 265.
Brill L. 1915. Arch. Microsc. Anat., 86, 1, 338.
Britton S. W. 1925. Amer. J. Physiol., 76, 291.
Brock S., Doty G. E., Krasno L., Ioy A. C. 1940. Endocrinology, 27, 3, 504.
Brodie B. B., Beaven M. A. 1963. Méd. exptl, 8, 320.
Brodie B. B., Costa E. 1962. Monoamines et système nerveux, p. 13.
Brodie B. B., Spector S., Shore P. A. 1959. Ann. N. Y. Acad. Sci., 80, 609.
Brodish A. 1963. Endocrinology, 73, 727.
Brodish A. 1964a. Endocrinology, 74, 28.
Brodish A. 1964b. In: Major Problems in Neuroendocrinology. E. Bajusz, G. Jasmin (Eds.), Basel — N. Y., S. Karger, p. 177.
Brodish A., Long C. N. H. 1962. Endocrinology, 71, 298.
Bronk D. W., Lewy F. H., Larrabee M. G. 1936. Amer. J. Physiol., 116, 15.
Brooks C. M. 1933. Amer. J. Physiol., 106, 251.
Brooks C. M. 1937. Amer. J. Physiol., 120, 3, 544.
Brooks C. M. 1938. Amer. J. Physiol., 121, 157.
Brooks C. M., Ishikawa T., Koizumi K., Lu H. 1966. J. Physiol. (Engl.), 182, 1, 217.
Brooks C. M., Koizumi K., Zeballos G. A. 1967. Acta physiol. latinoamer., 16, 2, 83.
Brooks C. M., Ushiyama J., Lange G. 1962. Amer. J. Physiol., 202, 3, 487.
Broulik P., Pacovsky V., Hrba J. 1967. Physiol. bohemosl., 16, 1, 28.
Brown B. B., Werner H. W. 1954. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 110, 180.
Brown G. L. 1965. Proc. Roy. Soc., B, 162, 1.
Brown G. L., Bülbring E., Burns B. D. 1948. J. Physiol. (Engl.), 107, 115.
Brown-Grant K., Harris G. W., Reichlin S. 1954. J. Physiol. (Engl.), 126, 1, 41.
Brown-Grant K., Harris G. W., Reichlin S. 1957. J. Physiol. (Engl.), 136, 364.
Brownstein M., Axelrod J. 1974. Science, 184, 4133, 163.
Brownstein M., Holz R., Axelrod J. 1973a. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 186, 109.
Brownstein M., Saavedra J. M., Axelrod J. 1973b. Mol. Pharmacol., 9, 5, 605.
Brugsch Th., Dresel K., Lewy F. H. 1921. Z. ges. exptl. Med., 25, 1—2, 262.
Bülbring E. 1960. Ciba Foundat. Sympos. Adrenergic Mechanism, London, p. 275.
Bülbring E., Burn J. H. 1949. Brit. J. Pharmacol., 4, 202.
Bulliard H. 1923. Arch. zool. exptl. et gen., 61, 4, 533.
Bürger M. 1930. Klin. Wochenschr., 9, 104.
Bürger M., Brandt W. 1935. Z. ges. exptl. Med., 96, 375.
Bürger M., Kramer H. 1928. Z. ges. exptl. Med., 61, 449.
Burget G. E. 1917. Amer. J. Physiol., 44, 4, 492.
Burn J. H., Gibbons W. R. 1965. J. Physiol. (Engl.), 181, 214.
Burn J. H., Rand M. J. 1962. Advances Pharmacol., 1, 1.
Burr I. M., Sharp R. 1974. Endocrinology, 94, 3, 835.
Buss H., Gusek W. 1965. Endokrinologie, 48, 1—2, 76.
Butcher E. O. 1932. Anat. Rec., 54, 1, 87.
Butterworth K. R., Mann M. 1957. Brit. J. Pharmacol., 12, 422.
Bygdeman S., Euler U. S., Hökfelt B. R. 1960. Acta physiol. scand., 49, 1, 21.
Calas A., Assenmacher J. 1970. Z. Zellforsch., 109, 1, 64.
Calas A., Vors M. C., Assenmacher J. 1969 (1970). Compt. rend. Soc. biol., 163, 8—9, 1890.
Camanni F., Molinatti G. M. 1958. Acta endocrinol., 29, 369.
Cameron E. C., Copp D. H. 1963. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 114, 278.
Campenhout E. van, Cornelis G., Denlim Th. 1954. Ann. endocrinol., 15, 2, 89.
Cannon W. B. 1916. Amer. J. Physiol., 40, 128.
Cannon W. B. 1928. Ergebn. Physiol., 27, 380.
Cannon W. B. 1929a. Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage; an Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement. 2nd ed. N. Y., Appleton.
Cannon W. B. 1929b. Physiol. Revs. 9, 399.
Cannon W. B., Binger C. A. L., Fitz R. 1914—1915. Amer. J. Physiol., 36, 4, 363.
Cannon W. B., Cattell Mc. K. 1916. Amer. J. Physiol., 41, 58, 74.
Cannon W. B., Fitz R. 1915. Trans. Assoc. Amer. Physicians, 30, 302.

- Cannon W. B., Fitz R. 1916. Amer. J. Physiol., 40, 1, 126.
- Cannon W. B., Newton H. E., Bright E. M., Menkin V., Moore R. M. 1929. Amer. J. Physiol., 89, 84.
- Cannon W. B., Nice L. B. 1913. Amer. J. Physiol., 32, 44.
- Cannon W. B., Rosenblueth A. 1937. *Autonomic Neuro-Effector Systems*. N. Y., McMillan and Co.
- Cannon W. B., Smith P. E. 1922. Amer. J. Physiol., 60, 476.
- Car N. C., Pearson C. M. 1974. Clin. chim. acta, 50, 435.
- Cardinali D. P., Rosner J. M. 1971. Endocrinology, 89, 301.
- Cardinali D. P., Wurtman R. J. 1972. IV Intern. Congr. Endocrinol. Abstrs Short Commun. Amsterdam, Excerpta Medica, p. 51.
- Care A. D., Keynes W. M., Duncan T. 1966. J. Endocrinol., 34, 299.
- Carlisle D. 1951. J. Exptl Biol., 28, 4, 463.
- Carlson R. 1962. Anat. Rec., 142, 2, 220.
- Carlsson A., Falck B., Hillarp N. A. 1962. Acta physiol. scand., 52, 196, 1.
- Carlsson A., Rosengren E., Bertler A., Nilsson J. 1957. In: *Psychotropic Drugs*. G. Garattini, V. Ghetti (Eds.). Amsterdam — London — N. Y., Elsevier, p. 363.
- Caro L. 1953. Z. Anat. und Entwicklungsgesch., 117, 295.
- Carr L. A., Moor K. E. 1968. Neuroendocrinology, 3, 285.
- Casentini S., Poll A., Martini L. 1957. Brit. J. Pharmacol., 12, 166.
- Cehovic G., Nguyen-Ba Giao P. Th., Posternak T. 1973. Compt. rend. Acad. sci., D277, 19, 2057.
- Cession-Fossion A., Lecomte J., Vandermeulen R. 1968. Compt. rend. Soc. biol., 161, 2086.
- Chang H. C., Chia K. F., Hsü C. H., Lim R. K. S. 1937a. Chin. J. Physiol., 12, 1.
- Chang H. C., Chia K. F., Hsü C. H., Lim R. K. S. 1937b. Chin. J. Physiol., 12, 309.
- Chang H. C., Chia K. F., Hsü C. H., Lim R. K. S. 1937c. J. Physiol. (Engl.), 90, 87.
- Chang H. C., Chia K. F., Hsü C. H., Lim R. K. S. 1938. Chin. J. Physiol., 13, 13.
- Chang H. C., Huang I. J., Lü Y. M., Tsang Y. C. 1940. Chin. J. Physiol., 15, 445.
- Chatterjee A. 1965. Naturwissenschaften, 52, 456.
- Cheng C. P., Sayers G., Goodman L. S., Swinyard C. A. 1949a. Amer. J. Physiol., 158, 45.
- Cheng C. P., Sayers G., Goodman L. S., Swinyard C. A. 1949b. Amer. J. Physiol., 159, 426.
- Chirvan-Nia P. 1961. J. physiol. (France), 53, 2, 299.
- Chou Chia-jiu, Chang Chi-yao, Wang Chih-chun. 1957. Acta physiol. sinica, 21, 2, 119.
- Chu Luke L. H., MacGregor R. R., Liu Paul I., Hamilton J. W., Cohn D. V. 1973. J. Clin. Invest., 52, 12, 3089.
- Clark G. A. 1924. J. Physiol. (Engl.), 58, 294.
- Clark G. A. 1925. J. Physiol. (Engl.), 59, 6, 466.
- Clark G. A. 1926. J. Physiol. (Engl.), 61, 4, 576.
- Clayton J. A., Masuoka D. T. 1968. Endocrinology, 83, 263.
- Clayton J. A., Szego C. M. 1967. Endocrinology, 80, 689.
- Code C. 1956. Ciba Foundat. Sympos. Histamine. London, p. 189.
- Colfer H. F. 1949. Trans. Amer. Goiter Assoc., 376.
- Colfer H. F., Groot J., Harris G. M. 1950. J. Physiol. (Engl.), 111, 328.
- Collet P., Peres G. 1949. Compt. rend. Soc. biol., 143, 15—16, 1071.
- Collin R., Hennequin L. 1936. Compt. rend. Soc. biol., 121, 84.
- Collu R., Jequier J. C., Letarte J., Leboeuf G., Ducharme J. R. 1974. Neuroendocrinology, 14, 3—4, 139.
- Cotwell A. R. 1930. Amer. J. Physiol., 91, 679.
- Compani M., Peruzzo L. 1953. Anesth. et analg., 10, 378.
- Coore H. G., Randle P. I. 1964. Biochem. J., 93, 66.
- Copp D. H., Cameron E. C., Cheney B. A., Davidson A. G., Henze K. G. 1962. Endocrinology, 70, 5, 638.
- Copp D. H., Davidson A. G. 1961. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 107, 2, 342.
- Coppola J. A. 1969. Neuroendocrinology, 5, 1—2, 75.
- Coppola J. A., Leonardi R. G., Lippmann W. 1966. Endocrinology, 78, 1, 225.
- Coppola J. A., Leonardi R. G., Lippmann W., Perrine J. W., Ringler I. 1965. Endocrinology, 77, 3, 485.
- Corkill A. B., Tiegs O. W. 1933. J. Physiol. (Engl.), 78, 161.
- Corral J. M. 1918. Z. Biol., 68, 9, 395.
- Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T. 1968. Life Sci., 7, 107.
- Costa E. 1960. Intern. Rev. Neurobiol., 2, 175.
- Costa E., Guidotti A., Hanbauer J. 1974. Life Sci., 14, 1169.
- Costa E., Zetler J. 1958. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 98, 249.
- Coujard R. 1954. Arch. anat. microsc. et morphol. exptl., 43, 4, 321.
- Coupland R. E. 1959. J. Endocrinol., 18, 154.
- Coupland R. E., Holmes R. L. 1958. J. Physiol. (Engl.), 141, 1, 97.
- Coville P. F., Telford J. M. 1970. Brit. J. Pharmacol., 39, 49.
- Craft I. L., Fergusson I. L. C., Smith B., Youssefnejadian E. 1973. J. Obstetr. and Gynaecol. Brit. Commonwealth, 80, 12, 1095.
- Crane G. E., Wolfman M. 1960. J. Nervous and Mental Disease, 130, 134.
- Croll M. M. 1928. J. Physiol. (Engl.), 66, 316.
- Cryer P. E., Herman C. M., Sode J. 1971. Endocrinology, 89, 3, 918.

- Csalay L., Horvat G., Ludani G. 1955. Acta physiol., 8, 2, 109.
- Cuello A. C., Shoemaker W. J., Ganong W. F. 1974. Brain Res., 78, 1, 57.
- Curtis D. R., Ryall R. W. 1964. Nature, 203, 652.
- Curtis D. R., Ryall R. W. 1966a. Exptl Brain Res., 2, 49.
- Curtis D. R., Ryall R. W. 1966b. Exptl Brain Res., 2, 66.
- Curtis D. R., Ryall R. W. 1966c. Exptl Brain Res., 2, 81.
- Curtis D. R., Ryall R. W., Watkins J. C. 1966. Exptl Brain Res., 2, 97.
- Cushman P., Alter S., Hilton I. G. 1966. J. Endocrinol., 34, 271.
- Cutore G. 1912. Anat. Anz., 40, 23—24, 657.
- Dahl W. Z. 1915. Z. Geburtshilfe und Gynäk., 78, 539.
- Daily W. J. R., Ganong W. F. 1958. Endocrinology, 62, 442.
- Daimond I. 1959. J. Physiol. (Engl.), 145, 611.
- Dale H., Richard A. 1927. J. Physiol. (Engl.), 62, 201.
- Dandy W. E. 1940. J. Amer. Med. Assoc., 114, 2, 312.
- D'Angelo S. A. 1956. Federat. Proc., 15, 44.
- D'Angelo S. A. 1960. 1st Intern. Congr. Endocrinol. Copenhagen, p. 5.
- D'Angelo S. A., Wall N. R. 1973. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 143, 4, 941.
- Daniel P. M., Prichard M. M. L. 1956. Quart. J. Exptl Physiol., 41, 215.
- Daniel P. M., Prichard M. M. L. 1958. J. Physiol. (Engl.), 143, 25.
- Danielopolu D. 1947. Acta med. scand., 126, 6.
- Danon D. 1951. Acta anat., 13, 1—2, 163.
- Darkschewitsch L. 1886a. Zbl. ges. Neurol. und Psychiatr., 5, 29.
- Darkschewitsch L. 1886b. Versuche über Durchschneidung der hinterem Gehirncommissur beim Kaninchen. Aus dem physiol. Inst. Univ. Strassburg, s. 120.
- Davidova H., Rüdiger W. 1969. Biol. Rundschau, 7, 2, 54.
- Deanesly R. 1954. J. Endocrinol., 11, 197.
- Deanesly R. 1956. J. Endocrinol., 13, 211.
- Debons A. F., Krimsky I., From. A. 1970. Amer. J. Physiol., 219, 938.
- De Castro F. 1923. Trav. Lab. rech. biol. Madrid, 21, 423.
- Deckert I., Zynfsge J., Rafaelsen O. I. 1966. Paper read at the Z. Meeting of European Diabetes Association, Aarhus.
- De Iraldi A. P., Zieher L. M. 1966. Life Sci., 5, 2, 149.
- Del Castillo J., Katz B. 1955. J. Physiol. (Engl.), 128, 157.
- Dempster W. J. 1955. Brit. J. Surg., 42, 175, 540.
- Denber H. C. B. 1944a. Compt. rend. Soc. physiol., hist. natur. Geneve, 61.
- Denber H. C. B. 1944b. Recherches sur l'innervation des capsules surrenales chez l'homme et quelques autres mammiferes. Geneve, Füssli.
- Denber H. C. B. 1947. Ann. Surg., 126, 332.
- Dennosuke J., Akitane M. 1960. Acta med. Okayama, 14, 145.
- Deuben R. R., Meites J. 1964. Endocrinology, 74, 3, 408.
- Dietrich S. 1927. Klin. Wochenschr., 6, 857.
- Dillon P. T., Babe J., Meloni C. R., Canary J. J. 1970. New England J. Med., 283, 1020.
- Dixit B. N., Buckley J. P. 1969. Neuroendocrinology, 4, 32.
- Dogiel A. S. 1894. Arch. Anat. und Physiol., Anat. Abt., 90.
- Dogiel A. S. 1903. Der Bau der Spinalganglia des Menschen und der Säugetiere. Jena, C. Fischer.
- Donald N., Ross D. 1969. Ann. N. Y. Acad. Sci., 157, 2, 740.
- Donaldson E. M., Hoimes W. N., Stachenko J. 1965. Gen. and Compar. Endocrinol., 5, 5, 542.
- Donoso A. O., Stejano F. J. E., Biscardt A. M., Cukier J. 1967. Amer. J. Physiol., 212, 737.
- Donovan B. T., Harris G. W. 1954. Nature, 174, 503.
- Doppler K., Steinmetzer K. 1929. Wiener klin. Wochenschr., 1, 441.
- Dordoni F., Fortier C. 1950. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 75, 815.
- Dougherty T. F., White A. 1943. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 53, 2, 132.
- Douglas W. W., Poisner A. M. 1964. J. Physiol. (Engl.), 172, 1, 19.
- Dreifuss J. J., Kelly J. A. 1970. J. Physiol. (Engl.), 212, 1, 170.
- Dresel K., Zimmin h. 1923. Biochem. Z., 139, 463.
- Duchene-Murallaz P., Bilet J., Berthelay J. 1961(1962). Compt. rend. Soc. biol., 155, 12, 2341.
- Duke H. N., Pickford M., Watt J. A. 1950. J. Physiol. (Engl.), 111, 81.
- Dumont L. 1956a. Compt. rend. Soc. biol., 150, 4, 728.
- Dumont L. 1956b. Compt. rend. Acad. sci. 242, 9, 296.
- Duner H. 1954. Acta physiol. scand., 32, 62.
- Duvernoy I., Bugnon C., Gorget A. 1973. Compt. rend. Acad. Sci., Paris, 276, 3441.
- Dyball R. E. 1968. Brit. J. Pharmacol., 33, 329.
- Dyball R. E. 1971. J. Physiol. (Engl.), 214, 2, 245.
- Dyball R. E., Koizumi K. 1969. J. Physiol. (Engl.), 201, 3.
- Eccles J. C. 1957. The Physiology of Nerve Cells. Baltimore, John Hopkins Press.
- Eccles J. C. 1964. The Physiology of Synapses. Berlin, Springer.
- Eccles R. M., Libet B. 1961. J. Physiol. (Engl.), 157, 484.
- Ecker A. 1846. Der feinere Bau der Nebennieren beim Menschen und der vier Wirbeltierklassen. Braunschweig.
- Eckert R. 1963. J. Gen. Physiol., 46, 573.
- Eechaute W., Lacroix E., Coessens R. 1962a. Arch. intern. physiol. et biochim., 70, 117.

