

ВПЛИВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ХОЛІНОЛІТИКА АМІЗИЛУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ПЕРЕДНЬОЇ ЧАСТКИ ГІПОФІЗА

В. М. Гордієнко, Г. М. Вишняк, В. Г. Козирицький

Лабораторія морфології і гістохімії Київського інституту ендокринології
та обміну речовин

УДК 612.826.1

Відомо, що центральні холінолітики здатні пригнічувати різні структури головного мозку, в тому числі і деякі ядра гіпоталамуса [1, 3]. Враховуючи тісний функціональний зв'язок цих структур з передньою частиною гіпофіза, слід чекати змін не тільки в активності тропних гормонів, але і в структурі клітин, які відповідають за продукцію їх. Так, є відомості про гальмівний вплив метамізилу на гонадотропну функцію гіпофіза [2—5], проте цитологічного аналізу змін у цьому органі нема.

Ми досліджували ультраструктуру і гонадотропну активність передньої частки гіпофіза щурів після введення амізилу, який за хімічною структурою дуже подібний до метамізилу, а його вплив на передню частку гіпофіза не вивчено.

Методика досліджень

Досліди проведені на 40 статевозрілих щурах-самцях вагою 120—130 г. Амізил вводили у вигляді водного розчину один раз у день підшкірно в дозі 50 мг/кг на протязі трьох тижнів. Після згаданого терміну, а також через два і чотири тижні після припинення введення тварин вмертвляли, а шматочки гіпофіза фіксували в осмієвому фіксаторі по Мілоніку [7], збезводнювали в ацетонах зростаючої концентрації і заливали в аралдит. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі LKB-4800 і досліджували в мікроскопі ІЕМ-7. У деяких щурів шляхом біологічного тестування визначали активність гонадотропної функції гіпофіза за методом, описаним Барнет та ін. [6].

Результати досліджень

При дослідженні передньої частки гіпофіза інтактних щурів ідентифікуються різні типи клітин. Відзначено, що гонадотропоцити визначаються округлою або видовженою формою, ексцентрично розміщеним трохи овальним ядром з чітко виявленим ядерцем. Інколи в ядрі виявляють двоє ядерця, які розміщуються поблизу внутрішньої ядерної мембрани. Секреторні гранули в таких клітинах відзначаються досить низькою електронною щільністю. Більшість гранул мають чітку обмежувальну мембрану, але нерідко трапляються гранули з дрібнозернистою внутрішньою структурою і нечіткою переривчастою мембраною. Кількість гранул досить велика, розміщені вони рівномірно по всій цитоплазмі, але найбільша кількість їх спостерігається на ділянці клітин, яка має безпосередній контакт з ендотеліальним простором. Мітохондрії видовженої форми з чіткими поперечними кристами і досить щільним матриксом. Розміщуються вони поблизу ядра і навколо комплексу Гольджі, який добре розвинутий і має форму підкови, в середині якої накопичуються формуючі секреторні гранули. Ендоплазматичний ретикулум представлений вакуолями та каналцями, заповненими ніжним

пластівчастим вмістом. Форма мембрани вакуоль і каналців малочисленні рибосоми (рис. 1, а)

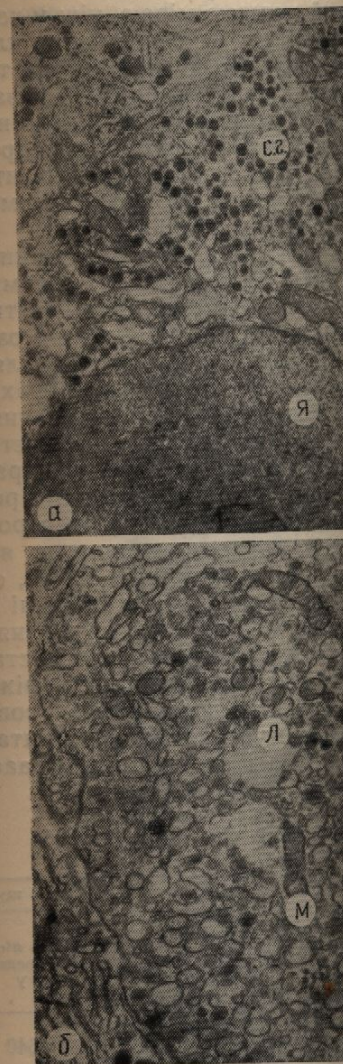


Рис. 1. Електронограма п
а — гонадотропоцит (норма), б — го
с. г. — секреторні гранули, М — мі
КГ — комплекс Голь

