

ПРО ВЗАЄМОВІДНОШЕННЯ МІЖ ГІПОТАЛАМО-НЕЙРОГІПОФІЗАРНОЮ І ГІПОТАЛАМО-АДЕНОГІПОФІЗАРНОЮ СИСТЕМАМИ

(матеріали до постановки проблеми)

Б. В. Алешин

Інститут ендокринології та хімії гормонів; Медичний інститут,
Харків

Нейросекреторні клітини, які містять гранули, що забарвлюються за методом Гоморі («Гоморі-позитивні клітини»), у нижчих водних хребетних зосереджені в загальному преоптичному ядрі передньої частки гіпоталамуса. Функціонально вони пов'язані з контролюванням гормонотропу в аденогіпофізі, зокрема, його тиреотропної функції, а також беруть участь у регуляції осмотичної рівноваги організму. Крім того, нейросекреторні клітини (хоч і з дещо іншою забарвленістю гранул) у риб виявляються в латеральних ядрах, які мають відношення до регуляції статевих функцій [32—36].

З переходом до наземного способу життя різко збільшується потреба організму в збереженні води, в зв'язку з чим підвищеного значення набувають механізми, що забезпечують антидіуретичну функцію. Ця еволюція проявляється в прогресуючому розвитку і уособленні задньої частки гіпофіза, як спеціально нейрогемального органа, в якому акумулюються речовини, продуковані нейросекреторними клітинами переднього гіпоталамуса, і відбувається виділення цих продуктів у кровострумінь [3]. Водночас починається диференціювання в загальному преоптичному ядрі.

Процес заміни водного способу життя на наземний можна прослідкувати під час метаморфозу личинок безхвостих амфібій. Метаморфоз пуголовок визначається підвищенням активності щитовидної залози, що призводить до швидкої редукції ларвальних органів, у тому числі хвоста, що пов'язано із значною втратою води з організму, а ця втрата передбачає ослаблення антидіуретичної функції. Неважко бачити, що в гіпоталамусі під час метаморфозу настає свого роду зміна функцій. Посилення тиреотропної функції гіпофіза, чим починається метаморфоз, свідчить про те, що у цей момент в гіпоталамусі переважає його аденогіпофізотропний вплив, тоді як продукція антидіуретичного гормону, навпаки, зменшується. Секреторна активність клітин преоптичного ядра при цьому змінюється неоднозначно. Деякі з нейросекреторних клітин набрякають, і вміст гранул в них зменшується; інші ж залишаються невеликими і переповненими гранулами. Неоднаковість їх реакцій дає підставу вважати, що вироблення і виділення гіпоталамічного фактора, що стимулює тиреотропну функцію передньої частки гіпофіза, здійснюється не всіма клітинами преоптичного ядра, а зберігається лише у тих із них, секреторна активність яких підвищу-

ється; тоді як у клітин із зниженою активністю, слід вважати, починає переважати продукція антидіуретичного гормону [9]. Отже, під час метаморфозу у пуголовки в її гіпоталамусі накреслюється функціональна диференцировка нейросекреторних клітин преоптичного ядра на дві групи, з яких одна продовжує активувати передню частку гіпофіза, а у другій починає переважати антидіуретична функція. Іншими словами, первинно єдиний гіпоталамо-гіпофізарний комплекс починає розчленовуватися на окремі гіпоталамо-аденогіпофізарну і гіпоталамо-нейрогіпофізарну системи [3]. В зв'язку з цим уособлюються також окремі нейрогемальні органи — задня частка гіпофіза в гіпоталамо-нейрогіпофізарній системі і медіальна еміненція в гіпоталамо-аденогіпофізарній.

Уявлення про те, що в ході метаморфозу відбувається розчленування гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, спочатку єдиного, на дві особливі системи, підтверджується тим, що диференцировка медіальної еміненції здійснюється саме в цей час [60—62]. Накреслене розчленування в перебігу дальшої еволюції продовжує поглиблюватися, і у ссавців завершується тим, що за крупними Гоморі-позитивними нейросекреторними клітинами зберігається продукція нейрогормональних октапептидів — антидіуретичного гормону (вазопресину) і окситоцину, а контролювання гормоноподібних функцій передньої частки гіпофіза локалізується в так званій аденогіпофізотропній зоні, розташованій у медіальній базальній частині переднього і середнього гіпоталамуса донизу і назад від крупноклітинних Гоморі-позитивних ядер, яка складається з дрібних нейросекреторних клітин (видимо, більш пізніх у філогенетичному відношенні [38], вміст яких не забарвлюється хромовим гематоксиліном за Гоморі — Баргманом або альдегід-фуксином [106, 107]. До складу аденогіпофізотропної зони входять також ядра сірого бугра, особливо аркуатне і вентромедіальне.

Водночас крупноклітинне загальне преоптичне ядро в свою чергу розчленовується на два — супраоптичне і паравентрикулярне. Клітини цих обох ядер схожі за розмірами, будовою і вмістом Гоморі-позитивної грануляції. У функціональному відношенні обидва ядра продукують антидіуретичний гормон і окситоцин, але в різних пропорціях, хоч у супраоптичному ядрі переважає вироблення антидіуретичного гормону (вазопресину) тоді як паравентрикулярному ядру належить (принаймні, у деяких тварин) переважна роль в утворенні окситоцину. Але таке розмежування проявляється далеко не завжди, і в окремих випадках, зокрема, у щура, окситоцин, як і вазопресин, продукуються клітинами супраоптичного ядра [78]. Посилення секреції окситоцину настає під час вагітності, родів, лактації, а також при подразненні матки. За цих обставин у щура чітко підвищення секреторної активності констатується в клітинах не паравентрикулярного ядра, а супраоптичного, чим підтверджується, що у даних тварин продукція окситоцину концентрується переважно в останньому [14, 15, 16, 27].

Виникає питання, які співвідношення між гіпоталамо-аденогіпофізарною і гіпоталамо-нейрогіпофізарною системами або, іншими словами, чи зберігається у крупноклітинних ядер переднього гіпоталамуса (супраоптичного і паравентрикулярного) будь-яка участь, пряма або непряма, у контролюванні передньої частки гіпофіза. Однією з передумов для постановки такого питання є сильне відкладання Гоморі-позитивної грануляції в медіальній еміненції, отже, в тій зоні, де відбувається передача гіпоталамічних продуктів, що активують аденогіпофіз, у кров, що протікає по порталних судинах і переносить ці стимулюючі речовини від гіпоталамуса в паренхіму передньої частки гіпофіза. Оскільки Гоморі-позитивні включення, виявлені в медіальній еміненції,

за своєю структурою і забарвленістю цілком схожі з гранулами, що містяться в клітинах супраоптичного і паравентрикулярного ядер, створюється уявлення, що гранули, які відкладаються в медіальній еміненції, продукуються цими ядрами. Оскільки ж при посиленні деяких гормонopoетичних функцій передньої частки гіпофіза (наприклад, адренокортикотропної) кількість Гоморі-позитивних гранул в медіальній еміненції убуває [83, 98] (що вказує на їх витрачання, тобто на передачу в порталну кров діючих начал, що містяться в них), виникає припущення, що клітини супраоптичного і паравентрикулярного ядер беруть участь в регуляції передньої частки гіпофіза.

