

19. *Matsumura M., Yamanoi A., Yamamoto S., Saito S.* Neuroendocrinology, v. 36, №6, p. 443—448, 1983.
20. *Vijayan E., Samson W. K., Suid S. I., McCann S. M.* Endocrinology, v. 104, p. 53-57, 1979.
21. *Ahren B.* Peptides, v. 6, №4, p. 585—590, 1985.
22. *Pontiroli A. E., Scarpignato C.* Horm. Res., v. 23, №2, p. 129—136, 1985.
23. *Ашмарин И. П., Обухова М. Ф.* Журн. высш. нервн. деят.-сти, т. 35, № 2, с. 211—221, 1985.
24. *Micevych P. E., Yaksh T. L., Go V. W., Finkelstein J. A.* Brain Res., v. 337, №2, p. 382—385, 1985.
25. *Summy-Long J. Y., Miller D. S., Rosella-Dampman L. M., Hartman R. D., Emmert S. E.* Brain Res., v. 309, №2, p. 362—366, 1984.

Поступила 9. IX 1986

Поступила 9. IX 1986

ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ НЕКОТОРЫХ ПЕПТИДНЫХ НЕЙРОГОРМОНОВ В ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОМ КОМПЛЕКСЕ ПОЗВОНОЧНЫХ

ПОЛЕНОВ А. Л., БЕЛЕНЬКИЙ М. А., ДАНИЛОВА О. А.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова АН СССР,
Ленинград

На основании собственных и литературных данных представлена картина распределения в гипоталамо-гипофизарном комплексе разных позвоночных структур, продуцирующих кортиколиберин, вазопрессин и окситоцин. Описана общая тенденция развития этих систем в ходе онтогенеза и обсуждено значение перечисленных нейрогормонов для регуляции адаптивных реакций позвоночных животных.

В настоящем сообщении рассмотрены результаты собственных исследований и литературные данные, касающиеся нейропептидов, действующих в организме дистантно, как нейрогормоны (НГ), то есть через кровь, тканевую и спинномозговую жидкости. У позвоночных животных различно уровни организации показана локализация в гипоталамо-гипофизарном комплексе структур, продуцирующих кортиколиберин (КЛ), вазопрессин (ВП), окситоцин (ОТ) и их гомологи, таким образом те НГ, которые прежде всего вовлечены в поддержание гомеостаза и обеспечение защитно-приспособительных реакций организма. Представлены данные о становлении указанных структур в раннем онтогенезе млекопитающих, в частности белой крысы.

Данные о распределении нейросекреторных клеток (НСК) различной зрелости и особенно терминальных отделов их аксонов и дендритов, формирующих различные типы нейросекреторных контактов, вносят оп-

ределенный вклад в решение вопроса об их функциональном значении и о путях действия продуцируемых ими НГ.

Структуры, продуцирующие неонапептидные нейрогормоны. Уже первые гистохимические исследования убедительно показали, что неонапептидные НГ локализуются почти исключительно в «классических» гоморнолоположительных нейросекреторных формациях. У всех Апаптіа НСК, вырабатывающие неонапептидные НГ, находятся в преоптическом ядре гипоталамуса, причем преимущественно в его дорсальной крупноклеточной части. Многие из этих клеток располагаются в непосредственной близости от эпидимной выстилки III желудочка, а их дендриты контактируют с его полостью. Такие контакты особенно хорошо видны, например, у осетровых рыб, подвергнутых гипофизэктомии [1]. НСК преоптического ядра у большинства Апаптіа продуцируют вазотоцин (ВТ) и мезотоцин (МТ), причем убедительно показано, что эти НГ синтезируются в разных НСК [2, 3]. У костистых рыб вместо МТ-ергических клеток обнаружены НСК, содержащие изотоцин [2]. У круглоротых и ганондных рыб, в частности у осетровых, в преоптическом ядре четко идентифицированы лишь ВТ-ергические НСК, хотя по данным биологического тестирования [4] и по предварительным результатам иммуоцитохимических исследований [5] у последней группы рыб наряду с ВТ выявляется и ОТ-подобный НГ. У большинства низших позвоночных в преоптическом ядре нет какой-либо определенной зональности в распределении ВТ- и МТ-ергических элементов.

У рептилий и птиц НСК, продуцирующие ВТ и МТ, находятся в двух нейросекреторных формациях—супраоптическом и паравентрикулярном ядрах. У млекопитающих, НСК которых образуют ВП и ОТ, добавляется еще и постоптическое ядро. Кроме того, в гипоталамусе птиц и млекопитающих находятся дополнительные группы НСК, вырабатывающие неонапептиды [6]. В супраоптическом ядре млекопитающих ВП-ергические НСК локализованы преимущественно в медиобазальной части, а дорсолатерально их окружают ОТ-ергические НСК. В паравентрикулярном ядре ВП-ергические НСК представлены крупно- и мелкоклеточными элементами. Они занимают крупноклеточную часть ядра, а также медиальную, дорсальную и среднюю части мелкоклеточной зоны. ОТ-ергические НСК локализованы в ростродорсальном участке крупноклеточной части паравентрикулярного ядра [7]. У крыс ВП-ергические клетки выявлены и в дорсомедиальной части супрахиазматического ядра, однако эти клетки не имеют связи с нейрогемальной зоной нейрогипофиза, и, по-видимому, образуют только экстрагипоталамические проекции [8].

