

А. А. ВОЙТКЕВИЧ, И. И. ДЕДОВ

ЗОНАЛЬНОСТЬ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ИНДУКЦИИ В НЕЙРОГИПОФИЗЕ ПТИЦ

(Представлено академиком В. В. Париным 13 IV 1971)

В сосудистое русло гипофиза освобождаются образующиеся в гипоталамусе нейрогормоны, регулирующие функции аденоцитов. У птиц установлена тесная анатомическая и функциональная связь между нейросекреторной системой и гормонообразованием в железистой паренхиме аденогипофиза. Предполагалось, что функцию гипоталамических медиаторов, иначе рилизинг-гормонов, выполняет гомори-позитивная субстанция, несущая, в частности, вазопрессин-АДГ, поступающий в капилляры медиальной эмпиенции нейрогипофиза (⁴, ¹⁸). В настоящей работе для электронномикроскопического исследования использовалось срединное возвышение и задняя доля нейрогипофиза домашних голубей (12 особей), отличающихся повышенной радиорезистентностью. Материал фиксировали по методике Паладе (¹⁴), заливали в арайдит. Срезы окрашивали цитратом свинца и изучали в микроскопе JEM-5У. Гистологические срезы через область гипоталамуса и гипофиз окрашивали паральдегид-фуксином.

На парасагиттальных срезах через срединное возвышение голубя отчетливо различаются две неидентичные по структуре области: передняя (ростральная) и каудальная. Проксимальная часть нейрогипофиза в направлении от полости воронки к поверхности срединного возвышения представлена тремя основными слоями: 1) эпендимой, 2) внутренним или фибриллярным и 3) наружным или палисадным. Существенные отличия передней и задней частей медиальной эмпиенции касаются организации палисадного слоя. На срезах через гипоталамус, окрашенных паральдегид-фуксином, хорошо видно, что в ростральной части на капиллярах оканчиваются многочисленные нейросекреторные терминалы, несущие гомори-положительный материал. Палисадная же зона каудальной части — ПАФ — негативна.

Электронная микроскопия выявила в медиальном возвышении неизвестные ранее отношения между нервным и сосудистым компонентами. В этом отношении особый интерес представляет субмикроскопическая организация обоих слоев, лежащих под эпендимой. Обширный фибриллярный слой, который на гистологических срезах интенсивно окрашивается паральдегидфуксином, обнаруживает под электронным микроскопом множество разных по калибру нейросекреторных аксонов, составляющих в совокупности солидный супраоптико-паравентрикуло-гипофизарный тракт. Лишенные миелина волокна несут множество элементарных гранул нейросекрета. Электронноплотный центр каждой гранулы окружен светлым ободком в 80—90 Å и лежащей за ним пограничной мембраной. Диаметр гранул варьирует от 1100 до 2300 Å, преобладают гранулы в 1600—1900 Å. Аксоплазма волокон включает продольно ориентированные многочисленные нейропротофибриллы и митохондрии. Здесь же, во внутренней зоне, мы встречали нейросекреторные волокна с оболочкой, характерной для миелиновых волокон. Показательно, что в таких аксонах количество гранул нейросекрета значительно больше, чем в немиелинизированных волокнах.

В фубриллярном слое, а равно и субэпендимном постоянно встречаются небольшие по диаметру аксоны, включающие синаптические пузырьки в 300—500 Å и более крупные гранулы секрета, называемые пузырьками-гранулами (*dense core vesicles*), с диаметром в среднем 900—1000 Å. Глиальные элементы и многочисленные отростки эпендимы, проходящие в направлении портальных капилляров, дополняют мозаичную картину внутреннего слоя срединного возвышения.

Для нейроэндокринологов особый интерес представляет наружная зона медиальной эминенции, включающая кровеносные капилляры. Электронная микроскопия подтвердила реальность светооптических наблюдений о дифференциации палисадной зоны на две части (проксимальную и дистальную), отличающиеся по организации нейро-сосудистых контактов.

Проксимальная часть содержит контактирующие с капиллярами первые терминалы с множеством мелких, светлых в 300—500 Å пузырьков и крупных гранул секрета (рис. 1а). Мы произвели измерения 300 таких гранул для каждого животного. Вся популяция варьирует в широких пределах от 1250 до 2800 Å, основная же масса гранул (40%) имеет диаметр 1800—2100 Å, до 25% гранул имеет диаметр 1500—1800 Å, остальные < 35%. Наряду с ними в терминалах встречаются крупные электроннопустые пузырьки. Известно, что последние появляются после освобождения гракул осмиофильного вещества; их количество находится в соответствии с интенсивностью выхода биоактивных нейрогуморов в кровь (^{1, 10}).