Припущення, що Гоморі-позитивні гранули, виявлювані в медіальній еміненції, є продуктами крупноклітинних ядер переднього гіпоталамуса, підкріплюється деякими додатковими міркуваннями.

Неодноразово спостерігали, що після тотальної гіпофізектомії нейросекреторні Гоморі-позитивні гранули починають акумулюватися у проксимальному відрізку гіпофізарної ніжки і протягом часу ця кукса, в результаті розростання її невроглії, реорганізується в новий нейрогемальний орган, що заміщає задню частку гіпофіза і схожий з нею за структурою [31, 51, 79, 93, 105]. Проте, якщо видалити не весь гіпофіз, а лише його задню частку, то в перші дні після такої лобектомії помітно збільшується нагромадження Гоморі-позитивних гранул у медіальній еміненції, тобто замість задньої частки гіпофіза (що є нейрогемальним органом гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи), вони починають акумулюватися в нейрогемальному органі гіпоталамо-аденогіпофізарної системи [94, 114, 115], отже якимось беруть участь у передачі гіпоталамічних впливів до передньої частки гіпофіза.

Крім того, у медіальній еміненції (особливо у амфібій, рептилій і птахів) можна виявити нейрогормони (аргінін-вазотонин і окситонин), що продукуються крупними нейросекреторними клітинами переднього гіпоталамуса [81]. Можливість передачі продуктів, вироблюваних клітинами супраоптичного і паравентрикулярного ядер до капілярів первинної сітки порталних судин забезпечується, за Шарером [100], тим, що аксони цих нейросекреторних клітин на своєму шляху петлеподібно вигинаються, заходять у медіальну еміненцію, а потім слідує далі через гіпофізарну ніжку у задню частку гіпофіза, де закінчуються на її капілярах. На думку інших авторів, серед клітин як супраоптичного, так і паравентрикулярного ядер одні мають довгі аксони, що йдуть у складі гіпоталамо-нейрогіпофізарного пучка до задньої частки гіпофіза, інші ж клітини цих ядер мають більш короткі аксони, які закінчуються в медіальній еміненції [58, 59]. Нарешті, за деякими висловлюваннями, аксони клітин супраоптичного і паравентрикулярного ядер на своєму шляху у задню частку гіпофіза роздвоюються, віддаючи розгалуження, яке спрямовується до капілярних петель медіальної еміненції [34, 63, 85]. За цим уявленням, як і за схемою Шарера, нейросекреторні продукти, вироблювані крупноклітинними ядрами переднього гіпоталамуса, надходять одночасно і в задню частку гіпофіза, і в медіальну еміненцію. Відомим підтвердженням цього припущення можуть служити викладені вище результати експериментів, в яких після видалення задньої частки збільшувалась акумуляція Гоморі-позитивних гранул у медіальній еміненції.

Якщо припустити, що супраоптичне і паравентрикулярне ядра беруть участь у регуляції передньої частки гіпофіза, то їх вплив на неї міг би здійснюватися двома шляхами. По-перше, можна було б припустити, що вазопресин і окситонин самі по собі здатні спричинити стимулюючий або пригнічуючий вплив на гормонopoетичні функції да-

ної залози, що означало б, що ці нейрогормони мають адено-гіпофізотропні властивості. Думка такого роду неодноразово висловлювалась, особливо щодо адренокортикотропної функції, і наведено немало даних на користь того, що виділення цього гормону з гіпофіза стимулюється дією вазопресину [56, 87, 88, 92, 114, 115]. Такі твердження ґрунтувались на тому, що в умовах надзвичайного напруження організму (stress), коли завідомо посилюється виділення адренокортикотропного гормону передньою часткою гіпофіза, діурез зменшується, що свідчить про форсування секреції антидіуретичного гормону. Дійсно, його концентрація у крові за даних обставин виявляється підвищеною [69, 117]. Але з того, що обидва явища настають одночасно, ще не випливає, що вони перебувають у каузальному зв'язку і що причиною активації адренокортикотропної функції гіпофіза є надлишок антидіуретичного гормону гіпоталамуса. Одночасність цих явищ може визначатися тим, що вони виникають як наслідок деякої загальної причини, хоч залишаються самостійними у своїх взаємовідношеннях. Більш переконливими здаються результати експериментів, в яких ін'єкції вазопресину призводили до секреції адренокортикотропного гормону, незважаючи на пригнічення цієї аденогіпофізарної функції нанесенням уражень в гіпоталамусі [56, 116]. Проте, інтерпретація цих спостережень ускладнюється тим, що вазопресин може активувати кору надниркових залоз, діючи на неї безпосередньо [80], отже, сам по собі має адренокортикотропну властивість (хоч значно меншою мірою, ніж адренокортикотропний гормон гіпофіза). Тому припущення, наче ефект вазопресину на кору надниркових залоз здійснюється через посилення адренокортикотропної функції, тобто, що вазопресину властивий аденогіпофізотропний вплив, викликає серйозні сумніви. Водночас виявлено, що вазопресин і, особливо, окситоцин впливають на йодоконцентруючу здатність ізольованої щитовидної залози на поглинання нею йоду і на її дихання [19—23], але ці ефекти є результатом не впливу на тиреотропну функцію гіпофіза, а прямої дії на тиреоїдну паренхіму. Додавання ж вазопресину і окситоцину до середовища, в якому переживає ізольована передня частка гіпофіза, ніякого ефекту на її дихання не спричиняло.