- Eechaute W., Lacroix E., Leussen I., Bouckaert J. J.* 1962b. Arch. intern. pharmacodyn. et therap., 139, 403.
- Egdahl R. H., Richards J. B.* 1956. Amer. J. Physiol., 185, 235.
- Eger W., Titze W.* 1943. Zbl. allgem. Pathol. und pathol. Anat., 80, 417.
- Eggena P., Thorn N. A.* 1970. Acta endocrinol. 65, 3, 442.
- Eitel H. D.* 1934. Dtsch. Z. Chirurg., 242, 7—8, 377.
- Eitel H. D.* 1936. Dtsch. Z. Chirurg., 247, 9—10, 647.
- Eitel H. D., Krebs H. A., Joesser A.* 1933. Klin. Wochenschr., 12, 615.
- Elliott K. A. C., Jasper H. H.* 1959. Physiol. Rev., 39, 383.
- Elliott T. R.* 1912. J. Physiol. (Engl.), 44, 5—6, 374.
- Elliott T. R.* 1913. J. Physiol. (Engl.), 46, 285.
- Elliott T. R.* 1915. J. Physiol. (Engl.), 49, 38.
- Ellis L. G.* 1969. J. Reprod. and Fertil., 18, 159.
- Ellis L. G.* 1972. Endocrinology, 90, 17.
- Ellison N., Weller J., Klein D. C.* 1972. J. Neurochem., 19, 1335.
- Ely R. S., Bray P. F., Raite R. B., Kelley V. C.* 1954. J. Clin. Invest., 33, 1587.
- Emanuel R.* 1942. Z. Geburtshilfe und Gynäk., 124, 44.
- Emmelin N., Muren A.* 1949. Acta physiol. scand., 17, 4, 345.
- Endersby C. A., Wilson C. A.* 1974. Brain Res., 73, 2, 321.
- Endröczy E., Bata G., Martin J.* 1958. Endocrinologie, 35, 280.
- Endröczy E., Nagy D.* 1951. Acta physiol. Acad. scient. hung., 2, 11.
- Endröczy E., Schreiber J., Zissak K.* 1963. Acta physiol. Acad. scient. hung., 24, 2, 211.
- Engström G., Svensson T. H., Waldeck B.* 1974. Brain Res., 77, 3, 471.
- Eppinger H., Falta W., Ruelinger C.* 1908. Z. klin. Med., 66, 1.
- Eränkő O.* 1955. Nature, 175, 88.
- Eränkő O.* 1958. Nature, 182, 4629, 183.
- Eränkő O.* 1960. In: Adrenergic Mechanisms. London, Churchill, p. 103.
- Eränkő O., Härkönen M.* 1962. Ann. med. exptl. et biol. fenniae, 40, 2, 129.
- Eränkő O., Härkönen M.* 1964. Acta physiol. scand., 61, 299.
- Eränkő O., Hopsu V.* 1958. Endocrinology, 62, 15.
- Erickson L. E.* 1972. J. Ultrastruct. Res., 41, 467.
- Erickson L. E., Ertel R. I., Ungar F.* 1966. Endocrinology, 78, 2, 343.
- Erickson L. E., Häkanson R., Melander A., Owman Ch., Sundler F.* 1972. Endocrinology, 90, 795.
- Erickson L. E., Melander A., Owman Ch., Sundler F.* 1970. Endocrinology, 87, 915.
- Ernoult H.* 1930. Compt. rend. Soc. biol., 103, 946.
- Erspamer V.* 1961. In: Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd 3. Basel — Stuttgart, s. 151.
- Erspamer V.* 1966. In: Handbook of Experimental Pharmacology, v. 19. Berlin, Springer, p. 270.
- Eschbach W.* 1953. Zbl. Gynäk., 75, 44, 1729.
- Eser S.* 1951. Bull. Fac. méd. Istanbul, 14, 242.
- Eskin I. A., Skebelskaja U. B.* 1960. 1st Intern. Congr. Endocrinol. Copenhagen, p. 51.
- Etcheverry A. O.* 1937. Compt. rend. Soc. biol., 126, 147.
- Euler C., Holmgren B.* 1956a. J. Physiol. (Engl.), 131, 125.
- Euler C., Holmgren B.* 1956b. J. Physiol. (Engl.), 131, 137.
- Euler U. S.* 1950. Ergebn. Physiol., 46, 261.
- Euler U. S.* 1956. Noradrenaline. Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects. American Lecture Series. Springfield.
- Euler U. S., Folkow B.* 1953. Arch. exptl. Pathol. und Pharmakol., 219, 242.
- Euler U., Luft R.* 1952. Metabolism, 1, 528.
- Everett J. W., Sawyer C. H.* 1949. Endocrinology, 45, 581.
- Falck B.* 1962. Acta physiol. scand., 56, suppl., 197.
- Falck B.* 1964. In: Progress in Brain Research, v. 8. Biogenic Amines. Amsterdam, p. 28.
- Falck B., Larson B., Mecklenburg C. V., Rosengren E., Svénacius K.* 1964. Acta physiol. scand., 62, 491.
- Falck B., Owman Ch., Rosengren E.* 1966. Acta physiol. scand., 67, 300.
- Farrell G.* 1958. Physiol. Revs, 38, 4, 709.
- Farrell G.* 1959. Endocrinology, 65, 2, 239.
- Farrell G.* 1960a. Acta endocrinol., 50, 57.
- Farrell G.* 1960b. Circulation, 21, 1009.
- Farrell G.* 1960c. 1st Intern. Congr. Endocrinol. Copenhagen, p. 57.
- Farrell G., Koletsky S., Lapham L. W.* 1959. Federat. Proc., 18, 44.
- Farrell G. L., McCann S. M.* 1952. Endocrinology, 50, 274.
- Fawcett D. M., Kirkwood S.* 1953. J. Biol. Chem., 205, 795.
- Federspil G., Casara D., Pedrazzoli S., Siculo N., Scandellari C.* 1974. Diabetologia, 10, 1, 13.
- Feldberg W., Minz B.* 1933. Arch. ges. Physiol., 233, 657.
- Feldberg W., Vogt M.* 1948. J. Physiol. (Engl.), 107, 372.
- Feldman J. M., Lebovitz H. E.* 1970. Diabetes, 19, 475.
- Feldman J. M., Lebovitz H. E.* 1972. IV Intern. Congr. Endocrinol. Abstrs Short Commun. Amsterdam, Excerpta Medica, p. 35.
- Feldman J. M., Lebovitz H. E.* 1973. Endocrinology, 92, 5, 1469.
- Fels E.* 1955. Compt. rend. Soc. biol., 149, 1666.
- Fels E.* 1956. Compt. rend. Soc. biol., 150, 1471.

- Feng T. P., Li T. H. 1941. *Chin. J. Physiol.*, **15**, 367.
- Ferner H. 1954. *Acta neuroveget.*, **9**, 1—4, 47.
- Fick W. 1924. *Klin. Wochenschr.*, **30**, 135.
- Fiore-Donati L., Pollice L., Chicco-Bianchi L. 1959. *Experientia*, **15**, 193.
- Fischer P., Renson J., Ciccarone P. 1959. *Arch. intern. physiol. et biochim.*, **67**, 147.
- Fisher C., Ingram W. R., Ranson S. W. 1938. Diabetes insipidus and the Neurohormonal Control of Waterbalance: a Contribution to the Structure and Function of the Hypothalamico-Hypophysial System, Michigan.
- Fleckenstein A., Burn J. H. 1953. *Brit. J. Pharmacol.*, **8**, 69.
- Fleming R., Farrell G. 1956. *Endocrinology*, **59**, 3.
- Florentin P., Fontaine Th., Hennequin L. 1937. In: *L'Hypophyse*. R. Collin (ed.). Nancy, p. 162.
- Florey E. 1963. *Canad. J. Biochem. and Physiol.*, **41**, 2619.
- Foa P., Santamaria L., Weinstein H., Berger Sh., Smith J. 1952. *Amer. J. Physiol.*, **171**, 32.
- Földes I., Krasznai I., Papp M., Megyesi K., Gyertyanffy G. 1964. *Acta med. Acad. scient. hung.*, **20**, 1, 23.
- Folkow B., Euler U. S. 1954. *Circulat. Res.*, **2**, 191.
- Follenius E. 1963. *Gen. and Compar. Endocrinol.*, **3**, 1, 66.
- Follenius E., Porte A. 1962. *Compt. rend. Acad. sci.*, **254**, 5, 930.
- Foltzer C., Mialhe P. 1972(1973). *J. physiol. (France)*, **64**, 6, 583.
- Fontaine Th. 1939. *Correlations hormonales de la glande pituitaire en fonction de son innervation sympathique*. Nancy.
- Forbes A. P. 1957. *La fonction endocrine du testicule (La deuxième fonction testiculaire)*. Paris, Masson.
- Forsham P. H., Thorn G. M., Prunty F. T., Hiels A. G. 1948. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, **8**, 15.
- Forti C. 1932. *Verhandl. 14 Intern. Kongr. Physiol.*, **J**, 84.
- Fortier C. 1950. *Proc. Canad. Physiol. Soc.*, 14th Annual Meet.
- Fortier C. 1951a. *Endocrinology*, **49**, 6, 782.
- Fortier C. 1951b. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, **11**, 751.
- Fortier C. 1951c. *Rev. Canad. Biol.*, **10**, 67.
- Fortier C., Harris G. W., McDonald I. R. 1957. *J. Physiol. (Engl.)*, **136**, 2, 344.
- Fortier C., Selye H. 1949. *Amer. J. Physiol.*, **159**, 433.
- Foster M. A., Haney H. F., Hisaw F. L. 1934. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, **32**, 351.
- Fouis J. R. 1962. *Federat. Proc.*, **21**, 1107.
- Frank I. A., Kumagai L. F., Dougherty T. F. 1953. *Endocrinology*, **52**, 6, 656.
- Franksson C., Gémzell C., Euler U. S. 1954. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, **14**, 608.
- Fridberg G. 1963. *Acta zool.*, **44**, 245.
- Friedgood H. B. 1946. *Endocrine Function of the Hypophysis*. Oxford Univ. Press.
- Friedgood H. B., Bevin S. 1939. *Amer. J. Physiol.*, **125**, 1, 153.
- Friedgood H. B., Cannon W. B. 1940. *Endocrinology*, **26**, 1, 142.
- Friedgood H. B., Pincus L. 1935. *Endocrinology*, **19**, 6, 710.
- Friedman J. 1929. *Amer. J. Physiol.*, **89**, 2, 43b.
- Fujita H., Hartmann I. 1961. *Z. Zellforsch.*, **54**, 734.
- Furth I., Sobel H. 1947a. *Cancer Res.*, **7**, 246.
- Furth I., Sobel H. 1947b. *J. Nat. Cancer Inst.*, **8**, 7.
- Fuxe K. 1964. *Z. Zellforsch.*, **61**, 5, 710.
- Fuxe K. 1965. *Z. Zellforsch.*, **65**, 573.
- Fuxe K., Hökfelt T. 1966. *Acta physiol. scand.*, **66**, 2, 245.
- Fuxe K., Hökfelt T. 1967. *Neurosekretion*. Berlin — N. Y., Springer.
- Fuxe K., Hökfelt T. 1969. In: *Frontiers in Neuroendocrinology*. Oxford Univ. Press, p. 47.
- Fuxe K., Hökfelt T. 1971. *Triangle*, **10**, 73.
- Fuxe K., Hökfelt T., Nilsson O. 1967. *Life Sci.*, **6**, 2057.
- Fuxe K., Hökfelt T., Nilsson O. 1969a. *Neuroendocrinology*, **5**, 1—2, 107.
- Fuxe K., Hökfelt T., Nilsson O. 1969b. *Neuroendocrinology*, **5**, 5—6, 257.
- Gabe M. 1966. *Neurosecretion*. Toronto — Paris — Braunschweig, Pergamon Press.
- Gagliardino J. J., Zieher L. M., Iturriza F. C., Hernandez R. F., Rodriguez R. R. 1971. *Hormone and Metabol. Res.*, **3**, 145.
- Galluzi W., Livini M. 1957. *Minerva chirurg.*, **12**, 24, 1653.
- Galton V. A. 1965. *Endocrinology*, **77**, 278.
- Galton V. A., Ingbar S. H. 1961. *Endocrinology*, **68**, 435.
- Gann D. S. 1971. *Amer. J. Physiol.*, **221**, 4, 1004.
- Ganong W. F. 1971. *Hormon Steroids*. Proc. 3rd Intern. Congr. Amsterdam, Excerpta Medica, p. 814.
- Ganong W. F. 1972. In: *Brain-Endocrine Interaction*. K. M. Knigge, D. E. Scott and A. Weindl (Eds.). Basel, p. 254.
- Garattini S., Kato R., Valzelli L. 1960. *Psychol. Neurol. (Basel)*, **140**, 190.
- Garattini S., Valzelli L. 1957. In: *Psychotropic Drugs*. G. Garattini, V. Ghetti (Eds.). Amsterdam — London — N. Y., Elsevier, p. 428.
- Garattini S., Valzelli L. 1965. *Serotonin*. Amsterdam — London — N. Y., Elsevier.
- Gardner W. U. 1958. *Cancer*, **2**, 300.
- Gaskell W. H. 1886. *J. Physiol. (Engl.)*, **8**, 1.
- Gaunt R., Chart J. J., Renzi A. A. 1965. *Ergebn. Physiol.*, **56**, 114.
- Gaunt R., Renzi A. A., Antanchak N., Miller G. J., Gilman M. 1954. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **59**, 22.
- Gayet R., Guillaumie M. 1927. *Compt. rend. Soc. biol.*, **97**, 1615.
- Gayet R., Guillaumie M. 1933a. *Compt. rend. Soc. biol.*, **112**, 1194.
- Gayet R., Guillaumie M. 1933b. *Compt. rend. Soc. biol.*, **112**, 1329.

