

А. А. ВОЙТКЕВИЧ, И. И. ДЕДОВ

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА НАРУЖНОЙ ЗОНЫ СРЕДИННОГО ВОЗВЫШЕНИЯ НЕЙРОГИПОФИЗА

(Представлено академиком В. В. Париным 19 XI 1969)

В порталные капилляры медиальной эминенции нейрогипофиза освобождаются гипоталамические нейрогуморы, регулирующие гормонообразование в передней доле гипофиза. Ранее считали, что роль рилизинг-факторов выполняют октапептиды гомори-положительного нейросекрета, образующегося в крупноклеточных ядрах переднего подбугорья⁽¹⁻³⁾. Позже была получена новая информация о гипоталамо-гипофизарных связях. Электронная и флуоресцентная микроскопия показали, что на капиллярах срединного возвышения оканчиваются нервные волокна туберо-инфундибулярного тракта, представленного аксонами мелких нейронов аркуатного и других ядер медиального и заднего гипоталамуса. Супраоптико-паравентрикуло-гипофизарный тракт транзитивно проходит во внутренней зоне стенки воронки в заднюю главную долю нейрогипофиза⁽⁴⁻⁹⁾.

В плане таких работ представляют интерес сведения о формировании слагаемых срединного возвышения нейрогипофиза в период онтогенетического становления гипоталамо-гипофизарных связей. Настоящее сообщение включает часть имеющегося у нас материала о дифференцировке разных отделов медиальной эминенции нейрогипофиза, в частности ее наружной или палисадной зоны.

Наше исследование выполнено на молодых крысах линии Вистар в антенатальный период. Кусочки срединного возвышения, фиксированные в 1% растворе четырехоксида осмия, заливали в бутилметакрилат или аралдит. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе JEM-5у.

У 1—3-дневных крысят наружная зона срединного возвышения представлена сравнительно узким слоем элементов нервной ткани, прилегающей к мантийному сосудистому сплетению. На ультратонких срезах через эту зону выявляются многочисленные нервные волокна, колбообразно расширяющиеся в своих терминалах. В аксоплазме последних наряду с митохондриями и нейрофибриллами обнаруживаются пузырьки трех типов. Одни из них по величине (300—500 Å), сферической форме и светлоте содержанию идентичны синаптическим пузырькам с плотным центром, или, по терминологии иностранных авторов, — dense core vesicles (d.c.v.); они имеют диаметр в 500—1200 Å. Третья категория представлена пустыми везикулами empty vesicles (e.v.) диаметром 800—1800 Å. Принято считать, что такие пузырьки представляют собой запустевшие оболочки, остающиеся после выхода плотной осмиофильной субстанции из d.c.v.^(5, 6, 10, 11). В экспериментах по активации функций аденогипофиза показано, что соотношение между d.c.v. и e.v. коррелирует с освобождением нейрогуморов, резервированных в пузырьках с плотным содержимым^(10, 11). Мы подсчитывали количество d.c. и e.v. в нервных терминалах наружной зоны

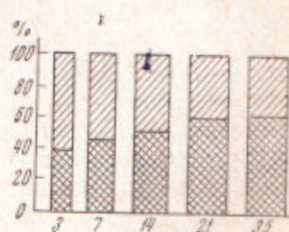


Рис. 1. Гистограммы соотношения между d.c.v. (1) и e.v. (2) в нервных терминалах палисадной зоны медиальной эминенции в разные сроки постнатального развития (дни)

медиальной эминенции у крысят в разном возрасте от 3 до 35 дней. Процентное соотношение между этими пузырьками в виде гистограмм представлены на рис. 1. Показательно, что в ранние сроки после рождения число пустых пузырьков уже превосходит число пузырьков с плотным содержимым. Это, очевидно, свидетельствует об усиленном освобождении рилизинг-факторов в кровь.