Через три тижні введення щурів відзначається значне зм
те, в цих клітинах, ультрастру
увагу збільшені розміри секре
і низької електронної щільност
набряклі і часто відокремлені

ВПЛИВ ХОЛІНОЛІТИКА АМІЗИЛУ НА ПЕРЕДНЬОЇ ЧАСТКИ ГІПОФІЗА

Вишняк, В. Г. Козирицький

Інститут Київського інституту ендокринології
іміну речовин

УДК 612.826.4

літики здатні пригнічувати різні струк-
лі і деякі ядра гіпоталамуса [1, 3].
ий зв'язок цих структур з передньою
и не тільки в активності тропних гор-
кі відповідають за продукцію їх. Так,
метамізилу на гонадотропну функцію
ого аналізу змін у цьому органі нема-
ктуру і гонадотропну активність пе-
ля введення амізилу, який за хімічною
амізилу, а його вплив на передню част-

досліджень

лих шухрах-самцях вагою 120—130 г. Амізил
раз у день підшкірно в дозі 50 мг/кг на про-
ну, а також через два і чотири тижні після
а шматочки гіпофіза фіксували в осмієвому
і в ацетонах зростаючої концентрації і зали-
вляли на ультрамикротомі LKB-4800 і дослі-
рів шляхом біологічного тестування визначали
за методом, описаним Барнет та ін. [6].

досліджень

стки гіпофіза інтактних шурів іден-
значено, що гонадотропоцити визна-
о формою, ексцентрично розміщеним
ним ядром. Інколи в ядрі виявля-
поблизу внутрішньої ядерної мемб-
клітинах відзначаються досить низь-
ність гранул мають чітку обмежува-
ються гранули з дрібнозернистою
о переривчастою мембраною. Кіль-
чені вони рівномірно по всій цито-
спостерігається на ділянці клітин,
дотеліальним простором. Мітохонд-
перечинними кристами і досить щіль-
поблизу ядра і навколо комплексу
ає форму підкови, в середині якої
і гранули. Ендоплазматичний рети-
каналцями, заповненими ніжним

пластівчастим вмістом. Форма вакуоль найрізноманітніша. Зовнішні
мембрани вакуоль і каналців ендоплазматичного ретикулуму мають
малочисленні рибосоми (рис. 1, а).