- Gaget R., Guillaumie M. 1933c. *Compt. rend. Soc. biol.*, 112, 1331.
- Geiling E. M. K., Lewis M. R. 1935. *Amer. J. Physiol.*, 113, 534.
- Gellhorn E. 1953. *Physiological Foundations of Neurology and Psychiatry*. Minneapolis, Univ. Minnesota Press.
- Gellhorn E., Cartell R., Feldman I. 1941. *Amer. J. Physiol.*, 133, 532.
- Gellhorn E., Frank S. 1949. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 71, 1, 112.
- Georges G. 1957. *Compt. rend. Soc. biol.*, 151, 692.
- Georges G., Cahn J. 1953. *Anesth. et analg.*, 10, 409.
- Georges G., Herold M. 1958. *Compt. rend. Soc. biol.*, 152, 436.
- Gersch M. 1964. *Vergleichende Endokrinologie der Wirbellosentiere*. Leipzig, Akad.-Verl.
- Gershberg H., Fry E. G., Brobeck J. R., Long C. N. H. 1950. *Yale J. Biol. and Med.*, 23, 32.
- Gertner S., Kohn R. 1959. *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, 14, 2, 179.
- Giarman N. J., Day S. M. 1959. *Biochem. Pharmacol.*, 1, 235.
- Giarman N. J., Day S. M., Pepen G. 1959. *Federat. Proc.*, 18, 394.
- Giarman N. J., Freedman D. X., Picard-Ami L. 1960. *Nature*, 186, 4723, 480.
- Gibbs F. P., Scott D. E. 1974. *Endocrinology*, 94, 303.
- Gieger E. 1928. *Arch. exptl. Pathol. und Pharmakol.*, 134, 317.
- Giere F. A., Eversole W. J. 1954. *Science*, 120, 3, 395.
- Girod C. 1961. *Compt. rend. Soc. biol.*, 155, 1628.
- Gittes R. F., Radde I. G. 1966. *Endocrinology*, 78, 5, 1015.
- Giulian D., Pohorecky L. A., McEwen B. S. 1973. *Endocrinology*, 93, 6, 1329.
- Giuliani G., Motta M., Martini L. 1966. *Acta endocrinol.*, 51, 203.
- Godowski L. L., 1948. *Brit. Med. J.*, 1, 46.
- Goffart M. 1954. *Pharmacol. Revs.*, 6, 33.
- Goldfien A., Ganong W. F. 1962. *Amer. J. Physiol.*, 202, 205.
- Goldfien A., Sheref M., Zitcli M., Despointes R., Bethune J. 1960. *Endocrinology*, 62, 749.
- Goldman H. 1967. *Life Sci.*, 6, 19, 2071.
- Goldring S., O'Leary J., Shi Hai Hyang. 1958. *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 24, 633.
- Goltz F. 1874. *Arch. ges. Physiol.*, 1, 552.
- Gomez O. A., Conepa J. F., Santome J. A. 1962. *Acta physiol. latinoamer.*, 12, 1, 46.
- Goodner C. 1966. *Diabète*, 15, 115.
- Goodner Ch. J., Koerker D. J., Werrbach J. H., Toivola P., Gale Ch. C. 1973. *Amer. J. Physiol.*, 224, 3, 534.
- Gordon M. L. 1950a. *Endocrinology*, 47, 1, 13.
- Gordon M. L. 1950b. *Endocrinology*, 47, 5, 347.
- Gordon P. 1961. *Nature*, 191, 183.
- Gordon R., Spector S., Sjoerdsma A., Udenfriend S. 1966. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, 153, 440.
- Gospodarowicz D. 1965. *Biochim. et biophys. acta*, 107, 2, 363.
- Gouget A., Duvernoy J., Bugnon C. 1973. *Compt. rend. Soc. biol.*, 167, 6—7, 919.
- Grandgand R., Nicol M., Le Gall I., Soussy A. 1964. *Compt. rend. Acad. sci.*, 258, 3, 1038.
- Green J. P. 1964. *Federat. Proc.*, 23, 1095.
- Green J. P., Paasonen M. K., Giarman N. J. 1957. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 94, 428.
- Greep K. O., Barrnett R. J. 1951. *Endocrinology*, 49, 172.
- Greer M. A. 1951. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 77, 4, 603.
- Greer M. A., Scow R. O., Grobstein C. 1953. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 82, 28.
- Gregerman R. J. 1971. In: *The Thyroid*, N. Y., p. 137.
- Greggia A., Maccari M., Maggi G. C., Mucci P., Sternieri E. 1967. *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 43, 802.
- Greggia A., Maggi G. C., Mucci P., Patrignani A., Sternieri E. 1968. *Biochem. Pharmacol.*, 17, 1120.
- Grodsky G. M., Batts A. A., Bennett L., Vcella C., McWilliams N., Smith D. F. 1963. *Amer. J. Physiol.*, 205, 638.
- Grollman A. 1964. *Nebraska Med. J.*, 49, 5.
- Groot I. de, Harris G. W. 1950. *J. Physiol (Engl.)*, 111, 335.
- Gross B. A., Green J. D. 1959. *J. Physiol. (Engl.)*, 148, 2, 554.
- Gruber C. M. 1922. *Amer. J. Physiol.*, 61, 475.
- Grundfest H. 1959. *J. Nervous and Mental Disease*, 128, 473.
- Guillemin R. 1955. *Endocrinology*, 56, 3, 248.
- Guillemin R. 1957. In: *Brain Mechanisms and Drug Action*. Springfield, p. 99.
- Guillemin R., Hearn W. R., Cheek W. R., Housholder D. E. 1957. *Endocrinology*, 60, 3, 488.
- Guillemin R., Schally A. V. 1961a. *Acta neuroveget.*, 23, 1, 38.
- Guillemin R., Schally A. V. 1961b. *Acta neuroveget.*, 23, 1, 58.
- Guillemin R., Vamazaki E., Gard D. A., Juttisz M., Saki E. 1963. *Endocrinology*, 73, 5, 564.
- Gusek J., Lesnik H., Traczyk W. 1970. In: *Neuroendocrinologie*. Paris, p. 177.
- Guth P. S., Sellinger O. L., Amaro G., Eclmer Z. 1963. *Federat. Proc.*, 22, 4, 626.
- Gyevei A., Stark E., Szalay K. 1967. *Histochemie*, 9, 1, 78.
- Hagen E. 1954. *Z. Zellforsch.*, 41, 79.
- Hagiwara S., Morita H. 1962. *J. Neurophysiol.*, 25, 721.
- Häkanson R., Liedberg G., Lundquist I. 1971. *Experientia*, 27, 4, 460.
- Häkanson R., Lombard D., Couttes M. N., Owman Ch. 1967. *Life Sci.*, 6, 2577.
- Häkanson R., Owman Ch. 1965. *J. Neurochem.*, 12, 5, 417.
- Häkanson R., Owman Ch. 1966. *J. Neurochem.*, 13, 597.
- Halasz B., Szentagothai J. 1959. *Z. Zellforsch.*, 50, 3, 297.

- Hulberg F.* 1954. Amer. J. Physiol., **179**, 309.
Hamburg M. D. 1971. Amer. J. Physiol., **220**, 4, 980.
Hamilton L. H., Horvath S. M. 1953. Amer. J. Physiol., **172**, 725.
Hanney H. F. 1932. Amer. J. Physiol., **102**, 1, 249.
Hardin C. M. 1973. Brain Res., **62**, 1, 286.
Harris G. W. 1948a. Physiol. Revs., **28**, 2, 139.
Harris G. W. 1948b. J. Physiol. (Engl.), **107**, 4, 430.
Harris G. W. 1950. J. Physiol. (Engl.), **111**, 347.
Harris G. W. 1951a. Brit. Med. J., **2**, 4731, 559.
Harris G. W. 1951b. Brit. Med. J., **2**, 4732, 627.
Harris G. W. 1955a. Neural Control of the Pituitary Gland. London.
Harris G. W. 1955b. Ciba Foundat. Colloq. Endocrinol., **8**, 531.
Harris G. W. 1955c. Bull. John Hopkins Hospital, **97**, 358.
Harris G. W., Woods J. W. 1956. Nature, **178**, 4524, 80.
Harris G. W., Woods J. W. 1957. Ciba Foundat. Colloq. Endocrinol., **10**, 3.
Harrison T. S. 1961. Endocrinology, **68**, 3, 466.
Harrison T. S. 1964. Physiol. Revs., **44**, 2, 161.
Harwood C. T., Mason J. W. 1956. Amer. J. Physiol., **186**, 3, 445.
Hasama B. I. 1936a. Pflügers Arch. ges. Physiol., **236**, 545.
Hasama B. I. 1936b. Pflügers Arch. ges. Physiol., **237**, 438.
Haterius H. O. 1934. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., **31**, 1112.
Haterius H. O. 1940. Amer. J. Physiol., **128**, 3, 506.
Hausmann W. 1972. Hormones, **3**, 313.
Hayhow W. R., Webb C., Jervie A. 1960. J. Compar. Neurol., **115**, 187.
Hays M. T. 1965. J. Clin. Endocrinol., **25**, 465.
Hektoen L., Carlson A. I., Schulhof K. 1927. Amer. J. Physiol., **81**, 3, 661.
Herkof P. R., Long P. I., Chaikoff I. L. 1964. Endocrinology, **74**, 2, 170.
Hermanus J. P., Pasteels J. L., Hagueanu M. G. 1964. Compt. rend. Acad. sci., **258**, 26, 6530.
Hess S. M., Shore P. A., Brodie B. B. 1956. J. Pharmacol. and Exptl Therap., **118**, 84.
Hicks C. S. 1926. J. Physiol. (Engl.), **62**, 2, 198.
Hild W. 1951a. Z. Anat. und Entwicklungsgesch., **115**, 459.
Hild W. 1951b. Virchows Arch. pathol. Anat. und Physiol., **319**, 5, 526.
Hild W. 1954. Texas Repts Biol. and Med., **12**, 3, 474.
Hild W. 1956. In: Hypothalamic-Hypophysial Interrelationships. Springfield, p. 17.
Hillarp N. 1946. Acta anat., suppl. 4.
Hillarp N., Hökfelt B. 1954. Endocrinology, **55**, 255.
Hillier A. P. 1968. J. Physiol. (Engl.), **197**, 135.
Hilton J. G., Scian L. F., Westermann C. D., Nakano J., Kruesi O. R. 1959. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., **100**, 523.
Hilton J. G., Scian L. F., Westermann C. D., Nakano J., Kruesi O. R. 1960. Endocrinology, **67**, 3, 298.
Hinsey J. C. 1927. J. Compar. Neurol., **44**, 87.
Hirsch P. F., Gauthier G. F., Munson P. L. 1963. Endocrinology, **73**, 2, 244.
Hirsch P. F., Voethel E. F., Munson P. L. 1964. Science, **146**, 412.
Hirsch-Hofmann K. 1934. Arch. Gynakol., **156**, 42.
Hoet J., Ernould H. 1930. J. Physiol. (Engl.), **70**, 1.
Hökfelt B., Bydgerman S. 1961. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., **106**, 3, 537.
Hökfelt T. 1973. Acta physiol. scand., **89**, 4, 606.
Hökfelt T., Fuxe K. 1972. In: Brain — Endocrine Interaction. K. M. Knigge, D. E. Scott and A. Weindl (Eds.). Basel, p. 181.
Hollinshead W. U. 1936. J. Compar. Neurol., **64**, 449.
Holst H. I., Hamilton R., Lehr H. 1968. Abstr. Cryobiol., **4**, 5, 258.
Holtz P., Balter H., Westermann E., Wezber E. 1957. Arch. Pharmakol. und exptl. Pathol., **231**, 333.
Holzbauer M., Vogt M. 1954. Brit. J. Pharmacol., **9**, 402.
Homans I. 1915. J. Metabol. Res., **1**, 33.
Honti G. 1959. Z. ges. innere Med., **14**, 16, 781.
Horrige G. A. 1965. Amer. Zoologist, **5**, 357.
Horton E. W. 1969. Physiol. Revs., **49**, 122.
Houssay B. A., Foglia V. G., Smith F. S. 1941. J. Exptl Med., **174**, 283.
Houssay B. A., Lewis I. T., Foglia V. G. 1929. Compt. rend. Soc. biol., **100**, 144.
Houssay B. A., Martines C., Cardeza A. E. 1947. Rev. Soc. argent. biol., **23**, 288.
Huang J. J. 1938. Chin. J. Physiol., **13**, 367.
Hubbard J. I., Smidt R. F., Yokota I. 1965. J. Physiol. (Engl.), **181**, 810.
Hudson B., Coghean J. P., Dulmanis A. 1967. In: Endocrinology of the Testis. London, p. 140.
Hume D. M. 1949. J. Clin. Invest., **28**, 790.
Hume D. M. 1953. Ann. Surg., **138**, 548.
Hume D. M. 1958. Surgical Forum, v. 8, Atlantic City, p. 111.
Hume D. M., Egdahl R. H. 1959. Ann. Surg., **150**, 697.
Hume D. M., Jackson B. T. 1959. Federat. Proc., **18**, 481.
Hume D. M., Nelson D. H. 1955a. Surgical Forum, v. 5. Philadelphia — London, p. 568.
Hume D. M., Nelson D. M. 1955b. J. Clin. Endocrinol., **15**, 839.
Hume D. M., Wittenstein G. J. 1950. Proc 1st Clin. ACTH Conf. Philadelphia, p. 134.
Hung W., Winship T. 1964. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., **116**, 4, 887.

- Hürthle K. 1894. Pflügers Arch. ges. Physiol., 56, 1—3, 1.
- Hynsey J. C., Markee J. S. 1933. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 31, 270.
- Ijft I. 1953. Anat. Rec., 117, 3, 395.
- Iino Shiro. 1959. Folia endocrinol. japon., 34, 933, 978.
- Ilnerova H. 1971. Life Sci., 10, 1, 583.
- Ingbar S. H. 1971. In: The Thyroid. N. Y., p. 659.
- Ingle D. J., Higgins G. M. 1938. Endocrinology, 22, 4, 379.
- Ingram D. L. 1957. J. Endocrinol., 14, 355.
- Irein R. L., Smith H. J. 1960. Biochem. Pharmacol., 3, 147.
- Ishida V., Kuroshima A., Bowers C. R. 1965. Endocrinology, 77, 4, 759.
- Ishii S. 1970. Gunma Symp. Endocrinol., 7, 1.
- Ishikawa T., Koizumi K., Brooks C. 1966. Amer. J. Physiol., 210, 3, 427.
- Itoh Sh. 1957. Japan. J. Physiol., 7, 3, 213.
- Itoh Sh., Kume T. 1960. Vitamins, 19, 8.
- Iversen L. L., Glowinski J. 1966. J. Neurochem., 13, 671.
- Ивун М., Елечун Г. 1955. Мед. преглед, 8, 6, 335.
- Iwamoto T., Sato S. 1963. Japan. J. Pharmacol., 13, 66.
- Jacobowitz D., Wallach E. E. 1967. Endocrinology, 81, 5, 1132.
- Jaim-Etcheverry G., Zieher L. M. 1968a. Experimentia, 24, 593.
- Jaim-Etcheverry G., Zieher L. M. 1968b. Endocrinology, 83, 917.
- Jakobson T., Hortling H. 1954. Acta endocrinol., 15, 265.
- Jensen H. 1948. In: The Hormones. G. Pinus, K. V. Thimann (Hsrg.).
- Jones A. 1963. J. Pharmacol., 141, 195.
- Jonan P. 1967. Pathol. et biol., 15, 1145.
- Jowe G. H., Yuy A. C., Brock S. 1945. Endocrinology, 36, 130.
- Jung A. 1956. Lyon chirurg., 52, 283.
- Jung A., Comsa J. 1957. Ann. endocrinol., 18, 1010.
- Jung A., Comsa J. 1958. Ann. endocrinol., 19, 17.
- Kadas F., Weisz P., Glaz E. 1959. Acta physiol. Acad. scient. hung., 16, 4, 285.
- Kaelberg W. W., Leeson C. R. 1967. J. Anat., 101, 2, 209.
- Kahri A. 1966. Acta endocrinol., 52, 108, 3.
- Kaiser J. 1964. Acta endocrinol., 47, 4, 676.
- Kakihana R., Blum S., Kessler S. 1974. J. Endocrinol., 60, 2, 353.
- Kalderon A. E., Wittner M. 1967. Endocrinology, 80, 5, 797.
- Kamberi I., McCann S. M. 1959. J. Reprod. and Fertil., 18, 1, 153.
- Kamberi I. A., Mical R. S., Porter J. C. 1971a. Endocrinology, 88, 4, 1003.
- Kamberi I. A., Mical R. S., Porter J. C. 1971b. Endocrinology, 88, 4, 1012.
- Kappers J. A. 1965. Vokbl. biol., 45, 11, 225.
- Karadzic V., Ivanus S., Rakic Lj. 1966. Arch. biol. nauka, 18, 9.
- Karplus I. P., Pechenik O. 1930. Pflügers Arch. ges. Physiol., 225, 5—6, 654.
- Karplus I. P., Pechenik O. 1933. Pflügers Arch. ges. Physiol., 232, 3, 402.
- Kasahara S. 1933. Trans. Soc. Pathol. Japan. Acta, 24, 4, 450.
- Katane H. 1960. J. Tokyo Med. Coll., 18, 2401.
- Katz B. 1962. Proc. Roy. Soc., B, 155, 455.
- Kazuo O., Shyunichi M., Tsunamasa I., Yasunori K., Takeski K. 1968. Endocrinology, 82, 4, 731.
- Keller H. H., Bartholini G., Pletscher A. 1974. Nature, 248, 5448, 528.
- Kelley V. C., Ely R. S., Raile R. B., Bray P. F. 1952. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 81, 611.
- Kelly W., Lillehei R., Merkel F., Idezuki J. I., Carpenter A. M., Goetz F. J. 1967. J. Lab. and Clin. Med., 70, 5, 872.
- Kibelstis I. A., Ferguson I. I. 1964. Endocrinology, 74, 4, 567.
- Kimball C. P., Murlin I. R. 1923. J. Biol. Chem., 58, 337.
- King A. B., Thomas I. A. 1968. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 159, 18.
- Kinsell L. W., Michaels G. D., Friskey R. W., Brown F. R., Keasling I. E. 1956. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 16, 912.
- Kirpekar S. M., Misu V. 1967. J. Physiol. (Engl.), 188, 1, 219.
- Kiss F. 1931—1932. J. Anat., 66, 153.
- Kivalo E., Arko H. 1957. Ann. med. exptl. et biol. fenniae, 35, 398.
- Kivalo E., Marjanen P., Rinne U. K. 1958a. Acta endocrinol., 28, 553.
- Kivalo E., Rinne U. K., Marjanen P. 1958b. Ann. med. exptl. et biol. fenniae, 36, 2, 185.
- Kivalo E., Rinne U. K. 1959. Ann. med. exptl. et biol. fenniae, 37, 262.
- Klein D. C., Weller J. L. 1972. Science, 177, 532.
- Klein D. C., Yuwiler A., Weller J. L., Plotkin S. 1973. J. Neurochem., 21, 5, 1261.
- Knigge K. M., Biermann S. M. 1958. Amer. J. Physiol., 192, 625.
- Knoche H. 1955. Z. Zellforsch., 41, 556.
- Knöll E. J. 1937. Arch. exptl. Zellforsch., 20, 2, 198.
- Kobayashi T., Kigawa T., Mizuno M. 1963. Endocrinol. japon., 10, 3, 199.
- Kobayashi T., Kato I., Minaguchi H. 1964. Endocrinol. japon., 11, 4, 283.
- Kobayashi T., Kobayashi T., Kato I., Minaguchi H. 1965. Endocrinol. japon., 12, 3, 209.
- Kochemasova N. G., Shouba M. F., Boev K. 1969. Compt. rend. Acad. bulg. sci., 22, 1437.
- Koelle G. B. 1961. Nature, 190, 4772, 208.
- Koelle G. B. 1962. J. Pharmacy and Pharmacol., 14, 2, 65.
- Koizumi K., Ishikawa T., Brooks C. 1964. J. Neurophysiol., 27, 5, 878.
- Kölliker A. 1854. Mikroskopische Anatomie der Gewebelehre des Menschen, Bd II. Leipzig.
- Konstantinova M. S. 1967. Z. Zellforsch., 83, 4, 549.
- Kopin I. J., Axelrod J. 1963. Ann. N. Y. Acad. Sci., 107, 848.