Каудальная часть включает отличающиеся по генезу нервные терминалы. На ее капиллярах оканчиваются аксоны двух категорий (рис. 1б). Относительно небольшая часть нервных окончаний содержит мелкие округлые пузырьки, диаметром в 350—600 Å. Основная же масса терминалей наряду с ними содержит сферической формы гранулы секрета, окаймленные узким светлым ободком и липопротеиновой мембраной. Величина гранул варьирует в диаметре от 650 до 1350 Å. Преобладают гранулы (50%) диаметром 850—1000 Å. На долю гранул с 1000—1200 Å приходится 30%, остальных < 20%. Имеющиеся в терминалах электроннопустые пузырьки идентифицированы нами в качестве *empty vesicles*, описанных в палисадной зоне медиальной эминенции млекопитающих (^{2, 3, 10}).

Мелкие пузырьки располагаются преимущественно в дистальной трети каждой терминали. Небольшое число их, как правило, отдельными группами концентрируется около аксолеммы, непосредственно контактирующей с периваскулярным пространством капилляра. Небольшие участки аксолеммы обладают повышенной осмиофильностью, характерной для пресинаптической мембраны обычных нейро-нейрональных синапсов.

В каудальной части медиальной эминенции единичные нейросекреторные терминалы образуют контакты на капиллярах. В роstralной же части крайне редки нейро-васкулярные контакты, образованные терминалами аксонов, несущих мелкие гранулы секрета, характерные для каудальной зоны. Капилляры области медиальной эминенции обладают сильно уплотненным эндотелием, который примерно на $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ сосуда окружности пронизан фенестрами. Диаметр последних сравнительно стабилен и колеблется в пределах от 450—600 Å. Просвет фенестр, как правило, перекрыт тонкой в 30—40 Å мембраной-«пленкой». Другой характерной особенностью портальных капилляров медиальной эминенции голубя является широкое периваскулярное пространство с целой системой ответвлений, контактирующих с множеством нервных терминалей.

Наши данные показывают, что срединное возвышение у птиц имеет организацию, более сложную, чем это ранее предполагалось. Оота и Кобаяши (¹³) обнаружили на портальных капиллярах медиальной эминенции голубя нервные терминалы, отличающиеся по величине гранул секрета. Авторы идентифицировали их в качестве типичных нейросекреторных, несущих разные по величине популяции гранул секрета. Позднее у воробьиных в срединном возвышении были обнаружены нервные терминалы