Крім того, аденогіпофізотропні речовини гіпоталамуса (або «реалізуючі фактори») за своєю хімічною природою відрізняються від октапептидних нейрогормонів, продукованих супраоптичним і паравентрикулярним ядрами [17, 74]. З цього протиріччя, здавалося, можна знайти вихід, якщо припустити, що крупні Гоморі-позитивні нейросекреторні клітини супраоптичного і паравентрикулярного ядер здатні одночасно продукувати як вазопресин і окситоцин, так і аденогіпофізотропні речовини. Коли б це припущення було справедливим, то зруйнування переднього гіпоталамуса мало б приводити до припинення гормонопоетичних функцій передньої частки гіпофіза, якщо не всіх, то хоч би деяких із них. Проте, численні експерименти, в яких здійснювалось ізольоване зруйнування окремих ділянок гіпоталамуса, повторно підтвердили, що контролювання аденогіпофізарного гормонопоезу і вироблення аденогіпофізотропних факторів здійснюється аденогіпофізотропною зоною, а не крупноклітинними ядрами переднього гіпоталамуса [52, 64, 77, 105, 106], тоді як зруйнування супраоптичного і паравентрикулярного ядер не порушує роботи ні передньої частки гіпофіза, ні периферичних ендокринних залоз, активованих її кринотропними гормонами [57, 95]. Слід, проте, відзначити, що в окремих експериментах зруйнування супраоптичного ядра супроводжувалось порушенням тиреотропної функції [96, 97]. Щоб з упевненістю вирішити питання про

участь супраоптичного і паравентрикулярного ядер у контролюванні передньої частки гіпофіза, слід було б, здійснюючи зруйнування цих ядер, визначити зміни в продукції відповідних гіпоталамічних адено-гіпофізотропних факторів. Але при існуючих методах дослідження це завдання настільки технічно складне, що його практично неможливо здійснити. Проте до поставленої проблеми можна допустити ще інший підхід. Якщо супраоптичне і паравентрикулярне ядра зберігають будь-яке відношення до регуляції передньої частки гіпофіза, то завідомі зрушення в інтенсивності тієї чи іншої з гормонопотетичних функцій її мають супроводжуватися закономірними і вибірними змінами секреторної активності клітин цих ядер. Звичайно, при даній організації дослідження доводиться зважати на можливість, що реакції, які настають у супраоптичному і паравентрикулярному ядрах в умовах застосованих впливів виявляються не прямими, а побічними, тобто такими, що виникають вторинно, як відповідь на порушення у деяких загальних функціях організму, викликані застосуванням втручанням. Критерієм, який дозволив би судити про первинне або вторинне значення гіпоталамічних реакцій, була б їх специфічність.

Дотепер зібрано чимало спостережень по реакціях ядер переднього гіпоталамуса на порушення тиреотропної функції гіпофіза. Її посилення легко можна викликати, наприклад, тиреоїдектомією. За цих обставин клітини супраоптичного ядра зменшуються за об'ємом і виявляються переповненими Гоморі-позитивною грануляцією, що свідчить про явне пригнічення їх секреторної активності [10, 25, 26, 67, 102, 103] і підтверджується зменшенням виділення пресорних речовин і зниженням кров'яного тиску. Реакція паравентрикулярного ядра виражена менш чітко [10].

Аналогічний ефект спостерігається після цервікальної симпатектомії, в результаті чого так само посилюється тиреотропна функція гіпофіза [4]. Знову констатується чітке зниження кров'яного тиску, а клітини супраоптичного ядра виявляють ознаки явного пригнічення, тоді як клітини паравентрикулярного ядра змінюються мало. Навпаки, гіпертиреоїдизація, при якій продукція тиреотропного гормону значно зменшується, супроводжується підвищенням кров'яного тиску і посиленням концентрації пресорних речовин у лікворі, а клітини супраоптичного ядра набрякають і втрачають свої Гоморі-позитивні гранули, що вказує на підвищення секреторної активності цього ядра.

При поєднанні тиреоїдектомії і цервікальної симпатектомії спостережувані реакції виявляються протилежними тим, які спостерігаються після кожного з цих впливів, прикладеного ізольовано, тобто настає інверсія ефекту [3, 4, 25, 26]. Тиреотропна функція гіпофіза ослаблюється, тоді як секреторна активність клітин супраоптичного ядра посилюється, а рівень кров'яного тиску підвищується (замість зниження).

Зіставлення цих спостережень може дати привід до висновку, що супраоптичне ядро пригнічує тиреотропну функцію гіпофіза, оскільки в тих випадках, коли вона посилюється, секреторна активність клітин даного ядра виявляється зниженою і, навпаки, підвищення їх активності збігається з ослабленням тиреотропної функції. Іншими словами, підтверджується наявність деякого відносного антагонізму між антидіуретичною (вазопресорною) функцією гіпоталамуса і тиреотропною функцією гіпофіза, на якій ми вже спинялися при розгляді співвідношень, створюваних під час метаморфозу личинок безхвостих амфібій.

Згаданий антагонізм досить чітко проявляється також під час реституції щитовидної залози після припинення дії тиреостатичної речовини. Відомо, що блокування інтратиреоїдного гормоногенезу

впливом, наприклад, 6-метилтіоурацилу приводить до посилення тиреотропної функції гіпофіза, а в гіпоталамусі при цьому, як і при тиреоїдектомії, спостерігаються пригнічення активності супраоптичних клітин. Поглинання йоду щитовидною залозою, різко знижене під впливом 6-метилтіоурацилу, після припинення його впливу не відразу нормалізується, а спочатку зазнає нетривалого, минушого, але значного посилення, що дістало назву «явища рикошету» [43, 44].

Аналогічне «явище рикошету» настає також у динаміці тиреотропної функції гіпофіза [7, 42, 84]. Після припинення дії 6-метилтіоурацилу настає різке посилення виділення тиреотропного гормону з гіпофіза, що змінюється значним, але нетривалим збільшенням його вмісту в гіпофізі понад вихідний рівень. Відповідні дослідження гіпоталамуса [11] виявили, що «явищу рикошету» тиреотропної функції передують таке ж значне і короткочасне посилення секреторної активності клітин супраоптичного ядра (паралельно з ними аналогічне минуле посилення активності спостерігається також і в паравентрикулярному ядрі, але у значно меншій мірі). Послідовність цих «явищ рикошету» у часі створює уявлення, що активація супраоптичного ядра перешкоджає посиленню тиреотропної функції, оскільки посилення її починається одразу після припинення збудження супраоптичних клітин.

Викладені спостереження певною мірою відповідають згаданим твердженням Панда і Тернера [96, 97], які вважали, що вміст тиреотропного гормону в гіпофізі підвищується після зруйнування супраоптичного ядра. У наших же експериментах таке підвищення збігалось з явним ослабленням секреторної активності клітин цього ядра.

Проте, щоб визнати зв'язок супраоптичного ядра з контролюванням тиреотропної функції каузальним і закономірним, необхідно, щоб описаний паралелізм явищ мав певну постійність і специфічність. Наявні спостереження не забезпечують цю умову. Передусім виявляється, що зміни активності супраоптичних клітин настають при зрушеннях не тільки в тиреотропній, а й в інших гормонопотетичних функціях передньої частки гіпофіза. Так, уже було відзначено, що посилення адренотропної функції часто супроводжується зменшенням діурезу, що примушує припускати збільшену секрецію антидіуретичного гормону, а, отже, активацію супраоптичних клітин. Встановлена залежність між наднирковими залозами і вентромедіальними ядрами середнього гіпоталамуса [76], але Л. В. Тур у нашій лабораторії виявила, що видалення однієї з надниркових залоз (отже, посилення адренотропної функції гіпофіза) позначається не тільки на вентромедіальному ядрі, але й на супраоптичному, причому секреторна активність клітин його, як і слід було чекати, чітко підвищується.