- Kopin I. J., Gordon E. K. 1963. *Nature*, 199, 1289.
- Koppen K. 1950a. *Zbl. Gynäkol.*, 72, 14—15, 915.
- Koppen K. 1950b. *Arch. Gynäkol.*, 177, 354.
- Koppen K. 1950c. *Arch. Gynäkol.*, 179, 478.
- Koppen K. 1951. *Dtsch. med. Wochenschr.*, 4, 105.
- Kordon C., Glowinski J. 1969. *Endocrinology*, 85, 5, 924.
- Kosaka M., Mori A. 1961. *J. Neurochem.*, 8, 152.
- Kostowiecki M. 1935. *Anat. Anz.*, 80, 231.
- Kovačs K., Kovačs G. S., Kovačs B. M., Petri G. 1957. *Arch. intern. pharmacodyn.*, 109, 1, 1.
- Kovačs S., Vertes M. 1962. *Acta physiol. Acad. scient. hung.*, 21, 1, 69.
- Kraul L. 1927. *Arch. Gynäkol.*, 131, 600.
- Kraus R., Martinek J. 1974. *Folia morphol. (CSSR)*, 22, 3, 231.
- Krayer O. 1933. *Naehyn Schneiod Arch. Exptl Pathol. and Pharmacol.*, 171, 4—5, 473.
- Krieg W. J. S. 1932. *J. Compar. Neurol.*, 55, 19.
- Krieger D. T., Krieger H. P. 1965. *Proc. 2nd Intern. Congr. Endocrinol. Amsterdam*, p. 640.
- Krieger D. T., Rizzo F. 1969. *Amer. J. Physiol.*, 217, 1703.
- Krieger D. T., Wagman I. H. 1961. *Acta endocrinol.*, 38, 88.
- Krohn P. L. 1955a. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 59, 443.
- Krohn P. L. 1955b. *Ciba Foundat. Colloq. Ageing*, 1, 141.
- Kumagai L. F., Dougherty T. F. 1954. *Endocrinology*, 55, 1, 90.
- Kumeda H., Uchimura H., Kawabata T., Maeda Y., Okamoto O., Kawa A., Kanehisa T. 1974. *J. Endocrinol.*, 62, 1, 161.
- Kuntz A., Russel E. 1946. *J. Compar. Neurol.*, 85, 1, 33.
- Kuroshima A., Ishida V., Bowers C. G., Schally A. V. 1965. *Endocrinology*, 76, 4, 614.
- La Barre J. 1927a. *Arch. intern. physiol.*, 29, 257.
- La Barre J. 1927b. *Compt. rend. Soc. biol.*, 96, 193, 196.
- La Barre J. 1927c. *Compt. rend. Soc. biol.*, 97, 1184.
- La Barre J. 1930. *Amer. J. Physiol.*, 94, 13.
- La Barre J., Vesselovsky O. 1933. *Arch. intern. physiol.*, 37, 188.
- La Bella F. S. 1964. *Canad. J. Physiol. and Pharmacol.*, 42, 1, 75.
- Langley J. N. 1893. *J. Physiol. (Engl.)*, 15, 176.
- Langley J. N. 1899. *J. Physiol. (Engl.)*, 25, 364.
- Langley J., Anderson H. 1895. *J. Physiol. (Engl.)*, 19, 65.
- Langworthy O. R. 1924. *Bull. John Hopkins Hospital*, 35, 239.
- Laquer G. L., McCann S. M., Scheiner L. H., Rosenberg E., McRiuch D., Anderson E. 1955. *Endocrinology*, 57, 44.
- Last J. H., Jordan P. H., Pitesky J., Siegel B. M. 1950. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 74, 96.
- Lederis K. 1962. In: *Neurosecretion*. London — N. Y., p. 227.
- Lee M. O., Bucq Z. M. 1933. *Amer. J. Physiol.*, 103, 3, 637.
- Lee T. C., Coffey R. J., Mackin J., Cobs M., Routon J., Canary J. J. 1973. *Ann. Surg.*, 177, 643.
- Leeman L. 1959. *Exptl Cell Res.*, 16, 3, 686.
- Leeman L. 1960. *Exptl Cell Res.*, 20, 3, 596.
- Leonardelli J., Dubois M. P., Poulain P. 1974. *Neuroendocrinology*, 15, 1, 69.
- Lerner A. B., Case J. D., Mori W. 1959. *Nature*, 183, 4678, 1821.
- Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y. 1960. *J. Biol. Chem.*, 235, 7, 1992.
- Leroy J. G., Schoot J. B. v.d. 1962. *Arch. intern. Pharmacodyn. et therap.*, 140, 374.
- Lever J. D. 1953. *Nature*, 171, 4359, 882.
- Lever J. D. 1955a. *Ciba Foundat. Colloq. Endocrinol.*, 8, 42.
- Lever J. D. 1955b. *Endocrinology*, 57, 621.
- Levi R., Maynert E. W. 1962. *Federat. Proc.*, 21, 336.
- Levi-Montalcini R., Angeletti P. U. 1968. *Physiol. Revs*, 48, 3, 534.
- Li M. H., Gardner W. U. 1947a. *Science*, 105, 13.
- Li M. H., Gardner W. U. 1947b. *Science*, 106, 270.
- Lidz T., Cohn C. L. 1971. In: *The Thyroid*. N. Y., p. 511.
- Lippert T. H., Waton N. G. 1969. *Med. exptl.*, 19, 2, 119.
- Lippmann W. 1968. *Nature*, 218, 173.
- Lippmann W., Leonardi R., Ball J., Coppola J. A. 1967. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, 156, 258.
- Lipschutz A. 1957. *Steroid Homeostasis, Hypophysis and Tumorigenesis*. Cambridge Univ. Press.
- Lissak K., Endröczy E. 1964. In: *Major Problems in Neuroendocrinology*. E. Bajusz and G. Jasmin (Eds.). Basel — N. Y., p. 1.
- Lissak K., Vermes I., Telegdy G. 1973. *Nov. acta Leopold.*, 38, 211, 365.
- Loizou L. A. 1971. *J. Anat.*, 104, 3, 588.
- London E. S. 1935. *Angiostomie und Organostoffwechsel*, M.
- Long C. N. H. 1947a. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1, 1.
- Long C. N. H. 1947b. *Federat. Proc.*, 6, 2, 461.
- Long C. N. H. 1952. *Recent Progr. Hormone Res.*, 7, 75.
- Long C. N. H. 1956. *Annual Rev. Physiol.*, 18, 409.
- Long C. N. H. 1959. *Recent Progr. Hormone Res.*, 7, 75.
- Long C. N. H., Fry E. G. 1945. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 59, 1, 67.
- Loon G. R. van, Hilger L., King A. B., Borczyk A. T., Ganong W. F. 1971. *Endocrinology*, 88, 6, 1404.
- Loon G. R. van, Kragt C. L. 1970. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 133, 4, 1137.

- Losbek J. L., Fischer A., Lederis K. 1971. Proc. Intern. Union Physiol. Sci., v. 9. XXV Intern. Congr. Munich, p. 214.
- Loubatieres A., Mariani M. M., Chapal J., Poutat A. 1967—1968. Compt. rend. Soc. biol., 161, 12, 2578.
- Loubatieres-Mariani M. M., Chapal J., Alric R., Loubatieres A.-L. 1973. J. Pharmacol., 4, 2, 253.
- Lowe G. H., Ivey A. C., Brock S. 1945. Endocrinology, 36, 130.
- Lübcke O. 1902. Virchow's Arch. pathol. Anat. und Physiol., 167, 3, 490.
- Luco I. V. 1939. Amer. J. Physiol., 125, 196.
- Maanelli I. M., Mastrolia L. 1963. Rend. Semin. Acad. naz. Lincei, 35, 6, 598.
- Maanen J. H. van, Smelik P. G. 1968. Neuroendocrinology, 3, 3, 177.
- Maayan M. L., Ingbar S. H. 1968. Science, 162, 124.
- Maayan M. L., Ingbar S. H. 1970. Endocrinology, 87, 588.
- Maayan M. L., Miller S. L., Ingbar S. H. 1971. Endocrinology, 88, 620.
- Macchi I. A., Scotch D. S. 1961. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 106, 324.
- MacFarland W. E., Davenport H. A. 1941. Stain Technology, 16, 2, 53.
- MacLeod R. M. 1969. Endocrinology, 85, 5, 916.
- Maeda K. 1961. Folia endocrinol. Japon., 37, 364.
- Magnus R. D., Krause F. W., Riedel B. E. 1964. Biochem. Pharmacol., 13, 115.
- Magoun H. W. 1940. Res. Publ. Assoc. Nervous and Mental Disease, 20, 270.
- Magoun H. W., Fisher C., Ranson S. W. 1939. Endocrinology, 25, 2, 161.
- Maio D. de. 1959. Acta neurol., 14, 761.
- Makepeace A. W. 1938. Endocrinology, 23, 2, 241.
- Malaise W., Malaise-Lagae F., Wright P. H. 1967. Endocrinology, 80, 5, 975.
- Malhorta C. L., Prasad K. 1962. Brit. J. Pharmacol., 18, 595.
- Mallele I. M., Anthony A. 1966. Exptl Cell Res., 41, 3, 642.
- Malmjac J. 1951. Algérie méd., 55, 2, 625.
- Malmjac J., Chardon G., Gross A. 1947. Bull. Acad. Med., 130, 492.
- Malmjac J., Chardon G., Gross A. 1953a. Compt. rend. Soc. biol., 147, 5—6, 423.
- Malmjac J., Neverre G., Gross A. 1953b. Compt. rend. Soc. biol., 147, 5—6, 425.
- Mandl L. 1895. Arch. Gynäkol., 48, 2, 376.
- Murburg O. 1907. Arb. Wien. neurol. Inst., 17, 217.
- Marchbanks R. M., Rosenblatt F., O'Brien R. D. 1964. Science, 144, 1135.
- Marine D., Rogoff I. M., Stewart G. N. 1918. Amer. J. Physiol., 45, 268.
- Markee J. E., Pasqualetti R. A., Hinsey J. C. 1936. Anat. Res., 64, 2, 247.
- Markee J. E., Sawyer C. H., Hollinshead W. H. 1946. Endocrinology, 38, 345.
- Markee J. E., Sawyer C. H., Hollinshead 1948. Recent Progr. Hormone Res., 2, 117.
- Marley E., Paton W. D. M. 1961. J. Physiol. (Engl.), 155, 1, 1.
- Martini L. 1958. II intern. Sympos. Neurosekretion. Berlin, s. 52.
- Martini L., Morpurgo C. 1955. Nature, 175, 1127.
- Martini L., Poli A. de. 1956. J. Endocrinol., 13, 229.
- Martinovitch P. N. 1955. J. Exptl Zool., 129, 99.
- Mashiter K., Field J. B. 1974. Federat. Proc., 33, 1, 78.
- Matsui T., Kobayashi T. 1965. Z. Zellforsch., 68, 2, 172.
- Mayer S. W., Kelly F. H., Morton M. E. 1956. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 117, 197.
- Maynert E. W., Levi R. 1964. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 143, 90.
- Mazuzka M. 1970. In: Neuroendocrinologie. Paris, p. 145.
- McCann S. M. 1953. Amer. J. Physiol., 175, 13.
- McCann S. M., Haberland P. 1960. Endocrinology, 66, 217.
- McCord C. P., Allen F. P. 1917. J. Exptl Zool., 23, 207.
- McCormick N. A., MacLeod J. I. R., O'Brein M. K. 1923. Trans. Roy. Soc. Canada, 17, 57.
- McDermott W. V., Fry E. G., Brobeck J. R., Long C. N. H. 1950a. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 73, 4, 609.
- McDermott W. V., Fry E. G., Brobeck J. R., Long C. N. H. 1950b. Yale J. Biol. and Med., 23, 52.
- McIntosh F. C. 1963. Canad. J. Biochem. and Physiol., 41, 2555.
- McIsaac W. M., Farrell G., Taborsky R. G., Taylor A. N. 1965. Science, 148, 102.
- Mees B., Peter L. 1974. Endocrinol. exptl., 8, 3, 160.
- Meier R., Bräni C., Tripad J. 1955. Arch. intern. pharmacodyn., 104, 137.
- Melander A. 1969. Acta endocrinol., 62, 565.
- Melander A. 1970. Acta endocrinol., 65, 371.
- Melander A. 1971. Acta physiol. scand., 82, Suppl., 370.
- Melander A., Ericson L. E., Häkanson R., Öwman Ch., Sundler F. 1971. Acta endocrinol., 155, 12.
- Melander A., Ericson L. E., Sundler F. 1974a. Endocrinol. exptl., 8, 3, 187.
- Melander A., Ericson L. E., Sundler F. 1974b. Life Sci., 14, 2, 237.
- Melander A., Nilsson E., Sundler F. 1972. Endocrinology, 90, 194.
- Melander A., Öwman Ch., Sundler F. 1971. Endocrinology, 89, 528.
- Melander A., Sundler F. 1972a. Endocrinology, 90, 188.
- Melander A., Sundler F. 1972b. Endocrinology, 90, 802.
- Melander A., Sundler F., Westgren U. 1973. Endocrinology, 93, 193.
- Merimee T. J., Lillicrap D. A., Rabinowitz D. L. 1965. Lancet, 2, 7414, 668.
- Metcalf D., Ishidate M. J. 1962. Austral. J. Exptl Biol. and Med. Sci., 40, 57.
- Metuzals I. 1955. Z. Zellforsch., 43, 4, 319.
- Metuzals I. 1956. J. Endocrinol., 14, 1, 87.

