

УДК 612.017.018.433.826

Т. М. Зеленська

ЗМІНИ В ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНІЙ НЕЙРОСЕКРЕТОРНІЙ СИСТЕМІ ПРИ ІНГІБІЦІЇ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ АНТИТЕСТИКУЛЯРНОЮ ЦИТОТОКСИЧНОЮ СИРОВАТКОЮ

Статеві залози перебувають під регулюючим контролем переднього гіпоталамуса, який в свою чергу за принципом зворотного зв'язку знає впливу з їх боку [1, 2, 3, 7, 9, 10, 14, 17, 18].

Посилення або ослаблення різних ендокринних функцій, як правило, супроводжується виразними змінами в гіпоталамо-гіпофізарній нейросекреторній системі [1, 4, 7, 10, 18, 19].

Вивчаючи механізм та ефект дії антигестиккулярної цитотоксичної сироватки (АТЦС), специфічної щодо статевих залоз, ми прийшли до висновку про необхідність дослідження гіпоталамо-гіпофізарної нейросекреторної системи (ГГНС), оскільки стан функціональної кастрації або реактивації, спричинений в сім'яниках дією відповідних доз сироватки [5, 6], не може не позначитись на активності ГГНС.

Ми вивчали реакції гіпоталамо-гіпофізарної системи на дію інгібуючих доз антигестиккулярної цитотоксичної сироватки.

Методика досліджень

Досліди проведені на 65 статевозрілих щурах-самцях 5—7-місячного віку. Антигестиккулярну цитотоксичну сироватку одержували імунізацією кроликів водно-сольовими екстрактами, виготовленими з сім'яників шурів за експресним методом [15]. Титр сироваток визначали в реакції Борде — Жангу в модифікації О. О. Богомольця. Він становив 1 : 200, 1 : 320, 1 : 400. Цільну сироватку вводили у хвостові венозні судини по 0,25 см³ цільної сироватки на 100 г ваги тіла на протязі п'яти діб. Через годину після одноразового введення, та на 3, 10, 21, 45 доби після п'ятиразового введення АТЦС тварин декапітували для досліджень. Одночасно вивчали стан ГГНС у інтактних тварин, у тварин з одноразовим введенням голки у хвостову вену (псевдодослідження) та у самців з п'ятиразовим введенням нормальної кролячої сироватки без імунних тіл (НКС). Гіпофіз і гіпоталамус піддослідних та контрольних тварин фіксували в рідині Буена. Серійні парафін-целоїдинові зрізи завтовшки 6 мкм забарвлювали паральдегід-фуксином за Гоморі — Габу з дофарбуванням азокарміном. Для об'єктивної оцінки функціонального стану нейросекреторних клітин супраоптичного (СОЯ) та паравентрикулярного (ПВЯ) ядер вимірювали діаметри тіл клітин, ядер та ядерць. Об'єм тіл та ядер визначали за формулою еліпсоїда ($\frac{4}{3} \pi ab^2$), ядерць — за формулою кулі ($\frac{4}{3} \pi r^3$). Крім того, обчислювали в процентах типи клітин, що перебували в різних фазах секреторного циклу [13]. Вміст гоморі-позитивних гранул (ГПГ) нейросекреторної речовини (НСР) в клітинах, у фрагментах аксонів та їх розширеннях визначали візуально, приймаючи максимальну кількість за 5 ум. од.

В медіальній еміненції вимірювали діаметри розширень, в задній частині гіпофіза — діаметр тіла та ядер пітуїцитів, а також розширень. Звертали увагу на стан судин. В кожному з гіпофізів підраховували (в %) співвідношення умовнокласифікованих розширень: дрібні, середні, великі, гігантські. Цифровий матеріал обробляли статистично [11].