Многочисленные аксоны НСК, продуцирующих неонапептиды, направляются в передний (срединное возвышение) и в задний нейрогипофиз (задняя доля). Так, у изученных нами осетровых рыб терминали ВТ-ергических НСК занимают обширную зону вблизи оболочки мозга, где контактируют с капиллярами первичного портального сплетения [5]. Значительное количество ВТ-ергических структур выявляется в контакте с капиллярами портальной системы гипофиза и у представителей других клас-

сов позвоночных [3]. У млекопитающих ВП-содержащие волокна, оканчивающиеся в переднем нейрогипофизе, принадлежат НСК мелкоклеточной части паравентрикулярного ядра и клеткам переднекомиссуральной группы [9, 10]. Проекций из супраоптического ядра там не выявлено.

Как показали электронномикроскопические иммуногистохимические исследования, нейросекреторные гранулы, содержащие ВП или ВТ в терминалах, локализованных в переднем нейрогипофизе, значительно меньше по размерам таковых, наблюдаемых в заднем нейрогипофизе [3, 11]. Эти данные свидетельствуют о том, что ВП (ВТ), выделяющийся в портальную циркуляцию в переднем нейрогипофизе и в систему общей циркуляции в заднем нейрогипофизе, продуцируется в разных НСК. Об этом же свидетельствуют и наши данные о различиях в реакции НСК переднекомиссуральной группы, паравентрикулярного ядра и супраоптического ядра у крыс, подвергнутых истинной адреналэктоми или только ложной [12].

Число ОТ-содержащих структур в переднем нейрогипофизе довольно ограничено. Так, у осетровых рыб лишь незначительное количество ОТ-иммунореактивных структур находится в переднем нейрогипофизе, причем их локализация в целом сходна с таковой ВТ-ергических элементов [5].

ВП (ВТ)- и ОТ (МТ)-ергические волокна и терминалы составляют основную массу структур заднего нейрогипофиза. Здесь терминалы НСК разной эргичности контактируют преимущественно с капиллярами системы общей циркуляции. У осетровых рыб часть терминалей контактирует с полостью гипофизарных бухт III желудка [5]. У всех позвоночных, кроме птиц, ВП (ВТ)-ергические волокна образуют либо опосредованные соединительной тканью, либо прямые контакты с железистыми клетками промежуточной доли гипофиза [3]. У млекопитающих (крыса) ВП-ергические волокна, принадлежащие в основном НСК супраоптического ядра и крупноклеточной части паравентрикулярного ядра, более или менее равномерно заполняют весь задний нейрогипофиз. ОТ-содержащие волокна располагаются преимущественно по периферии заднего нейрогипофиза.

Кортиколиберинергические структуры. Сопоставление препаратов, обработанных для иммуноцитохимического выявления КЛ и окрашенных по Гомори-Габу паральдегид-фуксином, позволило заключить, что этот НГ и гомориположительный нейросекреторный материал продуцируются разными НСК. У костистых рыб [13] и амфибий [14] КЛ-ергические НСК находятся в мелкоклеточной части преоптического ядра. Напротив, у осетровых рыб основная масса таких НСК сосредоточена в туберальном ядре, и лишь отдельные слабоокрашенные НСК выявляются в преоптическом ядре. У осетровых рыб эти НСК образуют многочисленные дендровентрикулярные контакты [15]. У млекопитающих (крыса) КЛ-ергические НСК сосредоточены в дорсомедиальной части паравентрикулярного ядра [16, 17]. Аксоны КЛ-ергических НСК направляются в основном в наружную зону срединного возвышения, где образуют контакты с капиллярами первичного портального сплетения, преимущественно в его ро-

стральном и медиальном отделах, реже в его каудальной части. Лишь небольшое число КЛ-содержащих волокон проникает в задний нейроглиофиз [18]. Например, у осетровых рыб такие волокна оканчиваются в контакте с соединительнотканной оболочкой, разделяющей задний нейроглиофиз и промежуточную долю, а также на синусоидных капиллярах системы общей циркуляции [15]. У млекопитающих КЛ-содержащие волокна видны лишь в проксимальном отделе заднего нейроглиофиза, однако никто не наблюдал их проникновения в промежуточную или переднюю доли глиофиза.

Представленная нами картина распределения пептидных НГ в гипоталамо-глиофизарном комплексе предполагает их выработку в разных НСК. Однако в последнее время появляется все больше сведений о наличии в одной НСК разных пептидов. В частности, описана колокализация ВП и КЛ в дорсомедиальной части паравентрикулярного ядра адреналэктомированных крыс. Есть указания на колокализацию ОТ и КЛ в НСК переднекомиссуральной группы [19, 20], что, однако, не подтвердилось нашими экспериментами, поскольку ни в норме, ни после адреналэктомии или введения колхицина нам не удалось обнаружить КЛ-иммунореактивных НСК в переднекомиссуральной группе.