- Meyer R. I. 1953. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, **13**, 123.
- Meyerson B. J. 1964. *Acta physiol. scand.*, **63**, 241.
- Meyerson B. J., Sawyer C. H. 1968. *Endocrinology*, **83**, 1, 170.
- Milcu St. 1957. *Epifiza-glanda endocrina*. Ed. Acad. RPR. Bucuresti.
- Milcu St., Pavel S. 1960. *Nature*, **187**, 4741, 950.
- Milcu St., Petrea I. 1961. *Ann. endocrinol.*, **22**, 6, 902.
- Milcu St., Petrea I. 1961. *Comun. Acad. RPR*, **11**, 9, 1137.
- Milhaud G., Moukhtar M. S. 1965. *Compt. rend. Acad. sci.*, **260**, 3179.
- Milhaud G., Pirault-Staub A. M., Moukhtar M. S. 1967. *Compt. rend. Acad. sci.*, **261**, 1, 110.
- Milne R., Nesuc Lj. 1959. *Compt. rend. Assoc. anat.*, **103**, 562.
- Milne R., Sceповie M. 1959. *Ann. endocrinol.*, **20**, 511.
- Milne R., Stern P., Hukovič S. 1958. *Experientia*, **14**, 415.
- Milku M., Zuckermann E., Zimel H., Bufly A. 1952. *Bull. scient.*, **4**, 830.
- Miller R. 1956. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, **118**, 435.
- Miller J. F. 1961. *Lancet*, **2**, 748.
- Miller J. F. 1962a. *Ciba Foundat. Sympos. London*, 384.
- Miller J. F. 1962b. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **99**, 340.
- Miller J. F. 1962c. *Proc. Roy. Soc. B*, **156**, 415.
- Miller J., Dukor P. 1964. *Die Biologie des Thymus*. Frankfurt.
- Miller R. E. 1970. *Endocrinology*, **86**, 3, 642.
- Milofsky A. H. 1957. *Anat. Rec.*, **127**, 435.
- Mirkin B. L. 1961. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, **132**, 2, 218.
- Mirkin B. L., Bonnycastle D. D. 1954. *Amer. J. Physiol.*, **178**, 529.
- Mirsky J., Stein M., Paulish G. 1954. *Endocrinology*, **54**, 491.
- Mitchell G. A. G. 1938a. *J. Anat.*, **72**, 508.
- Mitchell G. A. G. 1938b. *J. Anat.*, **72**, 517.
- Mitteler I. C., Meites I. 1964. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, **117**, 1, 309.
- Miyawaki H., Ui M., Kobayashi B. 1961. *Endocrinol. japon.*, **8**, 148.
- Moll J. 1957. *Z. Zellforsch.*, **46**, 6, 686.
- Moll J. 1959. *Z. Zellforsch.*, **49**, 515.
- Moll J. 1960. *Acta endocrinol.*, **34**, 19.
- Moll J., Wied D. de, Kranendonk G. H. 1961. *Acta endocrinol.*, **38**, 330.
- Möllibert E., Andersen Kr. 1960. *Beitr. pathol. Anat. und allgem. Pathol.*, **122**, 1, 31.
- Montagy K. A. 1955. *J. Physiol. (Engl.)*, **128**, 619.
- Moore R. Y., Heller A., Bhatnager R. K., Wurtman R. J., Axelrod J. 1968. *Arch. Neurol.*, **18**, 208.
- Morey E. R. 1966. *Endocrinology*, **79**, 1, 191.
- Morey E. R., Kenny A. D. 1964. *Endocrinology*, **75**, 1, 78.
- Morii H., Fujita T., Okinaka Sh. 1963. *Endocrinology*, **72**, 2, 173.
- Morii H., Fujita T., Orimo H., Okinaka Sh., Nakao K. 1965. *Endocrinology*, **76**, 1, 58.
- Morine D., Rogoff J. M., Stewart G. V. 1918. *Amer. J. Physiol.*, **45**, 268.
- Morton M. E., Chaikoff I. L., Reinhardt W. O., Anderson E. 1943. *Biol. Chem.*, **147**, 757.
- Morton M. E., Perlman G., Anderson E., Chaikoff I. L. 1942. *Endocrinology*, **30**, 495.
- Morton M. E., Schwartz I. R. 1953. *Science*, **117**, 103.
- Mosier H. D., Jr. 1966. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, **121**, 2, 573.
- Mosinger M. C. 1962. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, **255**, 2, 1015.
- Moss R. L., Urban L., Gross B. A. 1971. *Proc. Intern. Union Physiol. Sci.*, v. 9. XXV Intern. Congr. Munich, p. 406.
- Moszkowska A., Scemama A. 1964. *Compt. rend. Soc. biol.*, **158**, 11, 2032.
- Motta M., Frashini F., Martini L. 1969. *Frontiers in Neuroendocrinology*. N. Y.
- Motta M., Frashini F., Piva F., Martini L. 1968. *Memoirs of the Society for Endocrinology*, v. 17. *The Investigation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Function*. London — N. Y., Acad. Press, p. 3.
- Moussatche H., Alvares-Pereiro H. A. 1957. *Acta physiol. latinoamer.*, **7**, 71.
- Mowbray J. F., Peart W. S. 1960. *J. Physiol. (Engl.)*, **151**, 261.
- Müller J., Liegler W. 1968. *Acta endocrinol.*, **59**, 23.
- Müller L. R. 1924. *Die Lebensnerven*. Berlin.
- Murakami M. 1962. *Z. Zellforsch.*, **52**, 2, 277.
- Murakami M., Nakayama Y., Hashimoto J. 1969. *Endokrinologie*, **54**, 5, 300.
- Muscholl E. B. 1966. *Pharmacol. Revs.*, **18**, 551.
- Nagy S., Bajusz G., Petri G. 1962. *Acta physiol. Acad. scient. hung.*, **22**, 155.
- Nakaoka J. 1934. *Ber. ges. Physiol. und exptl. Pharmacol.*, **78**, 115.
- Nallar R., Cedeno G. A. 1963. *Compt. rend. Soc. biol.*, **157**, 10, 1805.
- Nasmyth P. A. 1955. *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 336.
- Nataf B. M., Chaikoff I. L., Freeman W. E. 1967. *Proc. Exptl Biol. Med.*, **124**, 1, 7.
- Nataf B. M., Rivera E. M., Chaikoff I. L. 1965. *Endocrinology*, **76**, 1, 35.
- Naugehauer K. 1938. *Bull. Intern. Acad. Clin. Med.*, **5—6**, 367.
- Naumenko E. B. 1968. *Brain Res.*, **11**, 1.
- Neff N. H., Barrett R. E., Costa E. 1969. *Europ. J. Pharmacol.*, **5**, 348.
- Nelson D. H. 1955—1956. *5th Annual Report on Stress*, Montreal, p. 169.
- Nelson D. H., Sandberg A. A., Palmer I. G., Glenn E. M. 1952. *Clin. Endocrinol. and Metabol.*, **12**, 936.
- Nicholson J. 1924. *J. Exptl Med.*, **39**, 63.
- Nicoll C. 1965. *J. Exptl Zool.*, **158**, 2, 203.
- Nicoll C., Meites I. 1963. *Endocrinology*, **72**, 4, 544.
- Nicoll C., Meites I. 1964. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, **117**, 2, 579.

- Niculescu J., Bocrinea C., Badescu R.* 1956. *Comun. Acad. RPR*, 6, 349.
- Nikitovich-Winer M., Everett I. M.* 1958. *Endocrinology*, 63, 916.
- Nonidez J. F.* 1931. *Arch. Neurol. and Psychiatry*, 25, 6, 1175.
- Nonidez J. F.* 1931. *Amer. J. Anat.*, 48, 2, 299.
- Norberg K. A.* 1964. *Intern. J. Neuropharmacol.*, 3, 379.
- Norberg K. A., Hamberger B.* 1964. *Acta physiol. scand.*, 63, Suppl., 238.
- Nordmeyer K.* 1952. *Zbl. Gynäkol.*, 74, 1, 2.
- Normann T. C.* 1965. *Z. Zellforsch.*, 67, 461.
- Novin D., Sudsten I. W., Gross B. A.* 1970. *Exptl Neurol.*, 26, 2, 330.
- Nowakowsky H.* 1950. *Acta neuroveget.*, 1, 1, 13.
- Nunez E., Gershon M. D.* 1972. *Endocrinology*, 90, 1008.
- O'Connor W. J., Verney E. B.* 1945. *Quart. J. Exptl Physiol.*, 33, 77.
- O'Hea T. P.* 1952. *J. Physiol. (Engl.)*, 118, 2, 1P.
- Ohler E. A., Sevy R. W., Weiner A.* 1956. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, 16, 915.
- Ohler E. A., Wakerlin G. E.* 1951. *J. Lab. and Clin. Med.*, 38, 935.
- Ojeda S. R., Harms P. G., McCann S. M.* 1974. *Endocrinology*, 96, 2, 613.
- Okinaka S.* 1950. *Folia endocrinol. japon.*, 26, 159.
- Okinaka S., Ibayashi H., Motohashi K., Fujita T., Yoshida S., Ohsawa N.* 1960. *Endocrinology*, 67, 3, 319.
- Olivercrona H.* 1954. *Nature*, 173, 1001.
- Olivercrona H.* 1957. *Acta physiol. scand.*, 40, 136, 1.
- Oomura J., Ooyama H., Jamamoto T., Naka F.* 1967. *Physiol. and Behaviour*, 2, 2, 97.
- Orden L. S., Sutin J. van.* 1963. *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 15, 796.
- Ordy J. M., Samorajski T., Schroeder D.* 1966. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, 152, 455.
- Ortmann R.* 1960. In: *Handbook of Physiology*. Sect. 1, v. 2. (Neurosecretion), 1039.
- Osawa Yasuhide, Takashi T., Yurihiko T., Emiko N.* 1961. *J. Nara Med. Assoc.*, 12, 6, 1110.
- O'Steen W. K., Vaughan G. M.* 1968. *Brain Res.*, 8, 209.
- Ota K., Mori S., Inou T., Kanazawa Y., Kuzuya T.* 1968. *Endocrinology*, 82, 4, 731.
- Otsuka K.* 1966. *Tohoku J. Exptl Med.*, 88, 165.
- Owman Ch.* 1964a. *Acta physiol. scand.*, 63, 240, 1.
- Owman Ch.* 1964b. *Intern. J. Neuropharmacol.*, 3, 1, 105.
- Owman Ch.* 1965. *Progr. Brain Res.* 10, 423.
- Owman Ch.* 1968. *Advances Pharmacol.*, 6, pt A, 167.
- Paasonen M. K., Kraye O.* 1959. *Experientia*, 15, 75.
- Paasonen M. K., Pettola P.* 1960. *Ann. med. exptl. et biol. fenniae*, 38, 227.
- Paintal A. S.* 1964. *Pharmacol. Revs*, 16, 341.
- Pak G.* 1926. *Arch. exptl Pathol. und Pharmacol.*, 114, 354.
- Palkovits M., Kobayashi R. M., Kizez I. S., Jacobowitz D. M., Kopin I. I.* 1975. *Neuroendocrinology (Basel)*, 18, 2, 144.
- Parkes A. S.* 1956. *J. Endocrinol.*, 13, 2, 201.
- Pastori G. Z.* 1928. *Z. ges. Neurol. und Psychiatr.*, 117, 202.
- Pavlovic-Hounrac M.* 1963. *Compt. rend. Soc. biol.*, 157, 6, 1157.
- Pavlovic-Hounrac M.* 1964. *Compt. rend. Soc. biol.*, 158, 12, 2237.
- Pearse A. G. E.* 1966. *Proc. Roy. Soc. B.*, 164, 996, 478.
- Pellegrino de Iraldi A., Zieher L. M.* 1966. *Life Sci.*, 5, 149.
- Pellegrino de Iraldi A., Zieher L. M., Robertis E. de.* 1963. *Life Sci.*, 2, 1, 691.
- Penney D. P.* 1963. *Anat. Rec.*, 145, 2, 271.
- Perry W. L. M.* 1953. *J. Physiol.*, (Engl.), 119, 439.
- Peterson R.* 1965. *Anat. Rec.*, 151, 3, 399.
- Petrovič A.* 1960. *Compt. rend. Soc. biol.*, 154, 1077.
- Petrovič A.* 1963. *Compt. rend. Soc. biol.*, 157, 3, 642.
- Petrovič A., Porte A.* 1961. *Compt. rend. Soc. biol.*, 155, 2013.
- Petrovický P.* 1966a. *Acta Univ. Carolinae. Med.*, 12, 3, 253.
- Petrovický P.* 1966b. *Folia morphol.*, 14, 4, 353.
- Petrovický P.* 1967. *Folia morphol.*, 15, 2, 146.
- Pickford M.* 1939. *J. Physiol. (Engl.)*, 95, 1, 226.
- Pickford M.* 1947. *J. Physiol. (Engl.)*, 106, 3, 264.
- Pickford M., Vogt M.* 1951. *J. Physiol. (Engl.)*, 112, 133.
- Pickford M., Watt J. A.* 1951. *J. Physiol. (Engl.)*, 114, 3, 333.
- Pieper K.* 1934. *Endocrinology*, 14, 1, 8.
- Pines L. Ya.* 1926. *Z. ges. Neurol. und Psychiatr.*, 100, 123.
- Pines L. Ya.* 1931. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 228, 3, 373.
- Pines L., Maimun R.* 1929. *J. Nervous and Mental Disease*, 69, 4, 361.
- Pines L. Ya., Narowtshatowa K. I.* 1931. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.*, 25, 3—4, 518.
- Pines L. Ya., Schapiro V.* 1930. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.*, 20, 3—4, 327.
- Piroth M., Comsa J.* 1963. *Verhandl. Dtsch. ges. Pathol.*, 47, 293.
- Piroth M., Comsa J.* 1964. *Endocrinologie*, 46, 5—6, 227.
- Piroth M., Oberhausen E., Comsa J.* 1964. *Semaine hôpitaux Paris. Pathol. et biol.*, 12, 19—20, 1000.
- Poisner A. M.* 1964. *Nature*, 201, 199.
- Pol E., Paul J., Sasn V.* 1957. *Probl. zootecn. si veterin.*, 2, 49.
- Polenov A. L., Senchic U. I.* 1966. *Nature*, 211, 5056, 1423.
- Poloni A.* 1957. *Discussion. In: Psychotropic Drugs.* G. Garattini, V. Ghetti (Eds.) Amsterdam, London—N. Y., Elsevier, p. 436.

- Popjak G. 1940. *J. Pathol. and Bacteriol.*, **51**, 1, 83.
- Porte D., Graber A. L., Kazuya T., Williams R. H. 1966. *J. Clin. Invest.*, **45**, 2, 228.
- Porte D. Jr., Girardier L., Seydoux J., Kanazawa Y., Posternak J. 1973. *J. Clin. Invest.*, **52**, 1, 210.
- Porte D., Williams R. H. 1966. *Science*, **152**, 3726, 1248.
- Porter I. C. 1963. *Amer. J. Physiol.*, **204**, 715.
- Porter I. C., Jones I. C. 1956. *Endocrinology*, **58**, 62.
- Porter I. C., Rumsfeld H. W., Jr. 1956. *Endocrinology*, **58**, 359.
- Porter R. W. 1952. *Amer. J. Physiol.*, **169**, 3, 629.
- Porter R. W. 1953a. *Amer. J. Physiol.*, **172**, 3, 515.
- Porter R. W. 1953b. 3rd Annual Report on Stress. Montreal, p. 212.
- Porter R. W. 1954. *Recent Progr. Hormone Res.*, **10**, 1.
- Potter L. T., Axelrod J. 1963a. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, **140**, 199.
- Potter L. T., Axelrod J. 1963b. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, **142**, 291.
- Prange A. J., Wilson I. C., Breese G. R., Plotnikoff N. P., Lara P. P., Lipton M. A. 1973. *Life Sci.*, **13**, 8, 84.
- Prasad G. C., Siddigui M. Z., Udupa K. N. 1973. *Amer. J. Roentgenol.*, **118**, 4, 852.
- Preziosi P., Scapagnini U., Nistico G. 1968. *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1309.
- Proakis A. G., Borowitz J. L., McDougal M. R., Spratto G. R. 1974. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, **145**, 4, 1368.
- Prop N., Kappers J. A. 1961. *Acta anat.*, **45**, 1—2, 90.
- Purpura D. P. 1959. *Intern. Rev. Neurobiol.*, **1**, 47.
- Quay W. B. 1959. *Amer. J. Physiol.*, **196**, 951.
- Quay W. B. 1963. *Gen. and Compar. Endocrinol.*, **3**, 473.
- Quickel K. E., Feldman J. M., Lebovitz H. 1971. *Endocrinology*, **89**, 5, 1295.
- Quijada M., Illner P., Krulich L., McCann S. M. 1973—1974. *Neuroendocrinology*, **13**, 3, 151.
- Raile R. B., Ely R. S., Kelley V. C. 1953. *J. Pediatr.*, **42**, 46.
- Raman P. B., Ertel R. I., Unngar F. 1964. *Endocrinology*, **74**, 6, 865.
- Ramon-y-Cajal S., Sala A. 1891. Termination de la nervios y tubos glandulares del pancreas. Barcelona.
- Randle P. J. 1964. In: *Hormones: Physiology, Chemistry and Applications*, v. 4. N. Y., Acad. Press, p. 48.
- Rasmussen A. T. 1938. *Endocrinology*, **23**, 3, 263.
- Rastogi R. B., Singhal R. L. 1974. *Brain Res.*, **81**, 253.
- Rausch-Stroumann J. G., Witthöft K. 1956. *Klin. Wochenschr.*, **34**, 140.
- Read G. 1951. *Austral. J. Exptl Biol.*, **29**, 3, 161.
- Recant L., Hume D. M., Forsham P. H., Thorn G. W. 1950. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, **10**, 187.
- Redman C. M., Hokin L. E. 1959. *J. Biophys. and Biochem. Cytol.*, **6**, 207.
- Reichlin S. 1969a. *Endocrinology*, **66**, 328—329.
- Reichlin S. 1969b. *Endocrinology*, **66**, 310—354.
- Reith A. 1865. *Med. Times and Gaz.*, **2**, 521.
- Renner O. 1914. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, **114**, 473.
- Renner O. 1924. In: *Die Lebensnerven*. L. R. Müller. Berlin.
- Renson I., Dresse A. 1960. *Compt. rend. Soc. biol.*, **154**, 8—9, 1664.
- Repcius E., Sauvard S. 1956. *Rev. fiziol. norm. si patol.*, **3**, 4, 452.
- Rerup C., Melander A. 1965. *Acta endocrinol.*, **50**, 177.
- Rice B. F., Hammerstein J., Savard K. 1964. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, **24**, 7, 606.
- Richardson K. C. 1964. *Amer. J. Anat.*, **114**, 173.
- Richter K. M., Ritcheson B. R., Glond S. 1957. *Anat. Rec.*, **128**, 5, 617.
- Rinne U. K., Kivalo E., Kunnas R. 1964. *Ann med. exptl. et biol. fenniae*, **42**, 1, 12.
- Ritchie I. M. 1965. *Pharmacology of Cholinergic and Adrenergic Transmission*.—*Proc. II Intern. Pharmacol. Meet.*, **3**, 55.
- Ritchie I. M., Armett Ch. J. 1963. *J. Pharmacol.*, **139**, 201.
- Robertis E. de 1960. *Endocrinology*, **66**, 5, 741.
- Robertis E. de 1963. *Proc. First Intern. Pharmacol. Meet.*, v. 5. Stockholm, p. 49.
- Robertis E. de 1964. *Histophysiology of Synapses and Neurosecretion*. London—N. Y.
- Robertis E. de, Eidelberg E. 1960. *Intern. Rev. Neurobiol.*, **2**, 280.
- Robertis E. de, Pellegrino de Iraldi A. B. 1961. *J. Biophys. and Biochem. Cytol.*, **10**, 3, 361.
- Robertis E. D. de, Sabatini D. D. 1960. *Federat. Proc.*, **19**, 5, 70.
- Roberts S., Keller M. R. 1955. *Endocrinology*, **57**, 1, 64.
- Robertson R. P., Gavareski D. J., Porte D. Jr., Bierman E. L. 1974. *J. Clin. Invest.*, **54**, 2, 310.
- Roby C. C., Smith S., Pfeiffer C. 1940. *Amer. J. Physiol.*, **129**, 766.
- Rodin A. E., Turner R. A. 1966. *Texas Repts Biol. and Med.*, **24**, 1, 153.
- Romero E., Solohaga A. 1961. *Rev. clin. españ.*, **82**, 232.
- Ronzoni E., Reichlin S. 1950. *Amer. J. Physiol.*, **160**, 490.
- Roos R. de, Roos C. C. de. 1963. *Science*, **141**, 3587, 1281.
- Rosenberg I. N., Bastomsky C. H. 1965. *Annual Rev. Physiol.*, **27**, 71.
- Rosenfeld G. 1955. *Amer. J. Physiol.*, **183**, 272.
- Rosengren E., Sjöberg N. O. 1967. *Amer. J. Anat.*, **121**, 2, 271.
- Rossum I. M. van. 1963. In: *Biochemical*