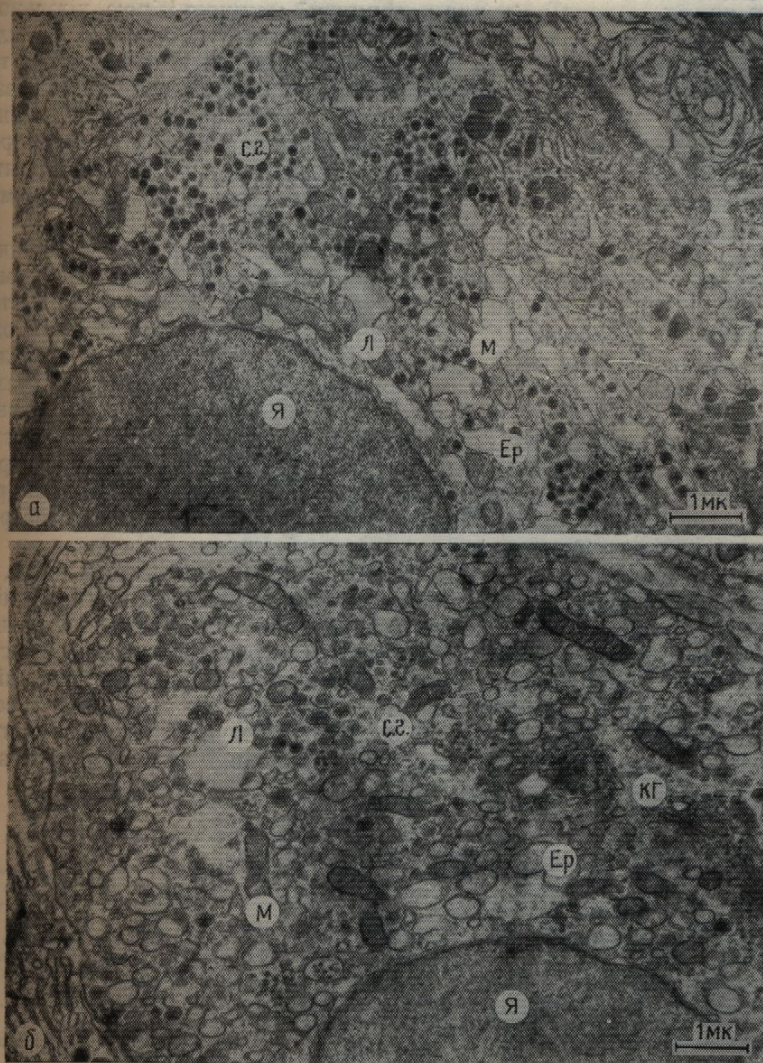


Рис. 1. Електроннограма передньої частки гіпофіза шухра-самки.
а — гонадотропоцит (норма), б — гонадотропоцит після введення амізилу. Я — ядро,
с. г. — секреторні гранули, М — мітохондрії, Ер — ергастоплазматичний ретикулум,
КГ — комплекс Гольджі, Л — ліпідна крапля. $\times 14\,500$.

Через три тижні введення амізилу в аденогіпофізі досліджуваних
шурів відзначається значне зменшення кількості гонадотропоцитів; про-
те, в цих клітинах, ультраструктура має свої особливості. Привертають
увагу збільшені розміри секреторних гранул. Багато гранул набряклі
і низької електронної щільності. Обмежувальні мембрани таких гранул
набряклі і часто відокремлені від центрального вмісту широким ясним

простором, концентруються секреторні гранули, в основному, поблизу плазматичної мембрани та особливо в місцях контакту її з перієндотеліальним простором капілярів. Обмежувальна мембрана деяких гранул має контакт або зливається з плазматичною мембраною клітини. Комплекс Гольджі в таких клітинах розвинутий меншою мірою, ніж у нормі, а утворення гранул у ньому спостерігається не у всіх виявлених клітинах (рис. 1, б). Кількість вакуоль ендоплазматичного ретикулума та їх розміри збільшені, проте, значно зменшена кількість рибосом, зв'язаних з його мембранами. Мітохондрії великі, з чіткими поперечними кристами і трохи просвітленим матриксом. В цитоплазмі деяких гонадотропоцитів виявляються одиночі ліпідні краплі, які мають тісний контакт з сусідніми секреторними гранулами. Структура таких гранул помітно порушена.

Крім відзначених змін у гонадотропоцитах, виявляються зміни і в інших типах клітин. Так, в лакотропоцитах спостерігається помітна дегрануляція, більш розвинуті, ніж у нормі, ендоплазматичний ретикулум та комплекс Гольджі. До того ж, в останніх виявляється ряд ознак новоутворення секреторних гранул (рис. 2, а). Сильна дегрануляція спостерігається також у деяких соматотропо- та кортикотропоцитах, до того ж в останніх виявляється ряд ознак, які свідчать про посилення їх функціональної активності. Кількість цих клітин навіть збільшується, вони крупнішають і мають більш подовжену форму, а секреторні гранули розміщені поблизу плазматичної мембрани. Ендоплазматичний ретикулум таких клітин сильно розвинутий, комплекс Гольджі гіпертрофований (рис. 2, б). Трапляються поодинокі кортикотропоцити, в яких збільшена кількість секреторних гранул, проте, незважаючи на це, спостерігається і виведення вмісту секреторних гранул в міжклітинні щілини і в перієндотеліальні простори капілярів. Результати тестування гіпофізів щурів-донорів, які одержували амізил, показали, що вага статевого апарата у мишей-реципієнтів збільшується значно менше, ніж у контрольній групі (див. таблицю). В яєчниках мишей майже зовсім відсутні ростучі фолікули, тоді як після тестування гіпофізів інтактних щурів відзначається чіткий ріст фолікулів і навіть зрілі Граафові міхурці.

