

И. П. ДЕДОВ

РАЗВИТИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

(Представлено академиком П. К. Анохиным 3 V 1973)

Развитию желез внутренней секреции в онтогенезе животных посвящено большое число оригинальных работ и обстоятельных обзоров (1-3). Как правило, в них авторы касаются становления отдельных компонент нейроэндокринной системы, в частности, развития гипоталамических ядер (4, 5), гипофиза (6), щитовидной, надпочечной и других желез-мишеней. Однако при изучении органогенеза отдельных желез вне связи с развитием других компонент системы исследователь неизбежно теряет большой объем ценной информации. По мнению П. К. Анохина, понятие «органогенеза», пока еще занимающее основное место в теориях эволюции морфологии, не может объяснить нам системный характер морфологических процессов зародышевого развития. Понятие «органогенеза» не может осветить также все то многообразие связей, которые образуются между различными органами и тканями в процессе созревания функциональной системы целого (7). Среди работ, посвященных развитию эндокринных желез, особо выделяются системогенетические исследования М. С. Мицкевича (8).

В настоящем исследовании с позиций теории функциональных систем и системогенеза П. К. Анохина (7, 9) на примере гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы предпринята попытка изучить развитие не только отдельных ее компонент, но и закономерности объединения их в подсистемы, а подсистем в суперсистему.

Работа выполнена на 74 крысах, взятых на разных стадиях эмбрионального (13; 15; 17; 19; 20; 21 дни) и постнатального (1; 5; 15; 30 дни) периодов развития. 22 крысенка в возрасте 1; 5; 15; 30 дней после рождения были подвергнуты охлаждению в течение 25-30 мин. при температуре 0-4° С. Объектами гистологического и электронно-микроскопического исследования были избраны аркуатное ядро медио-базального гипоталамуса, участвующее в регуляции гормонального обмена в гипофизе (8), срединное возвышение, задняя и передняя доли гипофиза, щитовидная железа. Для определения йодинкорпорирующей способности щитовидной железы беременным самкам крыс и крыскам внутрибрюшинно вводили J^{131} из расчета 1 мкС на 10 г веса тела. В эти же возрастные сроки в плазме крови эмбрионов и крысят определяли уровень суммарного и белковосвязанного йода: последний, как известно, служит эквивалентом тиреоидных гормонов.

Недавно нами был представлен подробный электронно-микроскопический анализ органогенеза щитовидной железы у крыс (10). Первые, еще примитивной организации, фолликулы появляются в тиреоидной паренхиме 15-дневных эмбрионов. Через 1-2 дня они приобретают характерное строение с выступающими в полость полиморфными ворсинками. Время появления фолликулов служит объективным критерием для определения начала специфической функции щитовидной железы (1, 11). По нашим наблюдениям, уже в этот период наиболее дифференцированные тиреоциты, участвующие в образовании первых фолликулов, начинают продуци-

Таблица 1

Включение ^{125}I в щитовидную железу (имп/мг%), уровень суммарного и белковосвязанного йода (имп/мг%) в плазме крови эмбрионов крыс и крысят разного возраста, интактных и подвергнутых холодному стресс-воздействию ($n=10$)

Показатель	Стадия эмбрионального развития (дни)					Стадия постнатального развития* (дни)						
	контроль					охлаждение						
	15	17	19	21	1	5	15	30	1	5	15	30
Включение йода ($M \pm m$)	$0,16 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,06$	$2,46 \pm 0,18$	$3,25 \pm 0,88$	$4,68 \pm 0,88$	$6,28 \pm 0,55$	$1,80 \pm 0,22$	$2,25 \pm 0,26$	$2,86 \pm 0,22$	$3,66 \pm 0,28$
Суммарный йод ($M \pm m$)	$0,10 \pm 0,08$	$0,15 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,04$	$0,58 \pm 0,03$	$1,70 \pm 0,11$	$2,26 \pm 0,17$	$3,54 \pm 0,24$	$4,78 \pm 0,36$	$1,44 \pm 0,16$	$2,85 \pm 0,23$	$4,66 \pm 0,33$	$6,59 \pm 0,48$
Белковосвязанный йод ($M \pm m$)	$0,06 \pm 0,002$	$0,08 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,02$	$1,05 \pm 0,11$	$1,58 \pm 0,16$	$2,48 \pm 0,20$	$0,84 \pm 0,02$	$1,56 \pm 0,12$	$2,27 \pm 0,18$	$3,08 \pm 0,22$