- and Neurophysiological correlation of centrally Acting Drugs. Prague Pergamon Press, p. 115.
- Rothballer A. B., Skoryna S. G. 1960. Anat. Rec., 136, 1, 5.
- Roussy G., Mosinger M. 1935. Compt. rend. Soc. biol., 119, 797.
- Roussy G., Mosinger M. 1936. Presse med., 11, 152.
- Roussy G., Mosinger M. 1946. Traité de neuro-endocrinologie. Paris.
- Royce P. C., Sayers G. 1958a. Endocrinology, 63, 6, 794.
- Royce P. C., Sayers G. 1958b. Proc. Soc. Exptl Biol., 98, 70.
- Royce P. C., Sayers G. 1958c. Proc. Soc. Exptl Biol., 98, 677.
- Sajfran M., Schally A. 1955. Canad. J. Biochem. and Physiol., 33, 3, 408.
- Sajfran M., Schally A. V., Benjey B. C. 1955. Endocrinology, 57, 439.
- Salganicoff L., Robertis E. de. 1965. J. Neurochem., 12, 287.
- Salmoiraghi G. C. 1966. Pharmacol. Revs., 18, 717.
- Salmoiraghi G. C., Stefanis C. N. 1965. Arch. ital. biol., 103, 705.
- Samuels A. I. 1951. J. Clin. Invest., 30, 941.
- Sandberg A. A., Nelson D. H., Palmer I. G., Scmuels L. T., Tyler i. H. 1953. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 13, 629.
- Sandler R. 1968. Endocrinology, 83, 6, 1383.
- Sani G., Segata L., Pierfederici P. 1964. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 40, 863.
- Sapeika N. 1959. Arch. intern. pharmacodyn. et therap., 122, 196.
- Sarter J. 1954. Z. Zellforsch., 40, 3, 207.
- Satake Y. 1955. Secretion of Adrenaline and Sympathins. Tokyo, Nanzando.
- Satō A. 1952. Tohoku J. Exptl Med., 55, 259.
- Sato T., Iesaka T., Jyujo T., Taya K., Ishikawa J., Igarashi M. 1974. Endocrinology, 96, 2, 417.
- Sattler D. G. 1940. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 44, 82.
- Sawyer C. H. 1952. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 12, 959.
- Sawyer C. H. 1955. Amer. J. Physiol., 180, 1, 37.
- Sawyer C. H., Everett J. W., Markee J. E. 1949a. Endocrinology, 44, 218.
- Sawyer C. H., Mansick R. A., Dyke H. B. 1960. Circulation, 21, 1027.
- Sawyer C. H., Markee J. E., Everett J. W. 1949b. Proc. Soc. Exptl Biol., 71, 670.
- Sawyer C. H., Markee J. E., Hollinshead W. H. 1947. Endocrinology, 41, 395.
- Sawyer C. H., Markee J. E., Townsend B. F. 1949c. Endocrinology, 44, 18.
- Sayers G. 1960. Acta endocrinol., 50, 27.
- Sayers G., Sayers M. A. 1947. Endocrinology, 40, 265.
- Sayers G., Sayers M. A. 1948. Recent Progr. Hormone Res., 2, 81.
- Sayers G., Sayers M. A. 1949. Ann. N. Y. Acad. Sci., 50, 6, 522.
- Scaltrini G. C. 1956. Haematologica, 41, 681.
- Scapagnini U., Preziosi P. 1973. Neuropharmacology, 12, 1, 57.
- Schaberg A. 1963. Nat. Cancer Inst. Monogr., 11, 2, 127.
- Schaberg A., Groot C. A. de 1963. Arch. intern. pharmacodyn., 146, 2, 207.
- Schaeffer J. P. 1942. Text-book of Human Anatomy. N. Y.
- Schaeppdryver A. F. de, Preziosi P. 1959. Arch. intern. pharmacodyn., 119, 506.
- Schapiro S. 1962. Endocrinology, 71, 6, 986.
- Schapiro S., Aragonas E. 1963. Endocrinology, 72, 5, 836.
- Scharrer E. 1952. Pflügers Arch. ges. Physiol., 255, 2, 154.
- Scherbakow S. A., Simnitzky W. S., Wischnesky A. A., Dimitriew W. R. 1930. Pflügers Arch. ges. Physiol., 224, 670.
- Scheving L. E., Dunn J. D., Pauly J. E., Harrison W. H. 1972. Amer. J. Physiol., 222, 252.
- Schiebler Th. H. 1951. Acta anat., 13, 3, 233.
- Schiebler Th. H. 1954. Endokrinologie, 31, 1—2, 1.
- Schindler W. J. 1962. Proc. Roy. Soc. Med., 55, 2, 125.
- Schirai M., Imabayashi K., Matsushita S., Kagayama M., Irisawa S. 1965. Tohoku J. Exptl Med., 85, 3, 221.
- Schmid R., Gonzalo L., Blobel R., Muschke E., Tonutti E. 1957. Folia endocrinol., 10, 3.
- Schoysman R. 1967. In: Glandes endocrines et leurs recepteurs (anatomic, pathologie, fonctions). Problèmes actuelles des gynécologie obstétrique et stérilité. Paris, p. 129.
- Schreiber V., Charvat J., Lojda Z., Rybak M., Jirgl V. 1960a. Acta endocrinol., 51, Suppl., 91.
- Schreiber V., Charvat J., Lojda Z., Tire V. 1960b. First Intern. Congr. Endocrinol. Advance. Abstrs Short Commun. Copenhagen, p. 91.
- Schreiber V., Kmentova V., Eckertova A. 1964. Experientia, 20, 673.
- Schweizer M. 1953. Endocrinology, 53, 293.
- Schweizer M., Long M. E. 1950. Endocrinology, 47, 454.
- Scoon V., Major P. W. 1974. J. Endocrinol., 62, 2, 363.
- See-Barry J. 1961. Ann. scient. Univ. Besançon. Zool. et physiol., 1.
- Seite R. 1967. Rev. europ. endocrinol., 4, 4, 305.
- Sendrail M., Cahzac M. 1936. Compt. rend. Soc. biol., 124, 1088.
- Serif G. S. 1962. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 100, 356.
- Sevy R. W., Ohler E. A., Weiner A. 1957. Endocrinology, 61, 45.
- Schamoff V. N. 1916. Amer. J. Physiol., 39, 3, 279.
- Shein H. M. 1971. In: The Pineal Gland. G. E. Wolstenholme, J. Knight (Eds.). Edinburgh—London, Churchill, Livingstone, p. 197.
- Shein H. M., Wurtman R. J. 1971. Life Sci., 10, 1, 935.
- Shein H. M., Wurtman R. J., Axelrod J. 1967. Nature, 213, 730.
- Shizume K., Okinaka S. 1964. In: Major

- Problems in Neuroendocrinology. Basel — N. Y., p. 286.
- Shore P. A., Silver S. L., Brodie B. 1955. Science, **122**, 3163, 284.
- Shute C. C. D., Lewis P. R. 1966. Brit. Med. Bull., **22**, 3, 221.
- Siderius P., Gaarenstroom J. H. 1952. Acta endocrinol., **9**, 109.
- Silver M. 1960. J. Physiol. (Engl.), **152**, 1, 14.
- Similä S. J., Laine M. J. 1962. Beitr. Klinik Tuberk., **126**, 234.
- Simionescu N. 1954. Studii și cercetări endocrinol. Acad. RSR, **5**, 457.
- Simionescu N., Goldstein M. 1960. Studii și cercetări endocrinol. Acad. RSR, **11**, 3—4, 477.
- Simionescu N., Maxim-Bercea I. 1957. Studii și cercetări endocrinol. Acad. RSR, **3**, 2, 185.
- Simnitzky W. S., Wischnewsky A. A., Satwarnitskaya S. A. 1930. Pflügers Arch. ges. Physiol., **225**, 648.
- Simpson M. E., Li C. H., Reinhardt W. O., Evans H. M. 1943. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., **54**, 1, 135.
- Singh V. N., Chalkoff J. L. 1966. Endocrinology, **78**, 2, 339.
- Sirataki F. 1958. Vitamins, **14**, 5, 616.
- Smelik P. G. 1967a. Neuroendocrinology, **2**, 1, 30.
- Smelik P. G. 1967b. Neuroendocrinology, **2**, 4, 247.
- Smelik P. G. 1970. In: Neuroendocrinologie. Paris, Masson, p. 173.
- Smith A. R., Jongking J. F., Ariëns Kappers J. 1972. Gen. and Compar. Endocrinol., **18**, 364.
- Smith M. W., Thorn N. A. 1965. Endocrinology, **33**, 2, 141.
- Smith P. E., Engle E. T., Tyndale H. H. 1934. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., **31**, 4, 744.
- Snyder S. H., Axelrod J. 1964. Federat. Proc., **23**, 206.
- Snyder S. H., Axelrod J. 1965. Science, **149**, 542.
- Snyder S. H., Axelrod J., Wurtman R. J., Fischer J. E. 1965a. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., **147**, 3, 371.
- Snyder S. H., Glowinski J., Axelrod J. 1965b. Life Sci., **4**, 797. U. S. A., **53**, 2, 301.
- Snyder S. H., Zweig M., Axelrod J., Fischer J. E. 1965c. Proc. Nat. Acad. Sci.
- Snyder S. H., Axelrod J., Zweig M. 1967. J. Pharmacol. and Exptl Therap., **158**, 206.
- Söderberg U. 1958. Acta physiol. scand., **42**, Suppl., 147.
- Söderberg U. 1959. Physiol. Revs, **39**, 777.
- Soffer L. J., Gabrilove J. L., Jailer J. W. 1949. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., **71**, 1, 117.
- Soffer L., Volterra M., Gabrilove J. L., Pollack A., Jacobs M. 1947a. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., **64**, 446.
- Soffer L. J., Volterra M., Gabrilove J. L., Pollack A., Jacobs M. 1947b. J. Clin. Invest., **26**, 1197.
- Solomon S. H., McKenzie I. M. 1966. Endocrinology, **78**, 4, 699.
- Sonoda Tokao, Tadashi Ohkawa, Masajumi Takeuchi, Sunao Iachiku. 1968. Exptl Study Surg., **64**, 4, 791.
- Soulairac A., Soulairac M. L. 1963. Ann. endocrinol., **24**, 2, 197.
- Soulairac A., Soulairac M. L. 1964. Rev. agressol., **5**, 5, 465.
- Soulairac A., Soulairac M. L. 1966. Actualites endocrinologie, ser. 7. Paris, p. 191.
- Sourkes T. L. 1964. In: Biochemical and Neurophysiological Correlation of Central Action Drugs, v.2. 2nd Intern. Pharmacol. Meet. E. Trabucchi, R. Pealetti, N. Canal (Eds.). Pergamon Press, p. 35.
- Spector S., Shore P. A., Brodie B. B. 1960. J. Pharmacol. and Exptl Therap., **128**, 15.
- Speirs R. S. 1953. Amer. J. Physiol., **172**, 520.
- Speranskaja-Stepanova E. N. 1931. Z. ges. exptl. Med., **79**, 523.
- Spirtes M. A., Guth P. S. 1961. Nature, **190**, 274.
- Ssipowsky P. W. 1929. Arch. exptl. Zellforsch., **8**, 3, 237.
- Stark E. 1972. Acta med. Acad. scient. hung., **29**, 1—2, 77.
- Stark E., Gyevai A., Szalay K., Acs Z. 1965. Canad. J. Physiol. and Pharmacol., **43**, 1, 1.
- Stark P., Boyd E. S., Fuller R. W. 1964. J. Pharmacol. and Exptl Therap., **146**, 147.
- Staub A., Sinn L. G., Behrens O. K. 1953. Science, **117**, 628.
- Staub H., Baur H. 1948. Schweiz. med. Wochenschr., **78**, 1249.
- Stefano F. J. E., Donoso A. O. 1967. Endocrinology, **81**, 6, 1405.
- Stefano F. J. E., Donoso A. O., Cukier J. 1965. Acta physiol. latinoamer., **15**, 425.
- Steiner F. A., Hedinger Chr. 1956. Experientia, **12**, 109.
- Steiner F. A., Siebenmann R. E., Sandri C., Hedinger Chr. 1957. Experientia, **13**, 500.
- Sterba R. 1957. Casop. lékařů českých, **96**, 9, 269.
- Stöhr Ph. 1935. Z. Anat. und Entwicklungsgesch., **104**, 5, 475.
- Strada S. J., Weiss B. 1974. Arch. Biochem. and Biophys., **160**, 197.
- Sturm A. 1958. Z. ges. innere Med., **13**, 17, 645.
- Stutinsky F. 1969. Acta neurol. et psychiatr. belg., **69**, 7, 566.
- Sullivan W. D., Sullivan C. F. 1964. Brotéria. Cienc. natur., **33**, 17.
- Sunder-Plassmann P. 1933. Z. Neurol., **147**, 414.
- Sunder-Plassmann P. 1935. Dtsch. Z. Chirurg., **244**, 10—12, 736.
- Sundler F., Melander A., Owman Ch. 1971. Acta endocrinol., **155**, 213.
- Surkes A. 1948. Schweiz. med. Wochenschr., **27**, 662.
- Sutin J., Eager R. 1969. Ann. N. Y. Acad. Sci., **157**, 610.
- Suzuki, M., Takahashi K., Hirano M., Shindo K. 1962. Tohoku J. Exptl Med., **76**, 1, 89,