Зміна ваги статевого апарата у мишей-реципієнтів після введення гіпофізів досліджуваних щурів

Середня вага матки інфантильних мишей	Середня вага матки у мишей після введення гіпофізів інтактних щурів	Середня вага маток мишей після введення гіпофізів щурів		
		Через 3 тижні після введення амізилу	Через 2 тижні після припинення введення препарату	Через місяць після припинення введення препарату
8,5±0,523	18,0±0,321	9,0±0,251	8,0±0,92	20,7±0,540
$p < 0,02$	$p < 0,05$	$p < 0,02$	$p < 0,02$	$p < 0,05$

Через два тижні після повного припинення введення амізилу в аде-ногіпофізі піддослідних щурів кількість гонадотропоцитів залишається незначною, проте, в протоплазмі їх відзначається помітне накопичення секреторних гранул, електронна щільність і внутрішня структура яких значною мірою варіабільні. Розміщуються гранули в клітинах головним чином поблизу плазматичної мембрани і досить часто мають з нею тісний контакт. Деякі гранули виявляються у вигляді порожніх міхурців. Кількість вакуоль ендоплазматичного ретикулума невелика, вони

секреторні гранули, в основному, поблизу плазматичної мембрани в місцях контакту її з періендотелем. Обмежувальна мембрана деяких гранул відокремлена від плазматичної мембрани клітини. Комплекс Гольджі розвинутий меншою мірою, ніж у нормі. Спостерігається не у всіх виявлених клітинах. Ендоплазматичного ретикулума та його мембран зменшена кількість рибосом, зв'язаних з мембраною, великі, з чіткими поперечними кристами. В цитоплазмі деяких гонадотропоцитів краплі, які мають тісний контакт з мембраною. Структура таких гранул помітно

змінюється. В гонадотропоцитах, виявляються зміни і в інших клітинах. В секреторних гонадотропоцитах спостерігається помітна зміна. Як у нормі, ендоплазматичний ретикулум розвинутий, в останніх виявляється ряд ознак дегрануляції (рис. 2, а). Сильна дегрануляція секреторних гранул та кортикотропоцитів, до яких належать ознаки посилення їхньої активності, які свідчать про посилення їхньої функції. Кількість цих клітин навіть збільшується. Вони мають подовжену форму, а секреторні гранули мають подовжену форму, а секреторні гранули мають подовжену форму. Ендоплазматичний ретикулум розвинутий, комплекс Гольджі гіпертрофований. Поодинокі кортикотропоцити, в яких секреторні гранули, проте, незважаючи на це, спостерігаються секреторних гранул в міжклітинній щільності капілярів. Результати тестування гіпоталамусу амізилу показали, що вага статевих залоз збільшується значно менше, ніж у нормі. В яєчниках мишей майже зовсім відсутні фолікули і навіть зрілі Граафові фолікули.

Вага рецепторів після введення гіпофізів у вагі маток

Вага маток мишей після введення гіпофізів шурів

Через 3 тижні введення амізилу	Через 2 тижні після припинення введення препарату	Через місяць після припинення введення препарату
$0,251 \pm 0,02$	$8,0 \pm 0,92$	$20,7 \pm 0,540$
$p < 0,02$	$p < 0,02$	$p < 0,05$

припинення введення амізилу в аденогипофіз кількість гонадотропоцитів залишається незмінною. Відзначається помітне накопичення секреторних гранул і внутрішня структура яких змінюється. Гранули в клітинах головної частки гіпофіза і досить часто мають з нею зв'язок. Виявляються у вигляді порожніх міхурчиків. Ендоплазматичного ретикулума невелика, вони

досить маленькі, проте, на відміну від попереднього спостереження, на їхній обмежувальній мембрані виявляються рибосом.