Отже, реакція супраоптичного ядра на посилення адренотропної функції виявляється такою самою, як і на ослаблення тиреотропної функції. Ту саму реакцію можна констатувати при зрушеннях у гонадотропних функціях, особливо при посиленні лютеїнізуючої функції. Так, як уже було згадано вище, у щурів під час вагітності настає сильна активація супраоптичних клітин, тоді як у паравентрикулярному ядрі зміни незначні [15]. Така ж активація супраоптичного ядра без помітного залучення паравентрикулярного розвивається у відповідь на подразнення матки введенням в її порожнину срібного дроту або парафіну [13, 14, 27]. Ці впливи викликають посилену секрецію окситоцину, але поява і персистенція жовтих тіл у яєчниках, спостережувані в даних умовах, свідчать про форсування лютеїнізуючої функції гіпофіза.

Нарешті, аналогічна активація супраоптичного ядра при відсутнос-

ті вираженої реакції в паравентрикулярному ядрі була констатована під час лактації [16]. У даному випадку знову відзначається посилення секреції окситоцину, але водночас підвищується також інтенсивність лактотропної (пролактинової) функції гіпофіза.

Ми вже відзначали, що зв'язок продукції окситоцину з супраоптичним ядром (а не паравентрикулярним, як у інших ссавців) становить особливість щурів. Важлива, проте, не ця окрема обставина, а те, що в даних умовах клітини супраоптичного ядра, інтенсивно продукуючи окситоцин, одночасно залучаються в реакції, супроводжувані посиленням деяких з гормонопоетичних функцій передньої частки гіпофіза. Тривале подразнення яєчників (якого досягають тим, що в них викликають асептичне запалення прошиванням їх стерильною віскозною ниткою) призводить до посилення лютеїнізуючої функції гіпофіза, що демонструється масовою атрезією фолікулів та інтенсивним утворенням жовтих тіл (Є. В. Мирошніченко в нашій лабораторії). За цих обставин О. П. Лисогор у нашій лабораторії виявила, що реакція гіпоталамуса знову виявляється такою самою, як і в раніше проведених експериментах: чітка активація супраоптичного ядра без видимих змін у паравентрикулярному. Але та сама реакція гіпоталамічних ядер констатується і після оваріоектомії (притому, особливо виражена після видалення одного яєчника), отже, при посиленні фолікулостимулюючої функції.

Отже, реакція супраоптичного ядра роздвоюється, по суті, однаково як при ослабленні тиреотропної функції гіпофіза, так і при посиленні адренокортикотропної лютеїнізуючої, фолікулостимулюючої і лактотропної функцій. Можливо, що така однотипність реакції переднього гіпоталамуса становить видову особливість щурів, на яких проведені наші експерименти, а у інших ссавців співвідношення між супраоптичним ядром і аденогіпофізарним гормонопоезом проявляються інакше; у всякому разі вона не дозволяє вважати, що спостережуваний зв'язок супраоптичного ядра з тиреотропною функцією передньої частки гіпофіза є специфічним і вибіркоvim. Універсальність реакції створює враження, що супраоптичне ядро якимось чином пов'язано з усіма гормонопоетичними функціями передньої частки гіпофіза, тобто спричиняє вплив на загальний секреторний тонус цієї залози. Цілком імовірно, що гаданий вплив не є вирішальним, оскільки після зруйнування супраоптичного ядра гормонопоез у аденогіпофізі не припиняється.

Водночас деякі спостереження дозволяють припускати можливість також і іншого аспекту участі крупноклітинних ядер переднього гіпоталамуса в регуляції аденогіпофізарного гормонопоезу. Наявність активних гіпоталамічних аденогіпофізотропних факторів (якщо не всіх, то хоч би тиреотропін- і кортикотропін-активуючого) виявлена лише в медіальній еміненції, тобто там, де акумулюються Гоморі-позитивні гранули [75, 111, 112]. Таке топографічне суміщення дозволяє припустити, що нейросекреторні продукти крупноклітинних ядер переднього гіпоталамуса якимось чином сприяють або остаточному дозріванню (завершенню біосинтезу) активуючих факторів, вироблюваних в аденогіпофізотропній зоні базального гіпоталамуса, або їх виділенню із закінчень аксонів у кров, що протікає по капілярах медіальної еміненції, або тому й іншому.

При цьому слід брати до уваги, що вплив супраоптичного ядра неоднаково проявляється на окремих гормонопоетичних функціях передньої частки, оскільки при активації нейросекреторних клітин тиреотропна функція ослаблюється, а інші із згаданих — посилюються.

Причину протилежності зрушень, що настають, слід, видимо,

вбачати в дещо особливому положенні тиреотропної функції, яке вона посідає серед інших кринотропних функцій передньої частки гіпофіза [99]. Так, збільшення продукції тиреотропного гормону супроводжується більш значним підвищенням метаболізму цієї залози і виразнішим посиленням активності ферментів, що містяться в ній (зокрема, кислої фосфатази), ніж це буває при посиленні інших аденогіпофізарних гормонотропних функцій. Зокрема, при обставинах, що призводять до порушення гормональної рівноваги організму (наприклад, в результаті тиреоїдектомії, адреналектомії, stress, кастрації) зміни тиреотропної і адrenокортикотропної функцій, як правило, виявляються протилежними — при посиленні однієї з них друга часто виявляється ослабленою, і навпаки. Водночас, Л. А. Ус у нашій лабораторії виявила, що симпатичні імпульси, діючи на гіпофіз, посилюють виділення адrenокортикотропного гормону, тоді як тиреотропна функція при цьому пригнічується [4].

Оскільки гіпоталамічний контроль гормонотропності у передній частці гіпофіза здійснюється з допомогою специфічних аденогіпофізотропних факторів, з викладених вище міркувань випливає, що, по-перше, супраоптичне ядро якимось чином впливає на продукцію і (або) виділення цих хемомедіаторних речовин аденогіпофізотропною зоною базального гіпоталамуса, а по-друге, ці впливи на утворення тиреотропін- і кортикотропін-активуючого факторів протилежні, тому що посилення утворення і виділення кортикотропін-активуючого фактора збігається з активацією супраоптичного ядра, а тиреотропін-активуючого, навпаки з його пригніченням. Не виключена можливість, що ця різниця лежить в основі відзначеного вище особливого положення тиреотропної функції в аденогіпофізарному гормонотропізмі і тих відмінностей, які проявляються між тиреотропною і адrenокортикотропною функціями в їх реакціях на той самий вплив.