Результати досліджень

Супраоптичне ядро. Через годину після псевдодослідження відзначається посилення функціональної активності нейросекреторних клітин та форсування виведення НСР з перикаріонів в аксони. На це вказує збільшення кількості клітин I типу, збільшення об'єму тіл, ядер та ядерець, а також збагачення фрагментів аксонів нейросекреторною речовиною (табл. 1, 2). Одноразове введення АТЦС (забій тварин також через 1 год) викликає ще більше підвищення об'єму тіл клітин, але об'єм ядер та ядерець значно менший, ніж при псевдодослідженні. Переважають ясні клітини II, III типу з незначною кількістю НСР. Вміст ГПГ у фрагментах аксонів підвищений. Визначається гіперемія, набряк капілярної стінки, порушення її проникності, та виділення елементів крові в навколишнє середовище. Все це вказує на деяку безпосередню дію великої дози АТЦС на клітини, оскільки в гіпоталамічній області проникність гемато-енцефалічного бар'єра вища, ніж в інших відділах мозку [8, 12].

Таблиця 1

Співвідношення типів нейросекреторних клітин СОЯ та ПВЯ (в %) після дії великих доз АТЦС

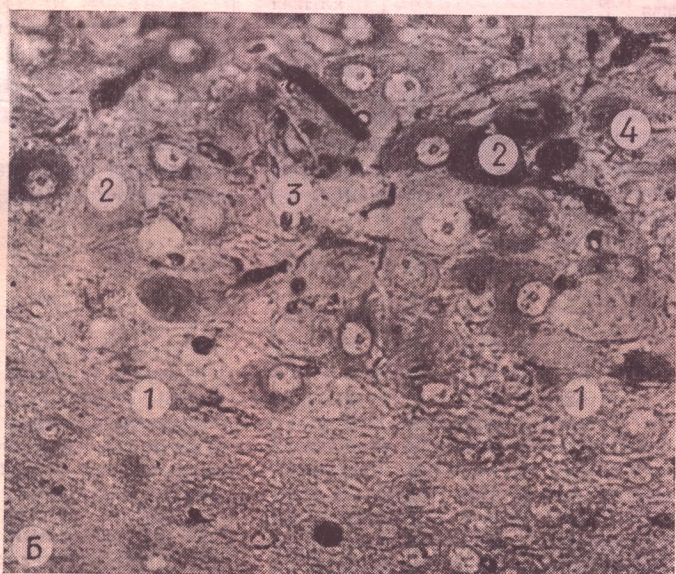
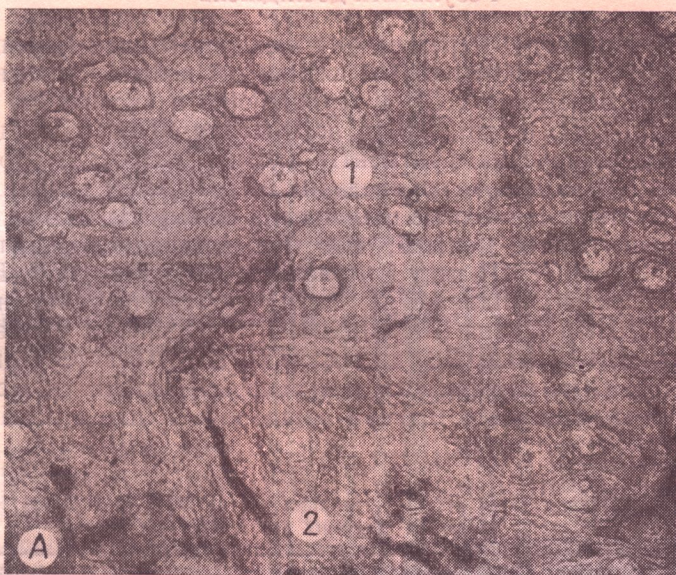
Час дослідження	Супраоптичне ядро					Паравентрикулярне ядро				
	Ясні клітини			Темні клітини		Ясні клітини			Темні клітини	
	I типу	II типу	III типу	IV типу	V типу	I типу	II типу	III типу	IV типу	V типу
Інтактні тварини	18	55,3	23,3	3,3	0	18,7	63,6	16,3	2	0
Через 1 год після псевдодослідження	23	54	20	3	0	25	59,5	13,5	2	0
Через 1 год після однієї ін'єкції АТЦС	3	64,3	29,6	2,6	0,3	4,5	54	37	4,5	0
Після 5 ін'єкцій АТЦС										
Через 3 доби	5,8	65,4	22,4	4,2	0,2	8	58	28	5,5	0
10 діб	10,8	67	14,4	6,2	1,6	6,7	62,2	16,2	11,5	3,2
21 добу	12,8	72,4	11,2	3,2	0,4	14,8	70,2	11	3,8	0,2
45 діб	20,4	67	12,2	0,4	0	18,2	65,5	14,8	1,5	0