Комплекс Гольджі дещо розширений, але не в такій мірі, як у нормі. Мітохондрії крупні з чіткими поперечними кристами (рис. 3, а). Соматотропоцити залишаються дегранульованими. Лише в деяких клітинах

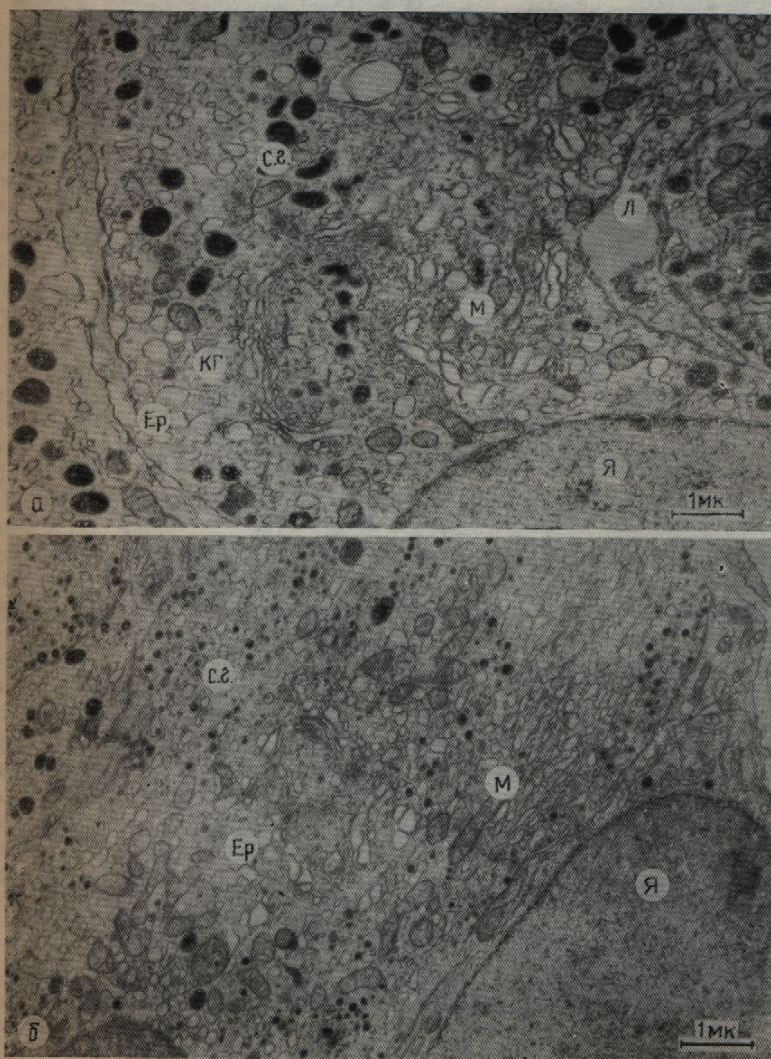


Рис. 2. Електронна грама передньої частки гіпофіза щура-самки. а — лактотропоцит після введення амізилу, б — кортикотропоцит після введення амізилу. Позначення див. рис. 1. $\times 14\,500$.

виявляються поодинокі секреторні гранули, які знаходяться поблизу плазматичної мембрани, або ж в районі апарату Гольджі. На мембранах ендоплазматичного ретикулума виявляються численні рибосом. В кортикотропоцитах на цей період відзначається деяке накопичення секреторних гранул.