В течение недельного периода после рождения палисадная зона значительно расширяется; ее тонкая архитектура приобретает черты, характерные для взрослых животных. Число нервных терминалей, оканчивающихся на портальных капиллярах, значительно возрастает. Одновременно увеличивается общее число пузырьков с плотным содержимым и пустых везикулов (см. рис. 1). Соотношение между теми и другими сильно варьирует.

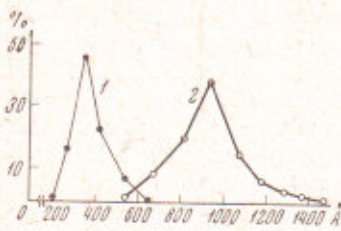


Рис. 2. Вариационные кривые величины синаптических пузырьков (1) и пузырьков с плотным центром (2) в паружной зоне срединного возвышения нейрогипофиза у крысят разного возраста

В одних окончаниях преобладают d.s.v., в других последние утрачивают осмиофильный субстрат и превращаются в e.v. У двухнедельных крысят количественное соотношение между ними выравнивается при увеличении абсолютного количества пузырьков пустых и с плотным субстратом. В дальнейшем, в поздние сроки, превалируют d.s.v., из чего следует заключить, что биосинтез и временное резервирование рилизинг-факторов доминируют над процессами их освобождения в кровеносное русло (см. рис. 1).

Мы отметили зависимость между интенсивностью освобождения осмиофильной субстанции из d.s.v. и величиной синаптических пузырьков. Последние в терминалях, форсирующих освобождение рилизинг-факторов в кровь, как правило, увеличены до 500—650 Å. Вариации размеров синаптических пузырьков в нервных окончаниях наружной зоны медиальной эминенции крысят представлены на рис. 2. Величина d.s.v. колеблется в пределах от 650 до 1450 Å, преобладают пузырьки в 850—900 Å. Показательно, что и позднее (возраст 2—5 недель) величина d.s.v. заметно не изменяется: вариации ограничены пределами 560—1450 Å, основную же массу составляют пузырьки в 900—1000 Å. Дифференцировка компонентов стенок портальных капилляров осуществляется рано. Так, у 1—3-дневных крысят эндотелиальная выстилка капилляров включает множество разных по величине пиноцитотических пузырьков; фенестры редки. К окончанию первой и в течение второй недели эндотелий истончается, чему сопутствует длительное образование перекрытых мембран, многочисленных пор (диаметр 500—550 Å). Для расширенных участков эндотелиоцитов характерными признаками остаются пиноцитотические пузырьки и микроворсинки.

Среди слагаемых сосудистой стенки капилляров (рис. 3) заслуживает внимания организация перикапиллярных пространств (пк.п.). Пк.п. локализовано между двумя (наружной и внутренней) базальными мембранами. Последние представлены пластинами сильно уплотненного мелкодисперсного материала. Из них внутренняя подстилает эндотелий, наружная — «сопровождает» прилегающие к капилляру отростки глиоцитов и нервные терминали, точно повторяя рельеф контактирующей аксолеммы. Пк.п. включает различно направленные волокна коллагена и продуцирующие их фибробласты (рис. 3А). Последние обладают хорошо развитым эндоплазматическим ретикуломом и другими органоидами. Непосредственно от поверхности фибробластов отходят волокна коллагена (рис. 3 см. вклейку к стр. 919).

С возрастом петли капилляров более глубоко проникают в палисадную зону. В первые дни постнатального периода многие нервные волокна заканчиваются свободно в зоне мантийного сплетения, у 2—3-недельных же крысят их основная масса образует контакты с петлями капилляров. Перика-

циллярные пространства становятся более компактными, они разветвляются между нервными терминалями, чем сильно увеличивают суммарную площадь нейро-васкулярных контактов (рис. 3Б). В результате большие комплексы нервных терминалей, несущие d.c.v., охватываются п.к.п. и тем самым ограничиваются по периметру базальной мембраной (рис. 3А).