На третю добу після п'ятиразового введення АТЦС нейросекреторні клітини гіпертрофовані, але об'єм ядер та ядерець нижчий, ніж у інтактних тварин. Незначно збільшується кількість клітин з темною цитоплазмою і ретенцією нейросекреторної речовини, що відповідає ослабленню фази віддачі [1]. Визначається повнокрів'я кровоносних судин. Така сама тенденція проявляється й після введення НКС (табл. 1, 2).

На десятю добу після введення АТЦС клітини СОЯ характеризуються активізацією секретотворення та виведення НСР в аксони (див. рисунок, А). Про це свідчить підвищення у два рази кількості клітин I типу та накопичення НРС у фрагментах аксонів більше, ніж в усі дні дослідження. Відзначаються окремі клітини з різко базофільною цитоплазмою. НКС викликає підвищення об'єму тіл, ядер та ядерець.

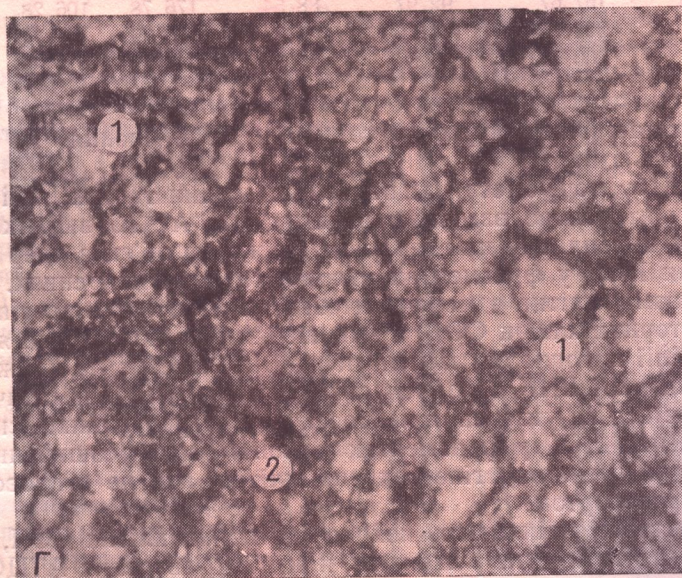
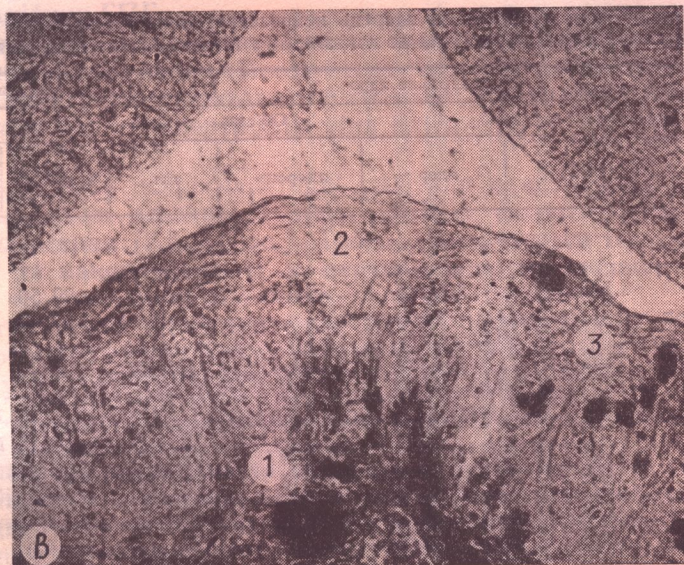
Через три тижні після введення АТЦС переважають ясні клітини II, I типу, цитоплазма деяких клітин базофільна, об'єм тіл клітин значно більший, ніж у інтактних тварин, а ядер та ядерець — зменшений.