Через місяць після припинення введення амізилу кількість гонадотропоцитів помітно збільшується, а ультраструктура цих клітин майже повністю нормалізується. У деяких клітинах кількість гранул більша,

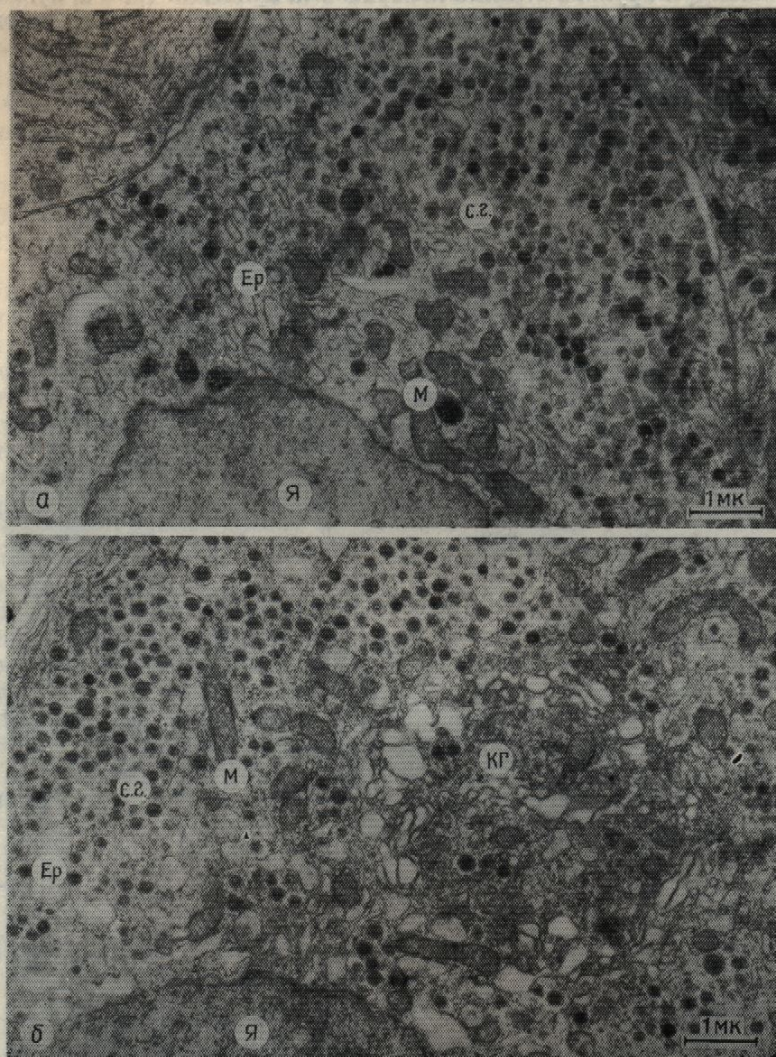


Рис. 3. Електроннограма передньої частки гіпофіза щура-самки.
а — гонадотропоцит через два тижні після припинення введення амізилу, б — гонадотропоцит через місяць після припинення введення амізилу. Позначення див. рис. 1.
×14 500.

ніж у інтактних тварин, а комплекс Гольджі ще не досягнув свого нормального розвитку, хоча в його петлях і спостерігається утворення нових секреторних гранул (рис. 3, б). В інших типах клітин ультраструктура також нормалізується. В соматотропоцитах збільшується кількість секреторних гранул, кортикотропоцити залишаються дегранульованими, але кількість їх зменшується, наближаючись до початкових величин.

В лактотропоцитах гранул з матичний ретикулум та ком трофованими. Тестування гізил з наступним припинення ідентичні з контрольною гру

Обговорен

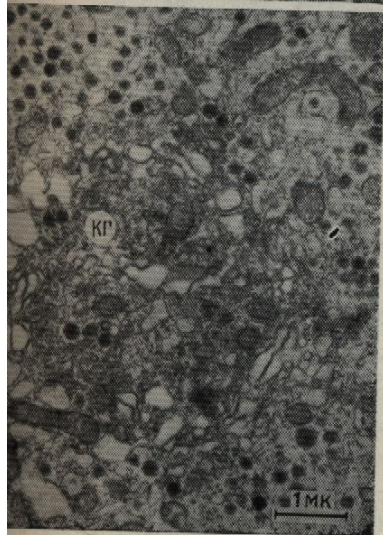
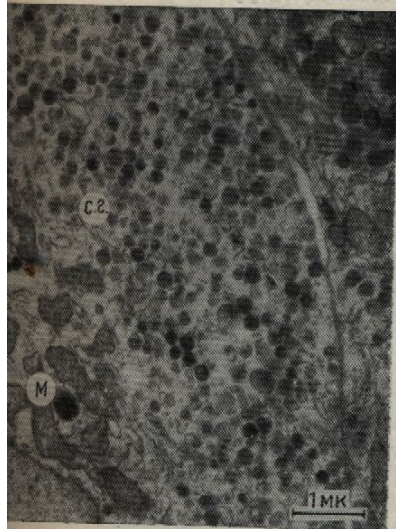
Таким чином, проведен зилу викликає пригнічення тів передньої частки гіпофіз шення кількості цих клітин. тропоцитів є зменшення ко заних з мембранами ретику шення кількості секреторни поблизу плазматичної мемб про посилення процесів вив відсутність формуючих секр су Гольджі вказує, що проп ні загальмовані. Посилене утворення і приводить до т і виявили в результаті вве функції гіпофіза підтвердж щурів, які одержували амізи