$P < 0,05$ (охлаждение/контроль).

ровать секреторный материал, что соответствует радиометрическим данным. В табл. 1 показана быстро возрастающая иодинкорпорирующая способность щитовидной железы в эмбриональный и постнатальный периоды развития крыс. Синхронно в плазме крови повышается уровень суммарного и белковосвязанного йода. Следовательно, уже у 15–17-дневных эмбрионов щитовидная железа не только образует, но и освобождает в кровь иодированные белковые фракции.

В эти же сроки эмбриогенеза аденогипофиз крыс представлен тяжками недифференцированных клеток. Первыми дифференцируются соматотропные аденоциты с гранулами секрета диаметром 400–450 нм. В гипофизе 18–19-дневных эмбрионов появляются популяции клеток с мелкими (100–140 нм) гранулами секрета, которые мы, основываясь на собственных и литературных данных (12), склонны отнести к тиреотропам. Мы полагаем, что именно с этого периода эмбриогенеза гипофиз посредством тиреотропного гормона включается в регуляцию щитовидной железы.

Электронная микроскопия показала, что нейроны аркуатного ядра, участвующего в регуляции тропных гормонов гипофиза (8), у эмбрионов этого возраста находятся еще на ранних стадиях дифференцировки. Только перед самым рождением крысят в аппарате Гольджи отдельных клеток удается обнаружить первые гранулы секрета (13). Одновременно в срединном возвышении, где собственно и освобождаются в кровеносное русло гипофиза вырабатываемые в гипоталамусе рилизинг-гормоны, обнаруживаются аксоны единичными гранулами секрета. Развитие нейрогемальной зоны срединного возвышения быстро прогрессирует после рождения крысят: увеличивается число нервных терминалей, возрастает и количество содержащихся в них гранул секрета, диаметром 600–1000 А. Принято считать, что именно эти гранулы являются морфологическим эквивалентом рилизинг-гормонов, выделяемых из срединного возвышения (14).

В течение первой недели постнатального развития крысят кардинальную перестройку претерпевают первичные портальные капилляры срединного возвышения. Эндотелий истончается, появляется множество фенестр, разветвленное периэндотелиальное пространство значительно увеличивает площадь нейроваскулярных контактов (15). Такая организация портальных капилляров способствует освобождению в кровеносное русло гипофиза депонированных в нервных терминалях рили-

зинг-гормонов. Действительно, содержимое гранул секрета в наружной зоне срединного возвышения 5-дневных крысят растворяется и гранулы превращаются в пустые пузырьки. Этот феномен принято считать объективным критерием освобождения рилизинг-гормонов в кровь. Развитие туберо-гипофизарной системы, включая дифференцировку нейроцитов аркуатного ядра и срединного возвышения нейрогипофиза, по нашим данным, завершается в течение первого месяца после рождения крысят.