Результати досліджень



Морфологічні зміни в ГГНС на десяту добу після введення АТЦС.

А — супраоптичне ядро, 1 — ясні клітини з різним вмістом НСР, 2 — фрагменти аксонів з НСР; Б — паравентрикулярне ядро: 1 — ясні клітини, 2 — темні клітини, 3 — НСР у волокнах, 4 — НСР в розширеннях;



Морфологічні зміни в ГГНС на десяту добу після введення АТЦС.

В — медіальна еміненція: 1 — розширені капіляри, 2 — волокна з ГПГ, 3 — розширення з ГПГ; Г — задня частка гіпофіза: 1 — пітуйцити, 2 — НСР. Паральдегід-фуксин+азокармін. Ок. $\times 20$, об. $\times 20$.

Таблиця 2

Показники об'ємів тіл, ядер та ядерець нейросекреторних клітин СОЯ та ПВЯ після дії великих доз АТЦС та НКС (% до показників у інтактних щурів, прийнятих за 100%)

Час дослідження	Супраоптичне ядро			Паравентрикулярне ядро		
	Об'єми					
	тіл	ядер	ядерець	тіл	ядер	ядерець
1 год після псевдодослідження	133,98	126,98	152,64	121,94	129,50	102,44
1 год після однієї ін'єкції АТЦС	156,04	114,05	110,45	165,44	108,87	76,72
Після 5 ін'єкцій АТЦС						
Через 3 доби	283,27	85,94	90,97	226,00	90,33	72,98
10 діб	167,63	93,19	110,6	151,61	95,30	100,93
21 добу	250,99	85,26	76,86	129,43	97,65	67,27
45 діб	237,5	91,83	73,21	236,49	92,42	62,85
Після 5 ін'єкцій НКС						
Через 3 доби	167,67	92,97	88,54	176,78	106,28	64,83
10 діб	204,55	104,30	108,52	170,79	111,74	79,91
21 добу	200,50	105,89	95,57	236,22	113,05	100,05

НКС викликає гіпертрофію цитоплазми, збільшення об'єму ядра (табл. 1, 2).

На 45 добу морфометричні показники клітин такі ж, як і на 21 добу. Отже, п'ятиразове введення великих доз АТЦС викликає в СОЯ гіпертрофію цитоплазми клітин, деяке зниження об'ємів ядер і ядерець, накопичення НСР у фрагментах аксонів та їх розширеннях. Гіпертрофія цитоплазми клітин є морфологічним відображенням гіперфункції нейросекреторних клітин СОЯ, а зменшення об'ємів ядер та ядерець на фоні базofilії цитоплазми клітин посередньо вказує на зниження концентрації ядерної РНК та одночасний синтез цитоплазматичної РНК, що витрачається на утворення нейросекрету. Переважання ясних клітин та накопичення НСР у фрагментах аксонів та їх розширення можна трактувати як результат гіперсекреції клітин, яка не супроводжується активним транспортом.

НКС активізує діяльність нейросекреторних клітин СОЯ, але ядро функціонує з меншим напруженням, ніж після введення АТЦС.

Паравентрикулярне ядро. Через годину після псевдодослідження відзначається посилення синтезу та виведення НСР з перикаріонів та їх відростків. Про це свідчить збільшення клітин I типу, збільшення об'єму тіл, ядер та ядерець (табл. 1, 2), зменшення НСР у фрагментах аксонів.

Одноразове введення АТЦС викликає збільшення кількості клітин III типу та значне зменшення об'єму ядерець у клітинах з гіпертрофованою базofilією цитоплазмою (табл. 1, 2). Відростки фактично вільні від НСР. Оскільки типи клітин відображають швидкість транспорту нейросекрету, то переважання клітин II, III типу пов'язано, можливо, як з активним процесом утворення НСР, так і з деяким гальмуванням його виведення з перикаріонів. Крім того, ПВЯ характеризується актив-

ним транспортом НСР з аксонів, про що свідчить незначна кількість у них ясних, дрібних ГПГ.