Нейро-сосудистые контакты постепенно приобретают характерную для них организацию. Участки аксолеммы нервных окончаний, непосредственно прилегающие к п.к.п., утолщаясь, становятся особо электронно-плотными. Часть синаптических пузырьков, как и в типичных нейро-васкулярных синапсах, концентрируются вблизи участка контактирующей аксолеммы, представляющей собой, по аналогии, пресинаптическую мембрану. Зоны таких нейро-васкулярных «синапсов» являются активными локусами освобождения рилизинг-факторов из нервных окончаний в п.к.п. с последующей транспортировкой в кровеносное русло порталных сосудов и системы васкуляризации гипофиза.

В течение всего постэмбрионального периода аксоны, несущие элементарные гранулы нейросекрета крупноклеточных ядер подбугорья, выявляются во внутренней зоне срединного возвышения нейрогипофиза. Мы не обнаружили контактов таких волокон на порталных капиллярах в палисадной зоне. У 1—3-дневных крысят во внутренней зоне располагаются только единичные крупные аксоны с элементарными гранулами нейросекрета (средний диаметр 2000 Å). В последующие 2—3 недели число нейросекреторных волокон возрастает; увеличивается их диаметр и количество гранул секрета. К этому времени во внутренней зоне отчетливо дифференцирован так называемый фибриллярный слой, представленный волокнами супраоптико-паравентрикуло-гипофизарного тракта.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что каудальные отделы гипоталамо-гипофизарных систем в период онтогенетического становления нейроэндокринных связей территориально полностью разобщены. Если дифференцировка туберо-инфундибулярной системы завершается оформлением нейро-сосудистых контактов на первичных петлях порталных капилляров в наружной зоне медиальной эминенции, то аксоны тракта Пинеса — Гревинга транзитивно проходят во внутренней ее зоне и заканчиваются на терминальной сети капилляров задней доли нейрогипофиза. Важно отметить, что туберо-инфундибулярный тракт дифференцируется раньше: у крысят в возрасте 1—3 дней после рождения в палисадной зоне постоянно выявляются первые терминали с d.c.v. . Наличие e.v. свидетельствует о том, что в этот ранний возрастной период биосинтез рилизинг-факторов синхронизирован с активным освобождением их в порталные капилляры. Наши наблюдения интерферируют с результатами гисто- и биохимического процессов становления нейроэндокринной системы. Показано, в частности, что гормонообразовательные функции передней доли гипофиза в онтогенезе синхронизированы с оформлением нейро-васкулярных контактов в срединном возвышении нейрогипофиза. На стресс-воздействия эндокринный комплекс гипофиз — надпочечники способен активизироваться у крысят с 5-дневного возраста (¹²). В это же время, по (¹³), формируется первичное сплетение порталных капилляров в срединном возвышении нейрогипофиза. Этому сопутствует, по нашим данным, усиление истонченности и фенестрация эндотелия. Совокупность таких структур в сочетании с ветвящейся системой перикапиллярных пространств указывает на высокую способность порталных капилляров для приема рилизинг-факторов, освобождающихся в кровь.

Подсчет d.c.v. и e.v. в нервных терминалях в разные периоды развития показал прогрессирующее увеличение тех и других. С возрастом преобладает резервирование гипоталамических нейрогуморов в виде осмиофильной субстанции в d.c.v. Одновременно стабилизируются размеры таких пузырьков в пределах 900—1000 Å. Принято считать, что эти пузырьки являются носителями рилизинг-факторов. По величине и тонкой организации

они идентичны катехол- или моноаминовым пузырькам, обнаруженным в разных отделах центральной и периферической нервной системы (14). Интенсивная флуоресценция моноаминов по ходу туберо-инфундибулярного тракта, и особенно в палисадной зоне медиальной эминенции (15), территориально совпадает с расположением нервных терминалей с d.c.v. (3-9). Это явилось основанием предположить, что именно моноамины выполняют роль рилизинг-факторов (15). Действительно, в настоящее время накоплен солидный материал (результаты опытов с резерпином, предшественниками биосинтеза моноаминов, блокированием моноаминоксидазы и др.), указывающий на участие моноаминов в регуляции гормонообразования в передней доле гипофиза (15, 16).