- Suzuki T., Hirai K., Yoshio H., Kurouji K. I., Hirose T. 1964. J. Endocrinol., 31, 1, 81.
- Svensson K. G., Owman C., Sjöberg N. O., Sporrang B., Wallis B. 1975. Neuroendocrinology. Basel, 17, 1, 40.
- Sweet L. K., Thorp E. G. 1929. Amer. J. Physiol., 89, 50.
- Swingle W. W., Seay J., Peplmutter J., Collins E. J., Barlow G., Fedoz E. J. 1951. Amer. J. Physiol., 167, 3, 586.
- Swinyard C. A. 1937. Anat. Rec., 68, 4, 417.
- Symington T. 1951. Brit. J. Exptl Pathol., 32, 58.
- Syndor K. L., Sayers G. 1954. Endocrinology, 55, 621.
- Szanto L., Reviczky A. L., Grynaeus T. 1966. Acta physiol. Acad. scient. hung., 29, 183.
- Takabatake Y., Sachs H. 1964. Endocrinology, 75, 6, 935.
- Takahashi N. 1922. Pflügers Arch. ges. Physiol., 196, 2, 237.
- Takats G. de, Cuthbart F. P. 1933. Arch. Surg., 26, 750.
- Takewaki K. 1962. Experientia, 18, 1—6.
- Tang P. Ch., Patton H. D. 1951. Endocrinology, 49, 86.
- Taniai M. 1938. Ber. wiss. Biol., Abt. A, 48, 12—13, 618.
- Taubenhaus M., Soskin S. 1941. Endocrinology, 29, 6, 958.
- Taurog A., Evans E. S., Patter G. D., Chaikoff I. L. 1960. Endocrinology, 67, 609.
- Taurog A., Tong W., Chaikoff I. L. 1957. J. Biol. Chem., 227, 759.
- Taylor A. M. 1960. Acta endocrinol., 51, 73.
- Tcheng K. T. 1950. Bull. histol. appl. et techn. microsc., 27, 6, 100.
- Telib M., Raptis S., Schröder K. E., Pfeiffer E. F. 1968. Diabetologia, 4, 253.
- Tepperman J., Bogardus J. S. 1948. Endocrinology, 43, 448.
- Tepperman J., Tepperman H. M. 1950. Annual Rev. Physiol., 12, 503.
- Thieblot Z., Duchene-Merullaz P., Berthelay J. 1957. Ann. endocrinol., 18, 651.
- Thierry A. M., Fekete M., Glowinski J. 1968. Europ. J. Pharmacol., 4, 384.
- Tigyi A., Puppi A., Lissak A. 1959. Acta physiol. Acad. scient. hung., 16, 1, 35.
- Tixier-Vidal A., Fourdü D. 1965. Compt. rend. Acad. sci., 261, 4, 1133.
- Tjälve H. 1971. Acta physiol. scand., 360, 1.
- Toh C. C. 1960. J. Physiol. (Engl.), 151, 410.
- Tojo S., Kanazawa S., Nakamura A., Kitagaki S., Mochizuki M. 1973. Endocrinol. japon., 20, 5, 505.
- Tomatis M. E., Orias R. 1967. Acta physiol. latinoamer., 17, 227.
- Tong W. 1964. Endocrinology, 74, 2, 304.
- Tonutti E. 1961. Acta neuroveget., 23, 35.
- Tournade A., Chabrol M. 1921. Compt. rend. Soc. biol., 85, 651.
- Tower S. S. 1926. Amer. J. Physiol., 78, 462.
- Tower S. S. 1939. Physiol. Revs, 19, 1.
- Trendelenburg U. 1966. J. Pharmacol., 154, 426.
- Tsubokawa T., Sufin J. 1963. EEG and Clin. Neurophysiol., 15, 804.
- Tverskoy G. B. 1960. Nature, 186, 782.
- Uchizono K. 1964. Japan. J. Physiol., 14, 210.
- Udenfriend S., Weissbach H., Bogdanski D. F. 1957a. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 120, 255.
- Udenfriend S., Weissbach H., Bogdanski D. F. 1957b. Ann. N. Y. Acad. Sci., 66, 602.
- Udenfriend S., Weissbach H., Bogdanski D. F. 1957c. J. Biol. Chem., 224, 803.
- Uemura H. 1964. Zool. Mag., 73, 4, 118.
- Uemura H. 1965. Annot. zool. japon., 38, 2, 79.
- Uhlenhuth E., Slyke E. van, Mech K. 1934. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 32, 1, 107.
- Unger R., Eisentraut A., McCall M., Madison L. 1962. J. Clin. Invest., 41, 682.
- Unsicker K. 1969. Z. Zellforsch., 95, 608.
- Uotila U. U. 1939a. Endocrinology, 25, 605.
- Uotila U. U. 1939b. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 41, 1, 106.
- Uotila U. U. 1939c. Endocrinology, 25, 1, 63.
- Uotila U. U. 1940a. Endocrinology, 26, 123.
- Uotila U. U. 1940b. Endocrinology, 26, 1, 129.
- Uotila U. U. 1940c. Res. Publ. Assoc. Nervous and Mental Disease, 20, 580.
- Urano A. 1968. J. Fac. Sci. Univ. Tokyo, 4, 11, 437.
- Vance J. E., Buchanan K. D., Chaltoner D. A., Williams R. H. 1968. Diabète, 17, 4, 187.
- Vaughan M. K., Benson B., Norris J. T. 1970. J. Endocrinol., 47, 397.
- Vazquez-Lopez E. 1949. J. Endocrinol., 6, 2, 158.
- Velican C. 1956. Reglarea nervoasa a glandei suprarenale. București, Ed. Acad. RPR.
- Verdesca A. S., Westermann C. D., Crampton R. S., Black W. C., Nedeljkovic R. I., Hilton J. I. 1961. Amer. J. Physiol., 201, 1065.
- Vermes I., Molnar D., Telegdy G. 1973a. Acta physiol. Acad. scient. hung., 43, 1, 27.
- Vermes I., Telegdy G., Lissak K. 1973b. Acta physiol. Acad. scient. hung., 43, 1, 33.
- Verney E. B. 1947. Proc. Roy. Soc. B, 135, 16.
- Vernikos-Danellis J. 1964. Proc. 2nd Intern. Congr. Endocrinol. Amsterdam, p. 549.
- Vernikos-Danellis J., Marks B. H. 1962. Endocrinology, 70, 525.
- Vilhardt H. 1970. Acta endocrinol., 65, 3, 490.
- Vinik A. I., Pimstone B. L., Haffenberg R. 1968. J. Clin. Endocrinol., 28, 725.
- Vogt M. 1933a. J. Psychol und Neurol., 45, 298.
- Vogt M. 1933b. Arch. exptl. Pathol. und Pharmakol., 170, 72.
- Vogt M. 1943. J. Physiol. (Engl.), 102, 3, 341.
- Vogt M. 1944. J. Physiol. (Engl.), 103, 317.
- Vogt M. 1945. J. Physiol. (Engl.), 104, 60.
- Vogt M. 1947a. J. Endocrinol., 5, 77.
- Vogt M. 1947b. Exptl Med. and Surg., 5, 279.

- Vogt M. 1951a. *J. Physiol. (Engl.)*, **113**, 129.
- Vogt M. 1951b. *J. Physiol. (Engl.)*, **114**, 1—2, 222.
- Vogt M. 1952. *J. Physiol. (Engl.)*, **118**, 4, 588.
- Vogt M. 1954. *J. Physiol. (Engl.)*, **123**, 3, 451.
- Vogt M. 1955. *Ciba Foundat. Colloq. Endocrinol.*, **8**, 241.
- Vogt M. 1957. In: *Metabolism of the Nervous System*, p. 553.
- Vogt M. 1960. *Biochem. Soc. Sympos.*, v. 18. Cambridge, p. 85.
- Vogt M. 1964. *Proc. 2nd Intern. Congr. Endocrinol.*, N 83, pt 1. Amsterdam, p. 635.
- Volle R. L. 1962. *J. Pharmacol.*, **135**, 45.
- Waldstein S. S. 1966. *Annual Rev. Med.*, **17**, 123.
- Wang K. J. 1938. *Chin. J. Physiol.*, **13**, 405.
- Wang M. B. 1969. *Neuroendocrinology*, **4**, 1, 51.
- Wang S. C., Borison H. L. 1950. *Arch. Neurol. and Psychiatry*, **63**, 928.
- Watanabe A., Grundfest H. 1961. *J. Gen. Physiol.*, **45**, 267.
- Waterman N., Smit H. I. 1908. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, **124**, 198.
- Way E. L., Taylor I., Old L. J., George R. 1962. *J. Endocrinol.*, **24**, 7.
- Weidenmann W. 1952. *Zbl. Chirurg.*, **77**, 33, 1385.
- Weil-Malherbe H. 1960. *Ciba Foundat. Sympos. Adrenergic Mechanism*. London, p. 421.
- Weil-Malherbe H., Axelrod J., Tomchick R. 1959. *Science*, **129**, 1226.
- Weil-Malherbe H., Posner H. S. 1964. *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 683.
- Weiner N. 1960. *J. Neurochem.*, **6**, 79.
- Weiner N. 1964. In: *The Hormones*, v. 4. N. Y., Acad. Press, p. 403.
- Weiss B. 1953. *J. Biol. Chem.*, **201**, 31.
- Weiss B., Costa E. 1967. *Science*, **156**, 3783, 1750.
- Weiss P. 1963. In: *The Effect of Use and Disuse on Neuromuscular Functions*. Prague, p. 171.
- Welch A. S., Welch B. L. 1968. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **60**, 478.
- Welsh J. H. 1957. *Recent Advances in Invertebrate Physiology*. Univ. Oregon Publ.
- Werner S. C. 1971. In: *The Thyroid*. N. Y., p. 503, 507.
- Werner S. C., Tierney J., Tallberg T. 1964. *J. Clin. Endocrinol.*, **24**, 339.
- Westermann E. O. 1965. In: *Drugs and Enzymes*. Praha, Pergamon Press, p. 381.
- Westermann E. O., Maickel R. P., Brodie B. B. 1962. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, **138**, 208.
- Westmann A., Jacobsen D. 1938. *Acta. pathol. et microbiol. scand.*, **15**, 435.
- Westmann A., Jacobsen D., Okkels H. 1942. *Acta pathol. et microbiol. scand.*, **19**, 42.
- Wexler B. C. 1963. *Acta endocrinol.*, **82**, 1.
- White H. L., Heinbecker P., Rolph D. 1942. *Amer. J. Physiol.*, **136**, 4, 584.
- Whittaker U. P. 1963. *Compar. Endocrinol.*, **2**, 182.
- Wied D. de. 1961a. *Acta endocrinol.*, **37**, 288.
- Wied D. de. 1961b. *Endocrinology*, **68**, 6, 956.
- Wied D. de. 1967. *Pharmacol. Revs.*, **19**, 251.
- Wiener H. 1909. *Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol.*, **61**, 4—6, 297.
- Williams B. B., Coker S. T. 1963. *J. Pharmac. Sci.*, **52**, 568.
- Willig H. 1952. *Klin. Wochenschr.*, **9—10**, 203.
- Wingstrand K. G. 1951. *The Structure and Development of the Avia pituitary*. Lund. C. W. K. Gleerup.
- Wiswell J. G. 1971. In: *The Thyroid*. N. Y., p. 655, 797.
- Witzleb E. 1959. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, **269**, 439.
- Wolfe D. E., Potter L. T., Richardson K. C., Axelrod J. 1962. *Science*, **138**, 440.
- Woolley D. W., Shaw E. N. 1957a. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.*, **121**, 13.
- Woolley D. W., Shaw E. N. 1957b. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **66**, 649.
- Worthington C. W., jr. 1955. *Bull. John Hopkins Hospital*, **97**, 5, 343.
- Worthington C. W., jr. 1960. *Endocrinology*, **66**, 1, 19.
- Worthington C. W., jr. 1963. *Nature*, **199**, 4892, 461.
- Wurtman R. J. 1969. *Amer. J. Obstetr. and Gynecol.*, **104**, 320.
- Wurtman R. J., Axelrod J. 1966a. *J. Biol. Chem.*, **241**, 10, 2301.
- Wurtman R. J., Axelrod J. 1966b. *Life Sci.*, **5**, 665.
- Wurtman R. J., Axelrod J. 1968. *Endocrinology*, **82**, 3, 584.
- Wurtman R. J., Axelrod J., Chu E. W., Fischer J. E. 1964. *Endocrinology*, **75**, 2, 266.
- Wurtman R. J., Axelrod J., Kelly D. E. 1968. *The Pineal*. N. Y.—London, Acad. Press.
- Yagi K., Azuma T., Matsuda K. 1966. *Science*, **154**, 778.
- Yamashita H., Koizumi K. 1971. *Proc. Intern. Union Physiol. Sci.*, v. 9. XXV Intern. Congr. Munich, p. 613.
- Yamashita K., Field J. B. 1972. *J. Biol. Chem.*, **247**, 21, 7062.
- Yasumura S., Burk M., Chausmer A., Mittelman R., Wallach S. 1967. *Endocrinology*, **81**, 256.
- Young J. Z. 1939. *J. Anat.*, **73**, 540.
- Young Lai E. V. 1974. *Steroids and Lipids Res.*, **5**, 1, 49.
- Yung A., Scherer R., Martin R. 1957. *Ann. endocrinol.*, **18**, 6, 897.
- Zacks S. J., Welsh J. H. 1951. *Amer. J. Physiol.*, **165**, 620.
- Zimel H. I. 1958. *Studii și cercetări endocrinol. Acad. RPR*, **9**, 1, 27.
- Zolovick A. J., Pearse R., Boehlke K. W., Eleftherion B. E. 1966. *Science*, **154**, 649.
- Zunz E., La Barre J. 1927a. *Compt. rend. Soc. biol.*, **96**, 421.
- Zunz E., La Barre J. 1927b. *Arch. intern. physiol.*, **29**, 265.
- Zunz E., La Barre J. 1927c. *Compt. rend. Soc. biol.*, **96**, 424.
- Zweig M., Snyder S. H., Axelrod J. 1966. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **56**, 515.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1

Суточные колебания кортикостерона в плазме крови (в мкг/100 мл) и содержания серотонина (в нг/г) в гиппокампе, миндалине и гипоталамусе взрослых самцов крыс (Scaragnini et al., 1971)

Показатель	Время суток, часы					
	4	8	12	16	20	24
Кортикостерон плазмы	5,3±0,9	3,5±0,6	7,2±1,0	11,5±1,8	25,1±2,2	12,3±1,3
Серотонин:						
гиппокампа	242±41	360±37	452±22	516±31	557±35	342±13
миндалины	532±11	621±30	702±32	720±23	860±27	720±60
гипоталамуса	888±62	904±44	995±52	888±56	1010±50	950±48

Таблица 2

Содержание серотонина в гипоталамусе и гонадотропинов в гипофизе в различные фазы эстрального цикла (Плехова, 1972)

Показатель	Прозэструс	Эструс	Метаэструс	Диэструс
Серотонин, мкг/г	1,12±0,05	0,87±0,02	0,8±0,04	1,01±0,05
Гонадотропины, ММЕ	6,72±0,19	3,81±0,19	4,25±0,23	5,76±0,40

Таблица 3

Содержание адреналина и норадреналина в крови человека и лабораторных животных

Средние величины, мкг/л		Авторы
адреналина	норадреналина	
Человек		
0,06	0,30	Cohen, Goldenberg (1957)
0,01	0,34	Price, Price (1957)
0,48	0,97	Anton, Sayre (1962)
0,41	0,88	Карацуров и др. (1967)
0,41	0,81	Березин и др. (1967)
0,35	0,88	Матлина и др. (1969)
0,37	0,73	Лукичева (1969)
0,39	0,92	Саперов и др. (1970)
0,63	1,25	Чулков (1970)
0,25	0,47	Оглозов (1971)
0,81	1,37	Паю (1972)
0,47	0,90	Макарова (1975)

Таблица 3 (окончание)

Средние величины, мкг/л		Авторы
адреналина	норадреналина	
Собака		
0,41	1,05	<i>Ап'он, Сайге (1962)</i>
2,40	4,23	<i>Борисюк (1967)</i>
0,41	1,33	<i>Селиваненко и др. (1969)</i>
1,20	2,65	<i>Телегина (1973)</i>
0,30	1,22	<i>Cession-Fossion (1972)</i>
1,79	4,44 (артериальный)	<i>Кибяков и др. (1972)</i>
1,58	4,96 (венозный)	<i>Те же</i>
1,5	5,0 (венозный)	<i>Шалковская, Прокопович (1971)</i>
Кролик		
8,40	8,30	<i>Шалимов и др. (1969)</i>
0	9,40	<i>Кулинский (1973)</i>
3,57	4,4	<i>Бабская, Никулин (1970)</i>
4,0	4,4	<i>Кайнов и др. (1973)</i>
4,90	—	<i>Прошина (1973)</i>
1,69	2,51	<i>Ажипа (рис. 10 монографии)</i>
Морская свинка		
1,51	0,97	<i>Фролов и др. (1968)</i>
9,8—11,9	17,5—19,8	<i>Матлина и др. (1969)</i>
1,51	1,07	<i>Андреев, Кобкова (1970)</i>
10,8	18,3	<i>Ширинян (1971)</i>
12,6	10,0	<i>Ширинян и др. (1973)</i>
0,83	1,88	<i>Золотарева (1975)</i>
Крыса		
5,40	1,30	<i>Матлина, Рахмнова (1967)</i>
1,51	1,74	<i>Cession-Fossion (1969)</i>
0,70	1,11	<i>Богачка, Воронков (1971)</i>
4,0	4,7	<i>Стабровский, Коровин (1971)</i>
6,8	8,2	<i>Кассиль и др. (1972)</i>
4,8	5,1	<i>Стабровский, Коровин (1972)</i>
6,70	4,11	<i>Говырин и др. (1972)</i>
6,70	3,10	<i>Те же</i>
7,10	2,20	
4,22	4,61	
6,05	2,04	<i>Матлина, Зутлер (1973)</i>
		<i>Золотарева (1975)</i>