Не третю добу після п'ятиразового введення АТЦС також переважають клітини II, III типу, збільшується кількість клітин IV типу. Цитоплазма клітин гіпертрофована, об'єм ядер та ядерець зменшений. НКС викликає меншу гіпертрофію тіла клітин, об'єм ядер підвищений (табл. 1, 2).

На десяту добу нейросекреторні клітини в активному стані, але трапляються також клітини V типу. НСР в аксонах інтенсивно забарвлена, гомогенна (2,5 ум. од.). Тобто відзначається посилення продукції НСР та накопичення її в перикаріонах та аксонах (див. рисунок, Б).

Через три тижні після введення АТЦС переважають клітини II, I типу, гіпертрофія клітин менше виражена, НСР в значній кількості визначається у фрагментах аксонів. Крім того, відзначаються й порожні розширення, що свідчить про вихід НСР у тракт. НКС активізує діяльність клітин ПВЯ (табл. 1, 2).

Через півтора місяці після закінчення введення АТЦС об'єм тіл клітин найбільший, а ядерець найменший. В полі зору виявляються 4—5 клітин з двома ядерцями, що свідчить про підвищення функціональної активності нейросекреторних клітин.

Медіальна еміненція. Через годину після псевдодослідження відзначається повнокров'я судин, зменшення НСР з волокон тракту та розширень. Одноразове введення АТЦС викликає набряк клітин епендими, повнокров'я судин, збільшення нейросекреторної речовини. Нейросекреторні волокна виявлені в контакті з судинами. На третю добу клітини епендими більш набряклі, злучені в порожнину III шлуночка, НСР невелика кількість (0,5 ум. од.). Відзначаються нейросекреторні волокна з ГПГ в контакті з вистилкою III шлуночка, що свідчить про виштовх НСР у ліквор. НКС збільшує НСР у розширеннях (2 ум. од.). Виявляються аксочасальні нейросекреторні контакти, що свідчить про виведення НСР у кров.

На десяту добу після введення АТЦС кількість НСР збільшується (1,5 ум. од.), відзначаються нейросекреторні волокна в контакті з капілярами (див. рисунок В). Через три тижні збільшується кількість НСР у великих розширеннях (2 ум. од.). Після введення НКС вміст НСР на 10 та 21-у доби однаковий (1,5 ум. од.). Відзначаються аксоаденарні нейросекреторні контакти.

Через півтора місяці після закінчення введення АТЦС вміст НСР більший, ніж у інтактних тварин, визначаються волокна з ГПГ, біля глибоких петель аденогіпофіза.

Отже, після введення АТЦС та НКС відзначаються фазні зміни у вмісті НСР. Наявність контактів з епендимною III шлуночка та з капілярами посередньо вказує на активний вихід нейрогормонів. Відмінність у дії сироваток полягає у різному вмісті НСР залежно від доби дослідження: після введення АТЦС здійснюється поступове накопичення НСР, а після НКС — зменшення.

Задня частка гіпофіза. Через годину після псевдодослідження вміст НСР зменшується з 4 до 2,5 ум. од. за рахунок гігантських та великих розширень. Пітуїцити великі, краще визначаються їх кордони (табл. 3). На третю добу після п'ятиразового введення АТЦС вміст НСР зменшується, ядра пітуїцитів в окремих клітинах деформовані і мають бобовидну форму. На 10 та 21 доби відзначаються коливання у вмісті НСР. Діаметр тіл пітуїцитів та ядер проявляє тенденцію до нормалізації. Через півтора місяці вміст НСР у розширеннях менший, ніж у інтактних

Таблиця 3
Показники, що характеризують стан задньої частки гіпофіза після дії великих доз АТЦС та НКС