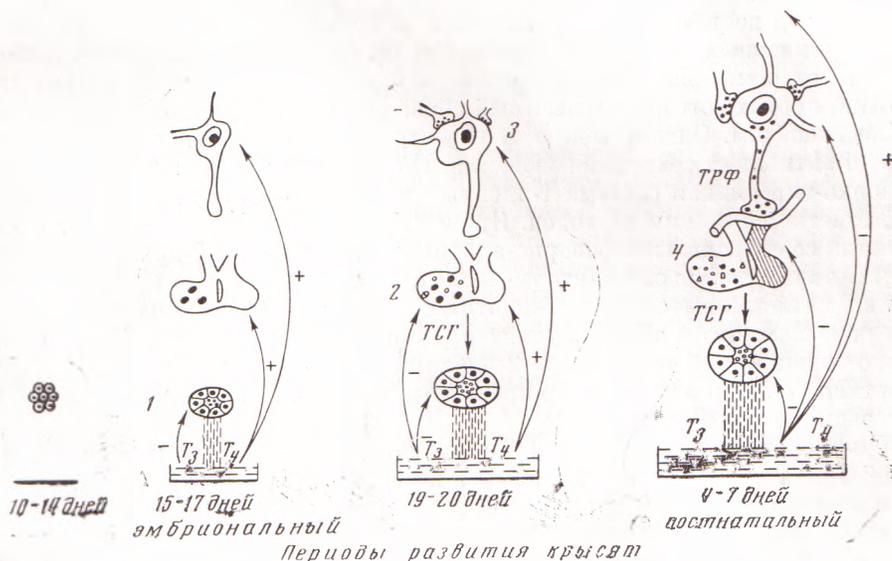


Рис. 1. Схема развития в онтогенезе крыс гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы; хорошо видны фрагментарность и гетерохронность в развитии отдельных компонент системы, принцип консолидации органов в субсистему, а субсистем в суперсистему. 1 — щитовидная железа, 2 — гипофиз, 3 — гипоталамус, 4 — портальные капилляры срединного возвышения, Т₃, Т₄ — тиреоидные гормоны в крови-аффекторе

Представленные выше результаты, как нам кажется, — яркая иллюстрация основных принципов теорий системогенеза, а именно принципов фрагментарности и гетерохронии в развитии отдельных компонент системы и закономерной во времени консолидации их в «большую», или суперсистему. На рис. 1 демонстрируется динамика развития в онтогенезе крыс функциональной системы, ответственной за регуляцию биосинтеза тиреоидных гормонов. Первой среди компонент системы дифференцируется щитовидная железа и уже на ранних стадиях эмбриогенеза (15—17-е сутки) регистрируется минимальный уровень органически связанного йода. С этого периода развитие тканей становится гормонально зависимым процессом. В это время формируется примитивная система: щитовидная железа — эффектор (рис. 1). Гормоны щитовидной железы, как известно, являются основным индуктором в эмбриональном развитии органов и тканей (16, 17). Представляется реальным допущение, что и дифференцировку тиреотропов в адено-гипофизе 18—19-дневных эмбрионов индуцируют тиреоидные гормоны. Начиная с этого периода эмбриогенеза, гипофиз посредством тиреостимулирующего гормона включается в регуляцию щитовидной железы. Тем самым система усложняется еще на одно звено. В этих условиях уровень тиреоидных гормонов повышается до параметров, необходимых для развития таких, «слабо» чувствительных к тироксину тканей, какими являются кора больших полушарий и подкорковые образования (18).

Появление в эмбриональный период единичных гранул секрета в туберо-гипофизарном комплексе не означает, что гипоталамус уже включился в регуляцию тропных функций гипофиза. Консолидация гипоталамуса, т. е.