Проте, збіг активації супраоптичного ядра з пригніченням продукції аденогіпофізарного гормону проявляється не тільки щодо тиреотропної функції. Так, лакотропна (пролактинова) функція передньої частки гіпофіза, на відміну від інших, не стимулюється гіпоталамусом, а, навпаки, пригнічується [73, 89, 108]. Тому посилення активності супраоптичних клітин, що настає під час лактації, може означати, що вплив цього гіпоталамічного ядра на утворення аденогіпофізотропного фактора P і F (фактора, що пригнічує лакотропну, або пролактинову, функцію гіпофіза) є гальмівним подібно до того, як він ослаблює утворення тиреотропін-активуючого фактора.

Хоч міркування, викладені вище, дають певну підставу припускати, що супраоптичні клітини зберігають деяке відношення до регуляції гормонотропної діяльності передньої частки гіпофіза, основна функція цього ядра полягає в продукції антидіуретичного гормону (вазопресину), точкою прикладання якого є нирки. Якщо посилити утворення антидіуретичного гормону виведенням нирки під шкіру, то реакція гіпоталамуса знову виявляється такою самою, як і в попередніх варіантах дослідів: сильна активація супраоптичного ядра при відсутності помітних змін у паравентрикулярному [28].

Одноманітність реакції ядер переднього гіпоталамуса, яка настає однаково при змінах різних гормонотропних функцій передньої частки гіпофіза, підтверджує сформульоване вище припущення, що вона відбиває не тільки зрушення в аденогіпофізарному гормонотропізмі, а й деякі загальні зміни у стані організму, викликані спричинюваним впливом.

Оскільки основна функція супраоптичного ядра полягає в регуля-

ції водного обміну, то ці загальні зміни слід шукати у порушенні водної (осмотичної) рівноваги організму. Деякі спостереження дають певну підставу такому припущенню. Так, Л. А. Зайченко в нашій лабораторії виявила, що під час впливу 6-метилтіоурацилу діурез значно ослаблюється. Після припинення впливу цієї тиреостатичної речовини настає різке, але нетривале посилення діурезу. Отже, після припинення впливу 6-метилтіоурацилу в динаміці діурезу також виявляється «явище рикошету», аналогічне згаданим вище. Але посилення діурезу загрожувало б організму надмірною втратою води; цьому протидіє посилення антидіуретичної функції гіпоталамуса, про що свідчить «рикошетна» активація супраоптичного ядра, яка виникає як компенсаторна реакція організму. Таким чином, зв'язок супраоптичних клітин з регуляцією аденогіпофізарного гормонотропу може бути маскований або викривлений реакцією цього ядра на порушення осмотичної рівноваги організму, що настають одночасно.

Водночас, у реакціях описаних вище, привертає увагу не тільки їх однотипність, але й різниця між ядрами переднього гіпоталамуса [10], тому що здійснювана реакція майже повністю обмежується супраоптичними клітинами. Впливи, застосовані для викликання цих реакцій, були прикладені до периферичних органів (щитовидної залози, надниркових залоз, матки, яєчників, нирок) і, отже супроводжувались якісними і кількісними змінами аферентної сигналізації, що надходить від цих органів у центральну нервову систему. Клітини ж паравентрикулярного ядра слабо відповідають на аферентні подразнення, зокрема, що йдуть з шкіри і м'язів [55]. Можливо, і в наших експериментах відсутність вираженої реакції паравентрикулярних ядер пов'язана з тим, що вони взагалі мало реактивні до аферентних сигналів.

Роль викривлення аферентної сигналізації в описаних реакціях переднього гіпоталамуса виявилась з повною очевидністю в тому, що вони при впливах, прикладених до одного з парних органів, розвиваються асиметрично [13]. Так, активація супраоптичних клітин після однобічної епінефректомії в дослідях Л. А. Тур (про які згадувалось вище) виявилась значно більш сильною на стороні гіпоталамуса, контралатеральної до видаленої надниркової залози. Так само асиметрично розвивається реакція супраоптичних ядер правого і лівого боків гіпоталамуса на подразнення одного з рогів матки, при тому знову таки з явним переважанням на боці, контралатеральному до подразнення. При одночасному подразненні яєчників і після виведення однієї нирки (правої або лівої) в реакції супраоптичних ядер також проявляється чітка асиметрія, але в цих випадках вона більш сильна на гомолатеральному боці гіпоталамуса.

Тиреоїдектомія, як показано вище, супроводжується пригніченням активності супраоптичних клітин. Але навіть за цих умов виведення однієї нирки під шкіру викликає асиметричну активацію супраоптичних ядер, яка переважає на гомолатеральному боці [29].

Асиметрія описаних реакцій свідчить про значення аферентних сигналів з периферії в регуляції гіпоталамуса. Водночас, оскільки при видаленні одного з парних ендокринних органів вміст гормонів, продукованих ними, зберігається в організмі в межах норми, явища асиметрії демонструють, що у здійсненні зворотного впливу периферичних залоз внутрішньої секреції на гіпоталамус істотне значення належить не тільки гуморальному впливу цих гормонів, але й доцентровим аферентним імпульсам, що надходять від цих залоз [5].

Як уже підкреслювалось, в експериментах, описаних вище, асиметрія, чітко виражена в реакціях супраоптичних ядер правого і лівого

боків гіпоталамуса, помітно не проявлялась у паравентрикулярних ядрах, оскільки вони взагалі мало реагували на такі впливи. Але при видаленні однієї частки щитовидної залози реакція явно переважала в паравентрикулярних ядрах, значно перевищуючи за своєю інтенсивністю реакцію супраоптичних ядер. При цьому реакція в паравентрикулярному ядрі боку, контралатерального до видаленої частки щитовидної залози, чітко перевищувала за розмахом реакцію, спостережану на гомолатеральному боці [13], отже, розвивалась асиметрично.

Таким чином, якщо при всіх описаних втручаннях реакція відбувалась у супраоптичних ядрах, то при впливах, прикладених до щитовидної залози, додавалась реакція і в паравентрикулярних ядрах, причому, навіть більш сильна, ніж у перших. Ця вибірковість примушує припускати існування деякого більш тісного зв'язку між паравентрикулярними ядрами і щитовидною залозою. Водночас, як було відзначено вище, гіпоталамус зазнає тісної залежності від щитовидної залози, яка доходить до того, що тиреоїдектомія спричиняє інверсію його реактивності. Про те, що гіпоталамус є однією з важливих точок прикладання тиреоїдних гормонів, свідчить також переважна концентрація у ньому гормонів [58, 68, 109]. При цьому особливо інтенсивне нагромадження радіоактивного тироксину констатується в області паравентрикулярних ядер [37].

Якщо щитовидна залоза більш вибірково впливає на паравентрикулярне ядро, то в чому ж виражається зворотний вплив його на щитовидну залозу? Деякі автори приписують паравентрикулярному ядру істотну роль у регуляції тиреотропної функції гіпофіза [40, 41, 46, 48, 54, 82, 113].