Час дослідження	Розподіл розширень, в %				Вміст НСР (в ум. од.)	Діаметр пітуйцитів (в мкм)	
	дрібні 0,45—4,65 мкм	середні 4,8—9,45 мкм	великі 9,6—14,2 мкм	гігантські 14,3—18,9 мкм		тіл	ядер
Інтактні тварини	35,5	48,8	11,4	4,3	4	6,11	3,00
Через 1 год після псевдо-дослідження	41	49	9	1	2,5	7,55	3,06
Після 5 ін'єкцій АТЦС							
Через 3 доби	48,3	43,7	5,8	2,2	2	5,61	1,80
10 діб	36,3	55,2	7,0	1,5	3,5	5,89	2,06
21 добу	38,6	48,8	10,9	1,7	2,5	6,23	1,92
5 діб	35,2	52,4	8,3	4,1	3	6,00	2,48
Після 5 ін'єкцій НКС							
Через 3 доби	24	64	9	3	2	8,1	2,9
10 діб	30	59	9	2	1,5	7,2	2,9
21 добу	31	62	5	2	1,5	6,15	2,5

тварин. Введення НКС викликає зменшення НСР у розширеннях. Розміри тіл клітин більші, ніж у контролі та після введення АТЦС.

Отже, зміни в задній частці гіпофіза носять фазний характер і більш виражені в ранні доби після введення АТЦС. Відзначається також нерівномірність функціонування різних ділянок гіпофіза. В цілому, гіпофіз функціонує більш активно, ніж у інтактних тварин.

Одержані дані дозволяють зробити висновок про те, що при гіпофункції статевих залоз, викликаній введенням інгібуючих доз АТЦС, відзначається активація ГГНС; однонаправленість змін в СОЯ та ПВЯ, проте ступінь виразності цих змін різний. Отже, на нестачу статевих гормонів гіпоталамус реагує комплексно, як єдина система, що приводить до підвищення його функціональної активності та виштовху відповідних реалізуючих факторів, які стимулюють виділення з аденогіпофіза тропних гормонів. Ця думка підтверджується нашими ранніми дослідженнями [16], в яких показано підвищення вмісту гонадотропінів у гіпофізах щурів після дії великих доз АТЦС.

Підвищення активності ГГНС після дії великих доз АТЦС може бути викликане кількома факторами: по-перше, дією сироватки, як надзвичайним подразником, по-друге, дією на систему неспецифічних анти-тіл, що містяться в цільній сироватці, по-третє, реакцією ГГНС на стан функціональної кастрації, що викликається в сім'яниках органною сироваткою.

Висновки

1. Антитестикулярна цитотоксична сироватка, яка інгібує у великих дозах функцію статевих залоз, викликає гіперактивацію ГГНС. Зміни в системі носять фазний характер.

2. Зміни в СОЯ боку ПВЯ більш ви-

3. Великі дози АТЦС впливають на стану функціонал-

органних та міжс-

4. Результати

АТЦС розширюю-

цитосироваток.

1. Алешин Б. В. Гис. 1971. 440 с.
2. Войткевич А. А., секретин. «Медиц.
3. Гращенков Н. И. 1964. 365 с.
4. Журавлева Т. Б., Байдаченко Т. М. ука», 1976. 199 с.
5. Зеленская Т. М. Е. вороток на функ-
6. Зеленська Т. М. І. помоого інгібуюч.
7. Иванова Г. В. Ги. рушення баланса.
8. Кассиль Г. Н. Ге. дования, клиника.
9. Макаренко А. Ф. зиология и пато. 366 с.
10. Новиков Б. П., І. фин половой же. 1965, с. 347—349.
11. Ойвин И. А. Ста. ний.— Патол. физ.
12. Пирузян Л. А. и. ские мембраны. М.
13. Поленов А. Л. Г. Л., 1968, 158 с.
14. Сааков Б. А., Ба. пия нейросекретор.
15. Спасокукоцкий антиоваріальної зі.— Фізіол. журн.
16. Спасокукоцкий і. ції гіпофіза у м. тестикулярної ци. с. 24—27.
17. Хамидов Д. Х., . воздействия на.
18. Ясинский В. И. Е. на чувствительнос. цы, 1973. 18 с.
19. Сентаготай Я., Ф. lasz B.) Гипотал. Будапешт, 1965.