При изучении становления туберо-инфундибулярной системы у молодых крысят с помощью флуоресцентной микроскопии были получены аналогичные нашим данные (17). Зеленую флуоресценцию в перикарионе нейронов аркуатного ядра авторы этих исследований впервые обнаружили у 17-дневных эмбрионов. Интенсивность и ореол светящейся субстанции в перикарионе и аксонах аркуатного ядра быстро нарастает в первую неделю после рождения. Одновременно в палисадной зоне медиальной эминенции увеличивается число флуоресцирующих нервных волокон и наплывов светящегося материала в терминалях. На ультратонких срезах, по нашим данным, такие волонны по расположению соответствуют аксонам наружной зоны, содержащим пузырьки с плотным центром. По спектру люминесценции, в среднем возвышении дифференцированы допамин и норадреналин (15, 17).

Вопрос о том, можно ли считать реальным участие моноаминов в регуляции трофных функций аденогипофиза, может решаться положительно на основе результатов биохимического исследования Эскина с сотрудниками (16). Они показали участие катехоламинов в онтогенетическом становлении аденокортикотрофной функции гипофиза. Отмечено, в частности, что в первые дни постнатальной жизни крысята не способны реагировать на стрессовые воздействия выбросом АКТГ. В гипоталамусе и ретикулярной формации у таких животных выявляется низкое содержание норадреналина. Введение экзогенного норадреналина вызывало у них освобождение АКТГ в ответ на действие стрессоров. С возрастом концентрация норадреналина в гипоталамусе повышается; протекают типично и стрессовые реакции. В этой связи, не умаляя важности биохимических работ по рилизинг-факторам, мы считаем своевременным привлечь внимание нейроэндокринологов к известным трофическим влияниям на функции гипофиза со стороны холин- и адренергических формаций центральной нервной системы.

Институт медицинской радиологии
Академии медицинских наук СССР
Обнинск Калужской обл.

Поступило
16 XI 1969

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ E. and B. Scharrer, Neurosekretion, Handb. Mikroskop. Anat. des Mensch., Berlin — Göttingen — Heidelberg, 4, 953 (1954). ² W. Bargmann, Das Zwischenhirn-Hypophysensystem, Berlin — Göttingen — Heidelberg, 1954. ³ А. А. Войткевич, Нейросекреция, М., 1967. ⁴ Я. Сентаготан, Б. Меш и др., Гипоталамический контроль передней части гипофиза, Будапешт, 1965. ⁵ U. K. Rinne, Zs. Zellforsch., 74, 98 (1966). ⁶ B. G. Monroe, Zs. Zellforsch., 76, 405 (1967). ⁷ И. Г. Акмаев, Арх. анат., 54, 144 (1968). ⁸ А. А. Войткевич, Вестн. АМН СССР, 24, 69 (1969). ⁹ А. А. Войткевич, И. И. Дедов, ДАН, 186, 1245 (1969). ¹⁰ U. K. Rinne, A. U. Arstila, Med. Pharmacol. Exp., 15, 357 (1966). ¹¹ T. Matsui, Neuroendocrinology, 2, 99 (1967). ¹² S. Schapiro, E. Geller, Endocrinology, 74, 737 (1964). ¹³ R. Glydon, J. Anat., 91, 237 (1957). ¹⁴ E. de Robertis, Histophysiology of Synapses and Neurosecretion, 1964. ¹⁵ K. Fuxe, T. Hokfelt, O. Nilsson, Life Sci., 60, 2057 (1967). ¹⁶ W. R. Lippmann, J. Leonardi, J. Corolla, J. Pharmacol. and Exp. Therap., 156, 258 (1967). ¹⁷ A. Bjorklund, A. Eneamar, B. Falck, Zs. Zellforsch., 89, 590 (1968). ¹⁸ И. А. Эскин, Н. В. Михайлова, Пробл. эндокринолог., 2, 10 (1963).