Проте, за іншими спостереженнями, зруйнування області паравентрикулярних ядер не позначається на щитовидній залозі та її реакціях [95]. Так само в експериментах, описаних вище, при впливах, що викликають чітке посилення тиреотропної функції, активація паравентрикулярних клітин виявлялась далеко не постійно. Тому вплив паравентрикулярного ядра на тиреотропну функцію гіпофіза здається досить сумнівним.

Водночас деякі спостереження виявляють зв'язок паравентрикулярного ядра безпосередньо з щитовидною залозою. Так її регенерація помітно прискорюється і посилюється після екстирпації верхніх шийних симпатичних гангліїв [2, 16], а в цих умовах секреторна активність клітин паравентрикулярного ядра підвищується. З іншого боку, ріст і регенерація тиреоїдної паренхіми посилюється при подразненні матки [24, 39], причому можна знову констатувати посилення активності паравентрикулярних клітин. Але при поєднанні подразнення матки і цервікальної симпатектомії регенерація щитовидної залози різко ослаблюється. У клітинах же паравентрикулярного ядра при цьому спостерігаються застій нейросекрету і дегенеративні зміни [6]. Зіставлення викладених спостережень дає підставу припустити певний вплив паравентрикулярного ядра на проліферацію тиреоїдної паренхіми. Проте цей вплив навряд чи можна визнати прямим. Зруйнування переднього гіпоталамуса пригнічує збільшення щитовидної залози, яке мало настати під впливом тиреостатичних агентів, але не перешкоджає поглинанню нею йоду [8, 71, 72]. Звідси виходить, що вплив гіпоталамуса на збільшення щитовидної залози забезпечується іншими механізмами, ніж ті, якими здійснюється гіпоталамічний контроль її функціональної діяльності.

Аналогічне вибіркоче пригнічення росту щитовидної залози без вираженого пригнічення її функціональної активності спостерігається

при поєднанні впливу 6-метилтіоурацилу і аплікації невеликих срібних пластинок на корі півкуль [8]. В гіпоталамусі у цьому випадку виявляється ослаблення секреторної активності паравентрикулярного ядра, хоч активність супраоптичних клітин дещо підвищується щодо норми [10]. Із зіставлення результатів викладених експериментів може створитися уявлення, що в тих випадках, коли ріст щитовидної залози посилений, паравентрикулярні клітини виявляють ознаки збудження; коли ж їх активність знижена або коли вони зруйновані, ріст щитовидної залози ослаблений.

Якщо б цей паралелізм був виразом каузальних взаємовідношень, то він означав би, що одна з функцій паравентрикулярного ядра полягає у контролюванні проліферації тиреоїдної паренхіми. Але такий паралелізм між ростом тиреоїдної паренхіми і активацією паравентрикулярних клітин зберігається далеко не завжди. Гіпофізектомія спричиняє різке ослаблення функціональної діяльності щитовидної залози і, як звичайно вважають, атрофію її паренхіми. У дійсності ж, проте, атрофії зазнають сформовані активно функціонуючі фолікули, а недиференційовані острівці інтерфолікулярного епітелію зберігаються і навіть продовжують проліферувати, незважаючи на відсутність гіпофіза [30, 90, 91, 110, 118]. Водночас Н. С. Демиденко і В. В. Мама в нашій лабораторії, досліджуючи реакції гіпоталамуса на тотальну гіпофізектомію, виявили, що видалення гіпофіза супроводжується сильною редукцією супраоптичного і паравентрикулярного ядер, у кожному з яких значно зменшується кількість нейросекреторних клітин.

Якщо до гіпофізектомії приєднати аплікацію пластинок на кору півкуль, то, незважаючи на відсутність гіпофіза, чітко посилюється гіперплазія тиреоїдної паренхіми, оскільки явно активується проліферація інтерфолікулярного епітелію [1, 2, 8]. Отже, аплікація пластинок на кору півкуль при інтактному гіпофізі призводить до пригнічення росту щитовидної залози, а той самий вплив, здійснений у відсутності гіпофіза, навпаки, збуджує проліферативні процеси в тиреоїдній паренхімі. Ці спостереження підтверджують, що ріст щитовидної залози активується не гіпофізом.

Але на стані гіпоталамуса гіпофізектомованої тварини аплікація пластинок на кору півкуль помітно не позначається. Паравентрикулярне і супраоптичне ядра залишаються так само редукованими, як і після ізольованої гіпофізектомії. Проте, незважаючи на відсутність активації паравентрикулярних клітин, ріст інтерфолікулярного епітелію явно посилюється.

Отже посилення росту тиреоїдної паренхіми часто збігається з активацією паравентрикулярних клітин, але може настати також навіть при їх редукції. Тому, хоч взаємодія між паравентрикулярним ядром і щитовидною залозою в багатьох обставинах виявляється досить чітко, її слід розглядати видимо не як пряму, а як вторинну, або посередню.

Беручи до уваги численні інтрагіпоталамічні міжневральні зв'язки, мало імовірно, щоб збудження будь-якого ядра залишалось ізольованим і не поширювалось тією чи іншою мірою на інші гіпоталамічні утворення.

Отже контролювання гіпоталамусом тих або інших функцій і органів, що залежать від нього, здійснюється, слід вважати, не якимось одним ядром, а ці гіпоталамічні регулюючі механізми мають бути комплексами, що включають кілька гіпоталамічних утворень, які перебувають у певній залежності один від іншого і послідовно включаються в перебіг реакції [18].

Це міркування підкріплюється тим, що діяльність таких комплексних механізмів уже встановлена, наприклад, в гіпоталамічному контролюванні гонадотропних функцій передньої частки гіпофіза [49, 50, 65, 66, 70]. Можна припустити, що в регуляції також і інших функцій, які залежать від гіпоталамуса, беруть участь не одиночні його ядра, а їх комплекси. З цієї точки зору набуває певної імовірності припущення, що паравентрикулярне ядро дійсно спричиняє вплив на щитовидну залозу (особливо на проліферацію тиреоїдної паренхіми), але не прямо, а діючи на проміжні механізми або фактори, через посередництво яких гіпоталамічні впливи реалізуються на ефекторі.

Отже, зіставлення зрушень в аденогіпофізарному гормонопоезі, які настають при порушенні гормональної рівноваги організму, і реакцій, виявлених при цьому в гіпоталамусі, показує, що крупноклітинні Гоморі-позитивні ядра зберігають деяку хоч і непряму участь у контролюванні передньої частки гіпофіза.

Проте, взаємовідношення і взаємодії між крупноклітинними нейросекреторними ядрами переднього гіпоталамуса і його базально-туберальною аденогіпофізотропною зоною (або у більш загальному плані, між гіпоталамо-нейрогіпофізарною і гіпоталамо-аденогіпофізарною системами) дуже складні і досі ще мало зрозумілі. Їх з'ясування і аналіз продовжує залишатися однією з центральних проблем сучасної фізіології гіпоталамуса і нейроендокринології.