Викликає інтерес той реакцію в клітинах інших т введення амізилу збільшує стерігається гіпертрофія к утворення нових секретори в лактотропоцитах і сомат ту вже через місяць привс типів клітин передньої част

Що стосується питання в передній частці гіпофіза, холінолітик, очевидно, при відношення до регуляції тр акція деяких типів клітин в результаті зміни внутріш функції одних структур пос

1. Аничков С. В., Денисенко П. П. — Журн. приклад. мед. 1968, 1, 102.
2. Бехтерева Э. П. — Журн. приклад. мед. 1968, 1, 102.
3. Денисенко П. П. — Вестн. мед. науки, 1968, 1, 102.
4. Денисенко П. П. — Центр. журн. мед. науки, 1968, 1, 102.
5. Рыженков В. Е., Павлов В. П. — Журн. приклад. мед. 1968, 1, 102.
6. Barnett B., et al. — Endocrinology, 1968, 82, 102.
7. Millonig G. — J. Appl. Phys., 1968, 29, 102.

ня введення амізилу кількість гонадо-
а ультраструктура цих клітин майже
их клітинах кількість гранул більша,



а — частки гіпофіза щура-самки.
припинення введення амізилу, б — гонадо-
ведення амізилу. Позначення див. рис. 1.
500.

Гольджі ще не досягнув свого нор-
і спостерігається утворення нових
типах клітин ультраструктура
цитах збільшується кількість сек-
залишаються дегранульованими,
жаючись до початкових величин.

В лактотропоцитах гранул залишається, як і до того, мало, а ендоплаз-
матичний ретикулум та комплекс Гольджі все ще залишаються гіпер-
трофованими. Тестування гіпофізів шурів-донорів, які одержували амі-
зил з наступним припиненням введення препарату показало результати,
ідентичні з контрольною групою (див. таблицю).

Обговорення результатів досліджень

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що введення амі-
зилу викликає пригнічення функціональної активності гонадотропоци-
тів передньої частки гіпофіза. Про це свідчить перш за все значне змен-
шення кількості цих клітин. Переконливою ознакою гіпофункції гонадо-
тропоцитів є зменшення комплексу Гольджі та кількості рибосом, зв'я-
заних з мембранами ретикулума. Привертає увагу також виразне змен-
шення кількості секреторних гранул. Правда, набряк їх, накопичення
поблизу плазматичної мембрани і навіть злиття цих мембран, свідчить
про посилення процесів виведення секрету з клітин. Проте, майже повна
відсутність формуючих секреторних гранул в районі структур комплек-
су Гольджі вказує, що процеси синтезу секреторного матеріалу в кліти-
ні загальмовані. Посилене виведення секрету на фоні пригнічення його
утворення і приводить до того дегранульованого стану клітин, який ми
і виявили в результаті введення амізилу. Ослаблення гонадотропної
функції гіпофіза підтверджується і результатами тестування гіпофізів
шурів, які одержували амізил.

Викликає інтерес той факт, що дія амізилу викликає протилежну
реакцію в клітинах інших типів. Так, кількість кортикотропоцитів після
введення амізилу збільшується, в цитоплазмі, на фоні дегрануляції спо-
стерігається гіпертрофія комплексу Гольджі, а серед його елементів
утворення нових секреторних гранул. Подібна реакція спостерігається
в лактотропоцитах і соматотропоцитах. Припинення введення препара-
ту вже через місяць приводить до нормалізації ультраструктури всіх
типів клітин передньої частки гіпофіза.