Відділ імуні-
та цитотоксичн-
Інституту фі-
ім. О. О. Богомольця

2. Зміни в СОЯ та ПВЯ після дії АТЦС однонаправлені. Реакція з боку ПВЯ більш виражена.

3. Великі дози АТЦС можуть бути використані для моделювання стану функціональної кастрації, на фоні якого можливе вивчення між-органних та міжсистемних взаємовідношень.

4. Результати досліджень реакції ГГНС на введення великих доз АТЦС розширюють наші уявлення про специфічність та механізм дії цитосироваток.

Література

1. Алешин Б. В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. М., «Медицина», 1971. 440 с.
2. Войткевич А. А., Дедов И. И. Ультраструктурные основы гипоталамической нейросекреции. «Медицина», 1972. 239 с.
3. Гращенков Н. И. Гипоталамус. Его роль в физиологии и патологии. Изд. Наука, М., 1964. 365 с.
4. Журавлева Т. Б., Прочуханов Р. А., Иванова Г. В., Ковальский Г. Б., Ростовцева-Байдаченко Т. М. Функциональная морфология нейроэндокринной системы. Л., «Наука», 1976. 199 с.
5. Зеленская Т. М. Влияние антиовариальной и антитестикулярной цитотоксических сывороток на функциональное состояние и морфологические структуры яичников и семенников крыс в возрастном аспекте. Автореф. канд. дис., К., 1967. 20 с.
6. Зеленська Т. М. Моделювання імунопатологічного процесу в сім'яниках шурів з допомогою інгібуючих доз антитестикулярної цитотоксичної сироватки. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1976, 22, № 5, с. 622—629.
7. Иванова Г. В. Гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система (ГГНС) при нарушении баланса половых гормонов. Автор. докт. дис., Л., 1971. 21 с.
8. Кассиль Г. Н. Гемато-энцефалический барьер. Анатомия, физиология, методы исследования, клиника. М., 1973. 120 с.
9. Макаrenchенко А. Ф., Свечникова Н. В., Саенко-Любарская В. Ф., Динабург А. Д. Физиология и патология переходного периода женщины. К., «Наук. думка», 1967. 366 с.
10. Новиков Б. П., Птица А. Н. Гипоталамический контроль компенсаторной гипертрофии половой железы. — Физиология и патология эндокринной системы. Харьков, 1965, с. 347—349.
11. Ойвин И. А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований. — Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1960, № 4, с. 76—85.
12. Пирузян Л. А. и др. Действие физиологически активных соединений на биологические мембраны. М., «Наука», 1974. 363 с.
13. Поленов А. Л. Гипоталамическая нейросекреция. Изд. Наука, Ленинградское отд., Л., 1968. 158 с.
14. Сааков Б. А., Бардахьян Э. А., Гульянц Э. С., Наумов Н. Н. Электронная микроскопия нейросекреторной системы. Изд. «Медицина», 1972. 192 с.
15. Спасокукоцкий Ю. О. Функциональні зміни організму під впливом застосування антиоваріальної та антитестикулярної цитотоксичних сироваток у віковому розрізі. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1964, 10, № 6, с. 710—718.
16. Спасокукоцкий Ю. О., Зеленська Т. М., Ницименко О. В. Зміни гонадотропної функції гіпофіза у молодих і старих шурів-самців в умовах введення різних доз антитестикулярної цитотоксичної сироватки. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1970, 16, № 1, с. 24—27.
17. Хамидов Д. Х., Зуфаров К. А. Нейро-эндокринная система при экспериментальных воздействиях на организм. Изд. ФАН УзССР, Ташкент, 1971. 330 с.
18. Ясинский В. И. Влияние супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса на чувствительность семенников к гонадотропным гормонам. Автор. дисс., Черновцы, 1973. 18 с.
19. Сентаготаи Я., Флерко Б., Меш Б., Халас Б. (Szentagothai J., Flerco B., Mess B., Halasz B.) Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза. Изд-во АН Венгрии, Будапешт, 1965. 353 с.

Відділ імунології
та цитотоксичних сироваток
Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ

Надійшла до редакції
7.VI 1977 р.