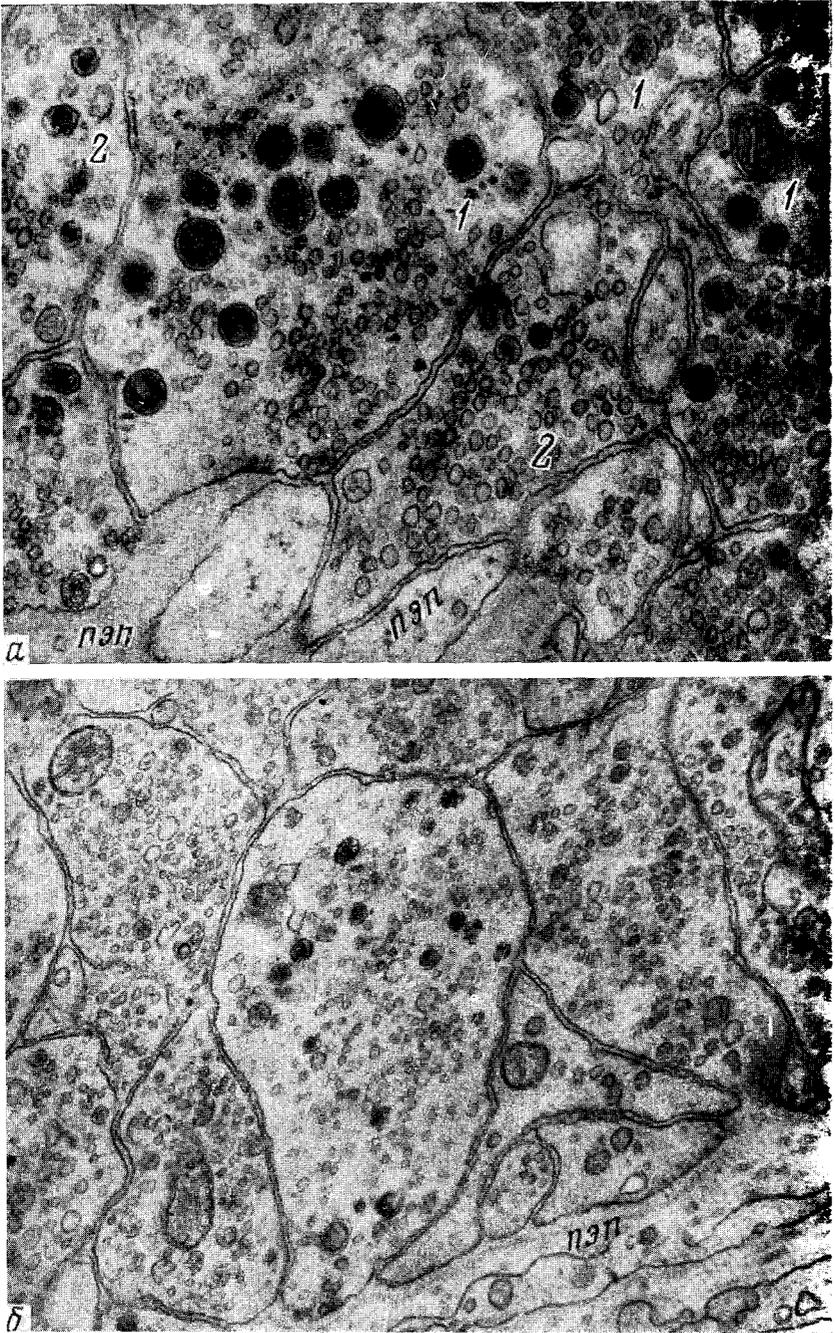


Рис. 1. *a* — проксимальная часть наружного слоя срединного возвышения нейрогипофиза голубя; на периндотелиальном пространстве (пэп) капилляра образуют контакты нейросекреторные волокна (1) и аксоны с более мелкими гранулами секрета (2). 46 600 X. *b* — каудальная часть наружной зоны срединного возвышения нейрогипофиза голубя; в периндотелиальном пространстве (пэп) капилляра прилежат первые терминалы с мелкими гранулами секрета, или пузырьками с плотным центром, и синаптическими везикулами. 33 600 X.

с гранулами секрета в 500—1300 Å (⁵). Авторы признают реальность контактов на портальных сосудах и типичных нейросекреторных волокон.

Наши данные демонстрируют неидентичность разных по структуре зон срединного возвышения, по-видимому, отличающихся и по функциональному значению. Это особенно касается наружной части срединного возвышения, поскольку не вызывает сомнений, что во внутреннем слое воронки транзитерно в нервную долю проходит супраоптико-паравентрикуло-гипофизарный тракт. По характеру организации нейро-вазкуляльных контактов и величине секреторных гранул в терминалах имеются основания дифференцировать в наружной части срединного возвышения проксимальную и дистальную зоны. В проксимальной на капиллярах оканчиваются терминалы, несущие крупные гранулы секрета (1500—1800 Å). Последние по величине и строению являются типичными элементарными гранулами нейросекрета, обнаруженными в аксонах внутреннего слоя воронки и депонируемыми в нервной доле гипофиза. Интенсивное окрашивание паральдегид-фуксином также говорит в пользу того, что на капиллярах проксимальной части медиальной эминенции оканчиваются аксоны нейроцитов переднего подбугорья. Другая часть нейросекреторных волокон проходит во внутреннем слое воронки и оканчивается на капиллярах нервной доли гипофиза (рис. 2).

С капиллярами каудальной части срединного возвышения нейрогипофиза контактируют две категории нервных окончаний. Одни из них содержат мелкие пузырьки, по величине и форме тождественные синаптическим. Последние, как известно, являются обязательным атрибутом всех без исключения терминалей аксонов. Известно, что синаптические пузырьки являются резервуарами ацетилхолина (⁶). В срединном возвышении действительно имеется ацетилхолин и отмечается высокая активность холинэстеразы (^{7, 9}). Такие нервные терминалы следует рассматривать в качестве холинергических. Аналогичные нервные окончания с множеством синаптических пузырьков обнаружены в срединном возвышении нейрогипофиза млекопитающих (^{2, 3, 10}). Основная же масса аксонов, оканчивающихся на капиллярах каудальной части медиального возвышения, наряду с синаптическими пузырьками, включает гранулы секрета в 850—1000 Å, называемые пузырьками с плотным центром *dense core vesicles*. Есть основания отнести такие нервные терминалы к категории моноаминергических по следующим причинам. Находящиеся в них секреторные гранулы примерно вдвое меньше так называемых элементарных гранул нейросекрета и совершенно идентичны *dense core vesicles*, обнаруженным не только в перикарионе и аксонах моноаминергических нейронов гипоталамуса, но и в области ретикулярной формации, сетчатки и других структурах центральной и периферической нервной системы (^{6, 13}). Массивные скопления гранул секрета в палисадной зоне срединного возвышения согласуются с наблюдениями фармакологов, обнаруживших здесь