центральной компоненты с системой гипофиз — щитовидная железа в единую функциональную суперсистему происходит в постнатальный период и связана, по нашему мнению, с дифференцировкой первичных портальных капилляров гипофиза. Основанием для такого вывода служат результаты опыта с воздействием холодового стресса на крысят разного возраста. В табл. 1 показано включение J^{131} в щитовидную железу, уровень белково-связанного и суммарного иода у интактных и подопытных крысят. Оказалось, что только 5-дневные и крысята более старшего возраста среагировали на холод достоверным повышением в крови белковосвязанного иода. У этих животных в срединном возвышении, судя по освобождению гранул секрета от осмиофильного содержимого и превращению их в пустые пузырьки, происходит форсированный сброс рилизинг-гормонов в портальное русло гипофиза. Одновременно в тиреотропных адепоцитах наблюдается резкая активация секретообразования. Показательно, что гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система 1-дневных крысят не обнаружила значительной ответной реакции на холод. Японские авторы (¹⁹) также не получили реакции со стороны гипофизарно-адреналовой системы у 2-дневных крысят на действие стрессового фактора, несмотря на сравнительно высокое содержание в гипоталамусе этих животных кортикотропин-рилизинг-гормона. Мы полагаем, что в обоих случаях причиной чрезвычайно слабой реакции нейро-эндокринной системы 1—2-дневных крысят на экстремальные воздействия явились недифференцированные первичные портальные капилляры срединного возвышения.

Дифференцировка первичных петель портальных капилляров знаменует собой время включения гипоталамуса в регуляцию системы гипофиз — щитовидная железа — эффектор. Именно с этого возрастного периода молодые животные приобретают способность реагировать на действие неблагоприятного фактора адекватным выбросом в кровь тиреоидных гормонов. Совершенно очевидно, что с оформлением связей между гипоталамусом и гипофизом завершается развитие функциональной суперсистемы, участвующей в реализации защитно-адаптационных реакций молодых особей. Позднее дифференцируются нервные образования, которые в совокупности составляют «акцептор результата действия» гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной функциональной системы. К таким структурам следует отнести гиппокампы, мидалевидные тела, стриопалидарный комплекс и, вероятно, ряд других структур, разрушение или стимуляция которых значительно изменяет функцию щитовидной железы (⁸).

Институт экспериментальной и клинической онкологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступила
26 IV 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ М. С. Мицкевич, Железы внутренней секреции в зародышевом развитии птиц и млекопитающих, М., 1957. ² Л. Г. Лейбсон, В кн.: Становление эндокринных функций в зародышевом развитии, М., 1966, стр. 26. ³ В. Н. Никитин, Усп. совр. биол., т. 71, 14 (1970). ⁴ А. А. Войткевич, И. И. Дедов, В. И. Дедов, Арх. анат., т. 65, № 1 (1973). ⁵ Э. Х. Приймак, Ф. Хайош, Онтогенез, т. 2, 246 (1971). ⁶ Е. Б. Павлова, В кн.: Становление эндокринных функций в зародышевом развитии, М., 1966, стр. 156. ⁷ П. К. Анохин, Биология и нейрофизиология условного рефлекса, М., 1968. ⁸ Я. Сенгагогаи, В. Меш и др., Гипоталамический контроль передней части гипофиза, ИЛ, 1965. ⁹ П. К. Анохин, Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем, М., 1971. ¹⁰ В. С. Зензеров, П. И. Дедов, Изв. АН СССР, сер. биол., № 3, 398 (1973). ¹¹ S. Wissig, J. Biophys. and Biochem. Cytol., v. 7, 419 (1960). ¹² К. Kurosuni, N. Baba, In: Gunma Symp. on Endocrinol., Japan, v. 6, 197 (1969). ¹³ П. К. Анохин, П. И. Дедов, Биол. журн. Армении, т. 25, 16 (1972). ¹⁴ F. Clementi, C. Ceccarelli et al., Endocrinol., v. 48, 205 (1970). ¹⁵ И. И. Дедов, В. И. Дедов, Арх. анат., т. 62, 44 (1972). ¹⁶ М. С. Мицкевич, В кн.: Гормональные факторы индивидуального развития, М., 1971, стр. 3. ¹⁷ J. Tata, Nature, v. 219, 331 (1968). ¹⁸ W. Etkin, In: Physiology of the Amphibia, v. 5, 1964, p. 427. ¹⁹ T. Hiroshige, T. Sato, Neuroendocrinol., v. 7, 257 (1971).