Література

1. Алешин Б. В.— Развитие зоба и патогенез зубной болезни. К., 1954.
2. (Алешин Б. В.) Aleshin B. V.— In: Advances in Thyroid Research: Pergamon Press, Oxford, 1961, 332.
3. Алешин Б. В.— В сб.: Нейросекреторные элементы и их значение в организме. «Наука», 1964, 32.
4. (Алешин Б. В.) Aleshin B. V.— In: Major Problems in Neuroendocrinology, ed. by E. Bajusz and G. Jasmin: S. Karger, Basel—New York, 1964, 62.
5. Алешин Б. В.— В сб.: Організм як система. К., «Наукова думка», 1966, 18.
6. Алешин Б. В.— В сб.: Тезисы докладов юбилейного пленума Всесоюз. об-ва эндокринологов, Минск, 1967, 3.
7. Алешин Б. В., Демиденко Н. С.— Арх. анат., гист., эмбриол., 1953, 30, 5, 31.
8. Алешин Б. В., Демиденко Н. С.— В сб.: Нервная регуляция эндокринных функций. К., 1959, 27.
9. Алешин Б. В., Демиденко Н. С.— В сб.: Регуляция функций в различные возрастные периоды. К., «Наукова думка», 1966, 5.
10. Алешин Б. В., Демиденко Н. С., Жукова С. В., Ус Л. А.— В сб.: Физиол. и патофизиол. гипоталамуса. «Наука», 1966, 131.
11. Алешин Б. В., Мамина В. В.— Пробл. эндокринол. 1968, 14.
12. Алешин Б. В., Мамина В. В., Демиденко-Грабарь Н. С.— В сб.: Пластические и восстановительные процессы, М., 1959, 7.
13. Алешин Б. В., Сидоренко Е. В., Ананьева А. А., Луденцова С. В.— В сб.: Пробл. гипотал. нейросекреции, 1; Пробл. физиол. гипоталамуса, изд. Киев. ун-та, 1967, 57.
14. Ананьева А. А.— В сб.: Физиол. и патол. эндокринной системы. Харьков, 1965, 39.
15. Ананьева А. А.— Пробл. эндокринол. 1968, 14, 4, 74.
16. Ананьева А. А.— В сб.: Матеріали III з'їзду Укр. фізіол. т-ва, Львів, 1968, 10.
17. Галоян А. А.— Некоторые проблемы биохимии гипоталамической регуляции. «Айастан», Ереван, 1965.
18. Гращенков Н. И.— Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии. «Наука», 1964.
19. Губский В. И.— Бюлл. exper. биол. мед. 1964, 57, 4, 54.
20. Губский В. И.— В сб.: Вопросы нейроэндокринной патологии. Горький, 1964, 79.
21. Губский В. И.— Бюлл. exper. биол. мед. 1965, 58, 12, 95.
22. Губский В. И.— Влияние гормонов задней доли гипофиза на щитовидную железу. 1965, Дисс., Харьков.

23. Губский В. И.—В сб.: Физиол. и патол. эндокринной системы, Харьков, 1965, 139.
24. Демиденко (Демиденко-Грабарь) Н. С.—Влияние некоторых воздействий, приложенных к нервной системе, на процесс регенерации тиреоидной паренхимы. Дисс. Харьков, 1961.
25. Жукова С. В.—Бюлл. exper. биол. мед. 1962, 53, 5, 55.
26. Жукова С. В.—В сб.: Нейросекреторные элементы и их значение в организме, «Наука», 1964, 158.
27. Лисогор О. П., Демиденко Н. С., Мамина В. В., Ананьева А. А.—В сб.: Труды X съезда Всес. физиол. об-ва. Ереван, 1964, 2, 2, 29.
28. Луденцова С. В.—Бюлл. exper. биол. мед. 1968.
29. Луденцова С. В.—В сб.: Механизм действия гормонов, «Здоров'я», К., 1968.
30. Мамина В. В.—Пробл. эндокринол. 1962, 8, 6, 23.
31. Майорова В. Ф.—В сб.: Нейросекреторные элементы и их значение в организме, «Наука», 1964, 188.
32. Поленов А. Л.—Арх. анат., гист., эмбриол., 1958, 35, 6, 114.
33. Поленов А. Л.—Уч. зап. I Ленингр. мед. ин-та, 1959, 3, 176.
34. Поленов А. Л.—Арх. анат. гист. эмбриол. 1962, 43, 9, 3.
35. Поленов А. Л.—В сб.: Нейросекреторные элементы и их значение в организме, 1964, 6, «Наука».
36. Поленов А. Л.—Функцион. морфол. нейросекрет. элементов промежут. мозга в ряду позвоночных. Дисс. Л., 1965; Гипоталамическая нейросекреция. «Наука», Л., 1968.
37. Попов А. П.—Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при воздействии ионизирующего излучения. Диссертация, М., 1967.
38. Попова Э. Н., Боголепов Н. Н.—В сб.: Физиол. и патофизиол. гипоталамуса, «Наука», 1966, 14.
39. Цариковская Н. Г.—Значение матки в патогенезе заболеваний щитовидной железы. Дисс. Харьков, 1967.
40. Эскин И. А., Самсонова В. М.—Пробл. эндокринол. 1967, 13, 1, 56.
41. Эскин И. А., Самсонова В. М., Михайлова Н. В., Конопацкая В. М.—В сб.: Физиол. и патол. эндокринной системы. Харьков, 1965, 544.
42. D'Angelo S.—J. Endocrinol., 1958, 17, 286.
43. D'Angelo S., Paschkis K., Cantarov A., Siegel A., Rivero Fontan J.—Endocrinology, 1951, 49, 5, 624.
44. D'Angelo S., Stevens C., Paschkis K., Cantarov A., Sunderman F., Friedler G.—Endocrinology, 1954, 54, 5, 565.
45. Assenmacher J.—Acta neuroveget., 1963, 25, 3, 339.
46. Averill L., Purves H., Sirett N.—Endocrinology, 1961, 69, 4, 735.
47. Bachrach D.—In: Major Problems in Neuroendocrinology, ed. by E. Bajusz a. G. Jasmin: Karger, Basel—New York, 1964, 95.
48. Bachrach D., László A., Pokorny L.—Endokrinologie, 1963, 44, 3—4, 188.
49. Barraclough Ch.—In: Advances in Neuroendocrinology, ed. by A. V. Nalbandov, 1963, 224.
50. Barraclough Ch., Gerski R.—Endocrinology, 1961, 68, 1, 68.
51. Billestien D., Leveque Th.—Endocrinology, 1955, 56, 6, 704.
52. Blanquet P.—Advances Biol. a. Med. Phys., 1962, 8, 225, Academic Press, N. Y.—London.
53. Bogdanove E., D'Angelo S.—Endocrinology, 1959, 64, 1, 53.
54. Bogdanove E., Halmi N.—Endocrinology, 1953, 53, 3, 274.
55. Brooks C., Ishikawa T., Koizumi K., Lu H.—J. Physiol., 1966, 182, 217.
56. McCann S.—Endocrinology, 1957, 60, 5, 664.
57. McCann S., Fruit A., Fullford B.—Endocrinology, 1958, 63, 1, 29.
58. Engelhardt Fr., Matsui S.—Acta endocrinol., 1960, Suppl. 51, 97.
59. Engelhardt Fr., Matsui S.—Endokrinologie, 1962, 42, 5—6, 348.
60. Etkin W.—Life Sciences. (Pergamon Press), 1963, 2, 125.
61. Etkin W.—Science, 1963, 139, 3557, 810.
62. Etkin W., Kikuyama S., Rosenbluth J.—Neuroendocrinol., 1965—1966, 1, 1, 45.
63. Farner D., Oksche A.—Gen. Comp. Endocrinol., 1962, 2, 113.
64. Флерко Б.—В ст.: Структура и функция нервной системы, Медгиз, М., 1962, 137.
65. Flerkó B.—In: Advances in Neuroendocrinol., ed. by A. V. Nalbandov, 1963, 211.
66. Flerkó B.—In: Hormonal Steroids, Biochemistry, Pharmacology and Therapeutics, Acad. Press, N. Y., 1964, 1, 221.
67. Ford D.—Acta anat., 1960, 40, 1, 13.
68. Ford D., Gross J.—Endocrinology, 1958, 62, 4, 416.
69. Ginsburgh M., Heller H.—Endocrinology, 1953, 9, 274.
70. Gorski R., Barraclough Ch.—Endocrinology, 1963, 73, 2, 210.