Що стосується питання, пов'язаного з механізмом відзначених змін
в передній частці гіпофіза, слід зауважити, що амізил, як центральний
холінолітик, очевидно, пригнічує не всі підкоркові структури, які мають
відношення до регуляції тропних функцій гіпофіза. Різонаправлена ре-
акція деяких типів клітин передньої частки гіпофіза могла виникнути
в результаті зміни внутріцентрального відношень, коли при випаданні з
функції одних структур посилюють свою активність інші.

Література

1. Аничков С. В., Денисенко Н. И.— В кн.: Фармакол. новых седативных средств и их клинич. применение, Л., 1962, 5.
2. Бехтерева Э. П.— Журн. фармакол. и токсикол., 1966, 29, 6, 739.
3. Денисенко П. П.— Вестник АМН СССР, 1962, 3, 48.
4. Денисенко П. П.— Центральные холинолитики, Л., 1965, 145.
5. Рыженков В. Е., Павлов В. В.— Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1964, 3, 102.
6. Barnett B., et al.— Endocrinology, 1956, 59, 4, 398.
7. Millonig G.— J. Appl. Physiol., 1961, 32, 1637.

Надійшла до редакції
19.XII 1972 р.

INFLUENCE OF CENTRAL CHOLINOLYTIC AMYZIL ON ULTRASTRUCTURE OF HYPOPHYSIS ANTERIOR LOBE

V. M. Gordienko, G. N. Vishnyak, V. G. Kozyrizky

Laboratory of Morphology and Histochemistry, Institute of Endocrinology and Metabolism

Summary

The ultrastructure of the anterior lobe of the rat hypophysis was studied after administration of amytil in a dose of 50 mg/kg for 3 weeks. An abrupt decrease in quantity of gonadotropocytes and their degranulation were observed.

The Golgi complex decreased in cytoplasm of this cells, the forming secretory granules were absent, the amount of ribosomes was considerably less.

The quantity of corticotropocytes increased, and the Golgi complexes in their cytoplasm hypertrophied as well as in somato- and lactotropocytes along with degranulation and vacuoles of the endoplasmic reticulum increased in their dimension. Biological testing of hypophysis showed a decrease in their gonadotropic activity. In a month after ceasing this medicine administration the ultrastructure of all the cells and activity of the gonadotropic function is normalized.

ВПЛИВ АМІАЗИНУ НА У МОЗКУ І НАДНИРКОВИЙ І ТИРЕОІДЕКТ

Н. М.

Лабораторія
Інституту фізіології ім. О.

Відомості про вплив аміази- численні та суперечливі. Деякі вмісту катехоламінів у мозку при рігали зменшення вмісту катехол зниження тону симпатичної нер- тичної передачі під впливом амі адреналіну і норадреналіну в мо ні аміази [18].

Нашими раніше проведеним введення аміази тироксинізо- женням рівня норадреналіну (Н інтерес викликає той факт, що н- нюють рівень біогенних амінів у те, що транквілізуючий ефект адренергічних структур ретикул [3, 25, 29], дія аміази на фун- Відомо, що аміазин блокує ре- страху, які звичайно настають [7, 31], знижує гормональну ак- [2, 6, 17]. Але є дані про те, що вищення секреції АКТГ [30]. Іс- редньо не впливає на рівень енд- вищення норадреналіну в голо- шення норадреналіну в мозку і блокуючи моноамінергічні реце- активацію адренергічних нейро- моноамінів і збільшення норм- ку при введенні аміази на [22, 23].

Рядом дослідників показан мозку, зокрема, гіпоталамуса [гіпоталамо-гіпофізарної системи- кає глибокі як структурні, так- вий системі, особливо в центрах функцій організму.

Ми вивчали вплив аміази- сі і півкулях головного мозку і паралельно в надниркових за- ний синтез, депонування і секре-