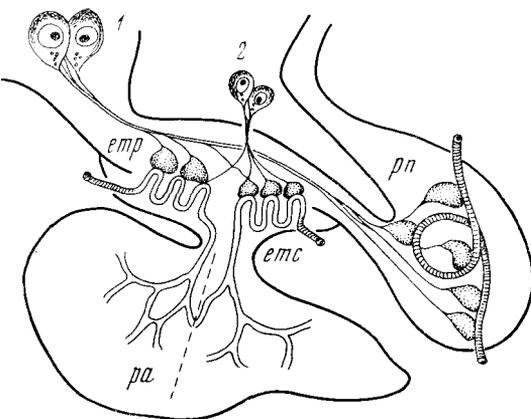


Рис. 2. Схема нейро-вазкуляльных контактов в срединном возвышении нейрогипофиза голубя. Супраоптико-паравентрикуло-гипофизарный тракт (1) проходит во внутреннем слое воронки в заднюю долю, часть аксонов оканчивается на капиллярах проксимальной части наружной зоны медиальной эминенции. На капиллярах каудальной части контакты образуют аксоны мелких ядер гипоталамуса (2)

С капиллярами каудальной части срединного возвышения нейрогипофиза контактируют две категории нервных окончаний. Одни из них содержат мелкие пузырьки, по величине и форме тождественные синаптическим. Последние, как известно, являются обязательным атрибутом всех без исключения терминалей аксонов. Известно, что синаптические пузырьки являются резервуарами ацетилхолина (⁶). В срединном возвышении действительно имеется ацетилхолин и отмечается высокая активность холинэстеразы (^{7, 9}). Такие нервные терминалы следует рассматривать в качестве холинергических. Аналогичные нервные окончания с множеством синаптических пузырьков обнаружены в срединном возвышении нейрогипофиза млекопитающих (^{2, 3, 10}). Основная же масса аксонов, оканчивающихся на капиллярах каудальной части медиального возвышения, наряду с синаптическими пузырьками, включает гранулы секрета в 850—1000 Å, называемые пузырьками с плотным центром *dense core vesicles*. Есть основания отнести такие нервные терминалы к категории моноаминергических по следующим причинам. Находящиеся в них секреторные гранулы примерно вдвое меньше так называемых элементарных гранул нейросекрета и совершенно идентичны *dense core vesicles*, обнаруженным не только в перикарионе и аксонах моноаминергических нейронов гипоталамуса, но и в области ретикулярной формации, сетчатки и других структурах центральной и периферической нервной системы (^{6, 13}). Массивные скопления гранул секрета в палисадной зоне срединного возвышения согласуются с наблюдениями фармакологов, обнаруживших здесь

с гранулами секрета в 500—1300 Å (⁵). Авторы признают реальность контактов на портальных сосудах и типичных нейросекреторных волокон. Наши данные демонстрируют неидентичность разных по структуре зон срединного возвышения, по-видимому, отличающихся и по функциональному значению. Это особенно касается наружной части срединного возвышения, поскольку не вызывает сомнений, что во внутреннем слое воронки транзитерно в нервную долю проходит супраоптико-паравентрикуло-гипофизарный тракт. По характеру организации нейро-вазкуляльных контактов и величине секреторных гранул в терминалах имеются основания дифференцировать в наружной части срединного возвышения проксимальную и дистальную зоны. В проксимальной на капиллярах оканчиваются терминалы, несущие крупные гранулы секрета (1500—1800 Å). Последние по величине и строению являются типичными элементарными гранулами нейросекрета, обнаруженными в аксонах внутреннего слоя воронки и депонируемыми в нервной доле гипофиза. Интенсивное окрашивание паральдегид-фуксином также говорит в пользу того, что на капиллярах проксимальной части медиальной эминенции оканчиваются аксоны нейроцитов переднего подбугорья. Другая часть нейросекреторных волокон проходит во внутреннем слое воронки и оканчивается на капиллярах нервной доли гипофиза (рис. 2).

порадреналин и допамин в значительных концентрациях. В наружной зоне также постоянно выявляется высокая активность моноаминоксидазы (⁷, ⁹). Распределение гранул секрета в каудальной части совпадает с интенсивной флуоресценцией моноаминов, выявляемых посредством люминесцентной микроскопии (¹¹, ¹⁷).