71. Greer M.—Proc. Soc. exptl. Biol. Med., 1951, 77, 4, 603.
72. Greer M.—J. Clin. Endocrinol., 1952, 12, 10, 1259.
73. Grosvenor C., McCann S., Nallar R.—Endocrinology, 1965, 76, 5, 883.
74. Guillemin R., Schally A.—In: Advances in Neuroendocrinol., ed. by A. V. Nalbandov, Urbana, 1963, 314.
75. Halász B., Pupp L., Uhlarik S., Tima L.—Endocrinology, 1965, 77, 2, 343.
76. Halász B., Szentágothai J.—Z. Zellforsch., 1959, 50, 297.
77. Harris G.—Bull. John Hopkins Hosp., 1955, 97, 358.
78. Heller H.—Brit. Med. Bull., 1966, 22, 3, 227.
79. Hild W., Zetler G.—Pflüger's Arch., 1953, 257, 169.
80. Hilton J., Scian L., Westermann C., Nakano J., Kruesi O.—Endocrinology, 1960, 67, 3, 298.
81. Ishii S., Hirano T., Kobayashi H.—Gen. Comp. Endocrinol., 1962, 2, 5, 433.
82. De Jong W., Moll J.—Acta endocrinol., 1965, 48, 4, 522.
83. Kivalo E., Rinne U.—Acta endocrinol., 1960, 34, 1, 8.
84. Knigge K.—Endocrinology, 1961, 68, 1, 101.
85. Kobayashi T., Bern H., Nishioka R., Hyodo Y.—Gen. Comp. Endocrinol., 1961, 1, 545.
86. Lipner H., Wagner B., Morris H.—Amer. J. Physiol., 1959, 196, 981.
87. Martini L., Morpurgo C.—Nature, 1955, 175, 4469, 1127.
88. Martini L., de Poli A.—J. Endocrinol., 1956, 13, 3, 229.
89. Meites J., Nicole Ch., Talwalker P.—In: Advances in Neuroendocrinol., ed. by A. V. Nalbandov, 1963, 238.
90. Milhaud G.—Presse méd., 1967, 75, 2, 71.
91. Milhaud G., Moukhtar M.—Compt. rend. Acad. Sci., 1965, 260, 3179.
92. Mirsky I., Stein M., Paulisch G.—Endocrinology, 1954, 54, 5, 914.
93. Moll J.—Z. Zellforsch., 1957, 46, 686.
94. Moll J., de Wied D.—Gen. Comp. Endocrinol., 1962, 2, 215.
95. Olivecrona H.—Acta Physiol. Scand., 1957, 40, Suppl. 136, 1.
96. Panda J., Turner C.—Acta endocrinol., 1967, 54, 485.
97. Panda J., Turner C.—J. of Physiol., 1967, 192, 1.
98. Rinne U.—Acta endocrinol., 1960, 35, Suppl. 57, 1.
99. Schreiber V., Kmentova V.—Folia biol., 1965, 11, 3, 222.
100. Scharrer E.—Experientia, 1954, 10, 6, 264.
101. Shimoda Sh.—Endocrinol. Japan., 1960, 7, 3, 187.
102. Shimizu T.—Endocrinol. Japan., 1959, 6, 2, 75.
103. Shiozaki N.—Endocrinol. Japan., 1956, 3, 4, 242.
104. Studer H., Greer M.—Endocrinology, 1967, 80, 1, 52.
105. Stutinsky F.—Z. Zellforsch., 1953, 39, 276.
106. Szentágothai J.—Progress Brain Research., 1964, 5, 135.
107. Szentágothai J., Flerkó B., Mess B., Halász B.—Hypothalamic control of the anterior pituitary. Akadémiai Kiado, Budapest, 1962 (Сентаготай Я., Флерко Б., Меш Б., Халес Б. Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза, Akadémiai Kiado, Будапешт, 1965).
108. Talwalker P., Ratner A., Meites J.—Amer. J. Physiol., 1963, 205, 213.
109. Taurog A., Harris G., Tong W., Chaikoff I.—Endocrinology, 1956, 59, 1, 34.
110. Thompson B., Isler H., Sarkar S.—Endocrinology, 1962, 70, 6, 786.
111. Vernikos-Danellis J.—Endocrinology, 1964, 75, 4, 514.
112. Vernikos-Danellis J.—Endocrinology, 1965, 76, 1, 122.
113. Vertes M., Verga F., Lelkes J., Kovacs S.—Neuroendocrinology, 1966, 1, 158.
114. de Wied D.—Endocrinology, 1961, 68, 6, 956.
115. de Wied D.—Neuroendocrinology, 1968, 3, 3, 129.
116. de Wied D., Bouman P., Smelik P.—Endocrinology, 1958, 62, 5, 605.
117. de Wied D., Mirsky I.—Endocrinology, 1959, 64, 6, 955.
118. Yashimura F., Yonetsu T., Nakamura M.—Endocrinol. Japan., 1962, 9, 4, 284.