Таблица 4
Содержание серотонина в крови человека и лабораторных животных

Средние величины, мкг/мл	Авторы	Средние величины, мкг/мл	Авторы
Человек			
0,16	<i>Erspermer, Faustini (1951)</i>	0,17	<i>Билич, Федорова (1967)</i>
0,10	<i>Udenfriend, Weissbach (1951)</i>	0,07	<i>Стоилов и др. (1970)</i>
0,19	<i>Feldstein et al. (1959)</i>	0,09	<i>Савельев (1972)</i>
0,10	<i>Чернов (1959)</i>	0,06	<i>Геллер и др. (1973)</i>
0,16	<i>Carlter (1964)</i>	0,13	<i>Fogari, Corradi (1974)</i>
0,12	<i>Garattini, Valzelli (1965)</i>	0,19	<i>Geeraerts et al. (1974)</i>
0,06	<i>Воробьева и др. (1965)</i>	0,07	<i>Ильичева (1975)</i>

Таблица 4 (окончание)

Средние величины, мкг/мл	Авторы	Средние величины, мкг/мл	Авторы
Собака		Морская свинка	
0,25	<i>Udenfriend, Weissbach (1954)</i>	0,15	<i>Udenfriend, Weissbach (1954)</i>
0,13	<i>Парин и др. (1965)</i>	0,05	<i>Парин и др. (1965)</i>
0,41	<i>Udenfriend (1965)</i>	0,15	<i>Garattini, Vatzelli (1965)</i>
0,35	<i>Никевич и др. (1967)</i>	0,20	<i>Udenfriend (1965)</i>
0,08	<i>Знаменская, Чернов (1969)</i>	0,09	<i>Костюковская (1972)</i>
0,41	<i>Meyers (1974)</i>	0,35	<i>Черкасова (1975)</i>
0,98	<i>Садеков (1975)</i>	0,17	<i>Мухамедшин (1975)</i>
1,01	<i>Кириллов (1975)</i>		
0,29	<i>Черкисов (1975)</i>		
0,27	<i>Ахмедова (1975)</i>		
Кролик		Крыса	
4,0	<i>Udenfriend, Weissbach (1954)</i>	0,20	<i>Udenfriend, Weissbach (1954)</i>
5,0	<i>Udenfriend (1965)</i>	0,73	<i>Garattini, Vatzelli (1965)</i>
5,0	<i>Garattini, Vatzelli (1965)</i>	0,20	<i>Udenfriend (1965)</i>
2,1	<i>Громова (1966)</i>	1,30	<i>Парин и др. (1965)</i>
5,4	<i>Векшина (1967)</i>	0,15	<i>Пригун (1965)</i>
2,4	<i>Дорофеев, Нестийко (1971)</i>	0,10	<i>Пономарев, Дорофеев (1972)</i>
4,3	<i>Кийнова и др. (1973)</i>	0,54	<i>Аскалонов (1973)</i>
4,9	<i>Прошина (1973)</i>	1,07	<i>Голубинцев и др. (1973)</i>
6,8	<i>Черкисова (1975)</i>	1,18	<i>Черкисова (1975)</i>
2,6	<i>Ахмедова (1975)</i>		
4,5	<i>Егоров (рис. 42 монографии)</i>		

Таблица 5

Содержание ацетилхолина в крови человека и лабораторных животных

Средние величины, мкг % *	Авторы	Средние величины, мкг % *	Авторы
Человек		Человек	
0,51	<i>Соколинская (1965)</i>	1,36	<i>Евграфова (1972)</i>
0,83	<i>Мокоренко (1967)</i>	0,21	<i>Кушнир (1973)</i>
0,56	<i>Лапшин (1967)</i>	0,58	<i>Гребенников (1973)</i>
0,71	<i>Старостенко (1967)</i>	1,80	<i>Шпильрейн (1974)</i>
0,17	<i>Аничкова (1968)</i>	0,52	<i>Осинина (1974)</i>
0,61	<i>Попов (1970)</i>		
0,96 (свободный + + связанный)	<i>Соколинская (1971)</i>	Собака	
0,5—0,7 (свободный)	<i>Кассиль (1971)</i>	1,21	<i>Соломинский (1972)</i>
1,03	<i>Эрез, Винницкая (1972)</i>	1,26	<i>Мухамедшин (1972)</i>
0,85	<i>Винницкая (1972)</i>	Кролик	
0,87	<i>Соминский (1972)</i>	1,64	<i>Крюкова и др. (1965)</i>
		0,78	<i>Ажипи, Егоров (1972)</i>

* Тестирование АХ на спинной мышце пивавки.

Таблица 6
Содержание гистамина в цельной крови человека и лабораторных животных

Средние величины или пределы колебаний, мкг/мл	Авторы	Средние величины или пределы колебаний, мкг/мл	Авторы
Человек		Кролик	
0,25—0,50	<i>Feldberg, Schilj (1930)</i>	9,6—12,0	<i>Borsoum, Gaddum (1935)</i>
0,025—0,065	<i>Tarras-Wahlberg (1936)</i>	2,0—3,5	<i>Rose, Whitt (1936)</i>
0,03—0,05	<i>Ungar, Parrot (1939)</i>	7,3	<i>Tarras-Wahlberg (1936)</i>
0,19	<i>Rose, Rusled (195)</i>	4,0—12,0	<i>Businko (191)</i>
0,03—0,166	<i>Вайсфельд и др. (1965)</i>	4,8—5,0	<i>Мунр (1911)</i>
0,16	<i>Болдинца, Коллиников (1967)</i>	1,45—2,5	<i>Godt, Jensen (1916)</i>
0,04—0,13	<i>Можайская (1969)</i>	1,75	<i>Ахмедов (1975)</i>
0,041	<i>Оганесян (1970)</i>	Морская свинка	
0,092	<i>Бажанов и др. (1970)</i>	0,40—0,50	<i>Floch, Pinoesch (1936)</i>
0,16—0,09	<i>Мурджиян, Ариkelов (1971)</i>	0,06—0,18	<i>Code (1939)</i>
0,084	<i>Геллер и др. (1973)</i>	0,27—1,00	<i>Businko (1911)</i>
0,054	<i>Нильчевс (1975)</i>	0,16—0,26	<i>Rocha e Silva, Esseks (1912)</i>
Собака		0,025	<i>Мух-медшин (1972)</i>
0,04—0,07	<i>Borsoum, Gaddum (1935)</i>	Крыса	
0,05	<i>Gaddum (1936)</i>	0,06 (самцы)	<i>Rose (1939)</i>
0,00—0,02 (плазма)	<i>Code (1937, 1939)</i>	0,00—0,035 (самки)	<i>Тот же</i>
0,00—0,04	<i>Code (1939)</i>	0,3—0,8	<i>Businko (191)</i>
0,16	<i>Businko (1911)</i>	0,3—0,8	<i>Успенский (1911)</i>
0,03—0,10	<i>Вайсфельд, Григорьев (1971)</i>	0,03—0,09	<i>Marshall (1913)</i>
0,07	<i>Кипшидзе, Баригян (1971)</i>	0,02—0,08	<i>Громяковская (1966)</i>
0,019	<i>Мухмедшин (1972)</i>	0,052	<i>Оганесян (1970)</i>
		0,023	<i>Попенников, Ромитовская (1971)</i>

Таблица 7
Содержание медиаторов нервного возбуждения (в мкг/г) в щитовидной железе животных

Объект исследования	Норадреналин	Серотонин	Гистамин	Авторы
Лошадь			0,5	<i>Фельдберг, Шифф (1930)</i>
Собака		0,03		<i>Garattini, Valzelli (1965)</i>
Кролик	1,12			<i>Кубли (1965)</i>
»		0,16		<i>Garattini, Valzelli (1965)</i>
Крыса		3,70		<i>Тот же</i>

Таблица 8
Концентрация серотонина в семенниках крыс различного возраста (*Zieher et al., 1971*)

Возраст, дни	Вес семенников, мг	Серотонин, мкг/г
1	2,3±0,2	
5	11,6±1,3	4,39±0,96
10	18,6±1,5	0,48±0,06
20	101,9±27,6	0,19±0,04
120	1508,0±240,0	0,057±0,003
		0,029±0,004

Таблица 8а
Содержание серотонина (в мкг/г) в энцефале различных животных
(Wurtman et al., 1968)

Человек	Обезьяна	Корова	Овца	Кенгуру	Монская шинка	Крыса	Черепашка	Ящерица	Змея
0,5—21,0	0,0	0,3	6,0	0,2	6,0	60,0—100,0	7,0	1,0—10,0	3,0—8,0

Таблица 9
Содержание медиаторов нервного возбуждения (в мкг/г) и активность ацетилхолинэстеразы (в мкМг/мин) в энцефале человека и лабораторных животных

Объект исследования	Норадреналин	Гистамин	Ацетилхолин	Ацетилхолинэстераза	Авторы
Человек		1,80			McGeer (1963)
Макака-резус				0,62	Пономарева (1967)
Собака		10,50		1,50	Тот же
»					McGeer (1963)
Кролик	4,30				Кубли (1965)
»			8,40		Ажма (неопубликованные данные)
»				4,90	Пономарева (1967)
Крыса	5,22				Валеев (1973)

Таблица 10
Содержание норадреналина (в мкг/г) в различных отделах головного мозга человека и лабораторных животных

Объект исследования	Кора мозга	Таламус	Гипоталамус	Средний мозг	Продолговатый мозг	Мозжечок	Авторы
Человек	—	0,13	1,25	0,59	—	0,06	Holz, Westermann (1956)
	0,06	0,07	1,11	—	0,17	0,01	E. McGeer, P. McGeer, (1962)
Обезьяна	0,06	—	3,03	0,33	0,47	—	Кулинский (1964)
Собака	0,07	0,16	1,03	0,37	0,14	0,07	Sedvall, Thorson (1963)
	0,07	—	0,76	0,33	0,17	0,06	Håkanson, Moller (1963)
	0,18	0,26	0,52	0,45	0,28	0,14	Утевский и др. (1963)
	0,11	0,16	0,72	0,26	0,33	0,07	Vogt (1957)
	—	0,21	0,59	0,23	0,17	—	Розанова, Ходорова (1965)
Кошка	0,38	0,17	2,80	0,95	—	—	Kurtzman et al. (1961)
Кролик	0,08	0,22	0,81	—	0,05	0,06	Brodie, Weaver (1963)
Крыса	0,25	—	0,93	0,46	0,39	0,37	Репринцева (1971)
	0,30	—	1,44	0,48	0,46	—	Шалыпина (1972)
	0,44	0,48	—	—	0,51	0,57	Ибрагимов (1972)

Таблица 11
Содержание гистамина (в мкг/г) в различных отделах головного мозга человека и лабораторных животных (McGeer, 1963)

Объект исследования	Кора мозга	Таламус	Гипоталамус	Продолговатый мозг	Мозжечок
Человек	0,30	0,40	2,50	0,80	0,50
Собака	0,07	0,26	10,0	—	0,05
Кошка	0,35	0,50	1,25	0,50	0,20

Таблица 12
Содержание серотонина (в мкг/г) в различных отделах головного мозга человека и лабораторных животных

Объект исследования	Кора мозга	Таламус	Гипоталамус	Средний мозг	Продолговатый мозг	Мозжечок	Авторы
Человек	0,02	0,62	0,81	—	0,34	0,03	Garattini, Valzelli (1965)
Собака	0,30	0,02	1,75	0,97	0,60	0,07	Те же
	0,17	0,61	1,06	0,97	0,58	0,04	Erspamer (1961)
	0,16	0,59	2,31	—	0,87	0,10	
	0,17	0,50	1,60	1,00	0,60	0,07	Рачковская (1963)
Кошка	0,24	0,77	2,14	1,47	0,88	0,29	Udenfriend et al. (1957)
	0,18	—	1,10	0,89	—	—	Erspamer (1961)
Кролик	—	—	0,39	0,57	0,63	0,07	Громова, Вешкина (1973)
Крыса	0,37	—	2,75	0,56	—	0,12	Erspamer (1961)
	0,39	0,48	—	—	0,60	0,66	Garattini, Valzelli (1965) Кометиани и др. (1973)

Таблица 13
Уровень ацетилхолинэстеразной активности (в мкМ/г/мин) в различных отделах головного мозга человека и лабораторных животных (Пономарева, 1967)

Объект исследования	Кора мозга	Таламус	Гипоталамус	Средний мозг	Продолговатый мозг	Мозжечок
Человек	0,43	2,03	1,70	2,83	2,73	6,33
Макака-резус	1,28	6,04	4,65	7,33	5,91	4,05
Собака	2,81	6,50	4,40	6,30	11,08	5,6
Кошка *	4,06	8,13	8,08	8,33	8,07	13,61
Кролик	9,16	18,80	10,90	15,98	27,30	12,30
Крыса	4,90	11,90	7,0	12,20	13,80	3,10

* По данным Тонкоглас (1970).

Таблица 14
Уровень серотонина в головном мозгу при различных воздействиях

Воздействие	Объект исследования	Изменение уровня серотонина в мозгу	Авторы
Электрическое раздражение	Крыса, морская свинка, кролик,	Повышался	Garattini, Valzelli (1957)
	Кошка	»	
	Крыса	Не изменялся	Breitner et al. (1961)
	»	Повышался	Maynerl, Levy (1961)
Иммобилизация	»	Повышался	Goldberg, Salama (1969)
	Мышь	Понижался	Corrodi et al. (1963)
Звук	»	Повышался	B. Welch, A. Welch (1968)
	»	»	
Низкая температура	»	Не изменялся	Goldberg, Salama (1969)
	»	Повышался	Goldberg, Salama (1969)
Плавание в воде до полного утомления	»	Повышался	Barchas, Freedman (1963)
	»	»	Rüther et al. (1966)
Ишемия лапы и ожог	»	»	Stoner, Elson (1971)
Аноксия	»	»	Garattini, Valzelli (1957)
Инсулиновая кома	Кролик	»	Garattini, Valzelli (1965)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
ЧАСТЬ ПЕРВАЯ РОЛЬ НЕРВОВ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ В РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ	
Глава 1. Нейрогипофиз и гипоталамо-нейрогипофизарная система	18
Глава 2. Аденогипофиз и гипоталамо-аденогипофизарная система	44
Глава 3. Надпочечники	65
Глава 4. Щитовидная железа	89
Глава 5. Половые железы	116
Глава 6. Вилочковая железа	147
Глава 7. Паращитовидные железы и парафолликулярные С-клетки щитовидной железы	151
Глава 8. Поджелудочная железа (инсулярный аппарат)	160
Глава 9. Эпифиз	176
Глава 10. О роли афферентных нервов желез внутренней секреции в регуляции их структуры и функции	189
ЧАСТЬ ВТОРАЯ РОЛЬ МЕДИАТОРОВ НЕРВНОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ В РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ	
Глава 11. Кора надпочечников	214
Глава 12. Щитовидная железа	229
Глава 13. Половые железы	236
Глава 14. Инсулярный аппарат поджелудочной железы	244
Глава 15. Аденогипофиз и гипоталамо-аденогипофизарная система	252
Глава 16. Нейрогипофиз и гипоталамо-нейрогипофизарная система	301
Глава 17. Эпифиз	318
ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ ОБ ОБЩИХ МЕХАНИЗМАХ НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ	
Заключение	386
Литература	397
Приложение	433

ЯРОСЛАВ ИВАНОВИЧ АЖИПА

НЕРВЫ ЖЕЛЕЗ
ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ
И МЕДИАТОРЫ В РЕГУЛЯЦИИ
ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ

Утверждено к печати
Институтом высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии
Академии наук СССР

Редактор Р. М. Пархимович

Редактор издательства Т. Н. Белова

Художник В. Г. Виноградов

Художественный редактор Т. П. Поленова

Технический редактор Р. М. Денисова

Корректор Л. В. Лукичева

Сдано в набор 17 VIII 1976 г.

Подписано к печати 14/XII 1976 г.

Формат 70×108^{1/16}. Бумага для глубокой печати

Усл. печ. л. 38,15. Уч.-изд. л. 40,0.

Тираж 3150 экз. Т-22408. Тип. зак. 1069.

Цена 3 р. 02 к.

Издательство «Наука»

103717 ГСП, Москва, К-62, Подосенский пер., 21

2-я типография издательства «Наука»,

121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 10

1892