Нервные терминалы с аналогичными гранулами секрета, а равно интенсивная флуоресценция моноаминов обнаружены в палисадной зоне нейрогипофиза млекопитающих (⁸). Резерпин, способствующий выходу моноаминов в кровь, влечет форсированное освобождение терминалей от гранул секрета и редукцию флуоресцирующего материала из наружной зоны срединного возвышения (¹⁶). Все это позволяет нам рассматривать нервные терминалы в каудальной части медиального возвышения в качестве моноаминергических.

На рис. 2 представлена схема нейро-васкулярных отношений в наружной зоне срединного возвышения голубя. На капиллярах проксимальной части оканчиваются нейросекреторные волокна, в каудальной части контакты на стенках капилляров образуют аксоны холин — и моноаминергических пейронов. При этом отдельные нейросекреторные волокна оканчиваются в каудальной части, а моноаминергические — в проксимальной. Источником моноаминергических аксонов являются, по-видимому, мелко-клеточные ядра базальной области гипоталамуса, в частности, инфундибулярное ядро. Ранее с помощью нейрогистологической импрегнации серебром был описан туберо-инфундибулярный тракт у голубей и воробьиных птиц. Показано, что аксоны нервных клеток аркуатного ядра оканчиваются главным образом на капиллярах каудальной части срединного возвышения (¹², ¹⁸). С помощью флуоресцентно-микроскопического метода было установлено, что материал, образующийся в перикарионе клеток аркуатного ядра, транспортируется по аксонам туберо-инфундибулярного тракта к капиллярам, располагающимся преимущественно в каудальной части наружной зоны медиальной эминенции нейрогипофиза (¹¹, ¹⁷). Следовательно, в кровеносное русло портальных капилляров гипофиза голубя поступают биоактивные вещества, продуцируемые нейронами крупно- и мелкоклеточных ядер гипоталамуса. Учитывая колоссальный фактический материал о выработке в гипоталамусе рилизинг-факторов и проникновении их в портальные капилляры срединного возвышения нейрогипофиза, уместно сделать допущение о том, что некоторые из них резервированы в нервных терминалах туберо-инфундибулярного тракта. Остается не ясным, содержатся ли рилизинг-факторы и моноамины в одних и тех же или разных нервных терминалах. Имеются основания предполагать, что моноамины в срединном возвышении участвуют в регуляции освобождения рилизинг-факторов из нервных терминалей в кровеносное русло гипофиза.

Институт медицинской радиологии
Академии медицинских наук СССР
Обнинск Калужской обл.

Поступило
11 IV 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. А. Войткевич, И. И. Дедов, Вестн. АМН СССР, 11, 75 (1966). ² А. А. Войткевич, И. И. Дедов, Арх. анат., 58, 15 (1970). ³ И. И. Дедов, А. А. Войткевич, Цитология, 13, 31 (1971). ⁴ J. Benoit, I. Assenmacher, J. Physiol., Paris, 47, 427 (1955). ⁵ H. A. Bern, R. S. Nishioka, Proc. zool. Soc., Calcutta, 18, 107 (1965). ⁶ E. De Robertis, Histophysiology Synapses and Neurosecretion, 1964. ⁷ B. K. Follett, H. Kobayashi, D. S. Farner, Zs. Zellforsch., 75, 57 (1966). ⁸ K. Fuxe, Zs. Zellforsch., 61, 710 (1964). ⁹ H. Kobayashi, D. S. Farner, Zs. Zellforsch., 63, 965 (1964). ¹⁰ B. G. Monroe, Zs. Zellforsch., 76, 405 (1967). ¹¹ H. J. Oehmke, J. Friedkalns et al., Zs. Zellforsch., 95, 109 (1969). ¹² A. Oksche, Mem. Soc. Endocrinol., 12, 199 (1962). ¹³ J. Oota, H. Kobayashi, Ann. Zool. Japan., 35, 128 (1962). ¹⁴ G. Palade, J. Exp. Med., 95, 285 (1952). ¹⁵ A. Pellegrino de Iraldi, H. F. Deggan, E. De Robertis, Anat. Rec., 145, 521 (1963). ¹⁶ Y. Sano, G. Odake, S. Taketomo, Neuroendocrinol., 2, 30 (1967). ¹⁷ P. J. Sharp, B. K. Follett, Zs. Zellforsch., 90, 245 (1968). ¹⁸ K. G. Wingstrand, The Structure and Development of the Ovarian Pituitary, 1951.