В ходе эмбриогенеза иммуногистохимическим методом удается выявить ВП в перикарионах НСК супраоптического и паравентрикулярного ядер у 16-суточных плодов крыс [21]. В отличие от супраоптического и паравентрикулярного ядер, где уже у 10-суточных крыс имеется много иммунореактивных ВП и ОТ, в переднекомиссуральной группе у крыс этого возраста выявляются лишь отдельные клетки подобной эргичности. По прошествии 2-х недель их количество заметно возрастает, увеличивается интенсивность реакции на ВП и, особенно, на ОТ. Размеры ВП- и ОТ-синтезирующих НСК в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах достигают дефинитивной величины к концу 1-го месяца жизни. ВП-ергические НСК супраоптического ядра и крупноклеточной части паравентрикулярного ядра меньше ОТ-ергических НСК как в этих центрах, так и в самой переднекомиссуральной группе.

КЛ иммуногистохимически впервые удалось выявить в ходе эмбриогенеза у 18-суточных плодов крыс [22]. Его количество увеличивается вплоть до родов, но непосредственно после рождения он перестает выявляться: первые его следы вновь начинают появляться только спустя 12 ч [22].

Анализ представленных в этом сообщении данных в функциональном аспекте позволяет прийти к следующим заключениям.

1. Обнаружение у низших позвоночных (например, у осетровых рыб) контактов терминалей дендритов и аксонов ВП-, ОТ- и КЛ-ергических НСК с полостью III желудочка указывает на то, что их пептидные НГ могут поступать в области вентрикулярных контактов и в спинномозговую жидкость, оказывая таким путем нейротропный эффект на ЦНС.

2. Наличие контактов терминалей аксонов преимущественно КЛ- и ВП-ергических НСК с капиллярами первичного портального сплетения в

переднем нейрогипофизе допускает влияние НГ через портальный кровоток на функцию железистых клеток передней доли гипофиза, в первую очередь, на кортикотропоциты. Убедительно показано, что у млекопитающих ВП потенцирует действие КЛ, приводя к усилению выброса АКТГ в кровь [23].

3. Наличие терминалей аксонов ВТ-, ВП- и КЛ-ергических НСК на границе с промежуточной долей гипофиза, а ВП-ергических волокон в самой промежуточной доле допускает возможность влияния этих НГ на функцию ее железистых клеток. Так, у млекопитающих показано, что КЛ стимулирует выделение не только АКТГ, но и α -меланоцитостимулирующего гормона [23].

4. Наличие многочисленных контактов ВТ-, ВП- и ОТ (МТ)-ергических аксональных терминалей, а также части КЛ-ергических терминалей (у осетровых рыб) в заднем нейрогипофизе с капиллярами системы общего кровотока объясняет возможность поступления больших количеств пептидных нейрогормонов, а также какого-то количества КЛ в кровь. У млекопитающих установлено, что КЛ стимулирует секрецию норадреналина мозгового вещества надпочечников [24]. Возможно, именно таким путем в условиях стресса реализуется двойное пептид- и моноаминергическое влияние на функцию целого комплекса висцеральных органов, включая и периферические эндокринные железы-мишени.

IMMUNOGYTOCHEMICAL LOCALIZATION OF SOME PEPTIDE NEUROHORMONES IN HYPOTHALAMO-HYPOPHYSEAL COMPLEX OF VERTEBRATA

POLENOV A. I., BELENKY M. A., DANILOVA O. A.

I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry USSR Acad. Sci. Leningrad

On the basis of personal and literature data, a pattern of distribution of structures, producing corticoliberin, vasopressin and oxytocin inside the hypothalamo-hypophyseal complex of vertebrata is presented. A common trend in the development of these systems in ontogenesis is described and importance of the above mentioned neurohormones in the regulation of the adaptation functions is discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Поленов А. А., Бельский М. А., Кулик В. В. Материалы Всесоюз. конф. «Экологическая физиология и биохимия рыб» (под ред. Ю. Б. Вирбитского), с. 417—418, Вильнюс, 1985.
2. Acher R. Neurosecretion and Neuroendocrine Activity (eds W. Bargmann et al.), p. 111—113, Berlin-Heidelberg, N Y., Springer, 1978.
3. Dierckx K. Int. Rev. Cytol., v. 62, p. 119—185, 1980.
4. Геллер Г. С., Заиди С. М. А., Поленов А. А., Гарлов П. Е.—В кн.: Тезисы отчетной сессии ЦНИОРХ, с. 40—42, Астрахань, 1972.

5. Гоосенс Н., Дисрикс К., Казаков В. К., Кузик В. В., Бельский М. А., Поленов А. Л.—В кн.: Структурная и функциональная организация нейроэндокринной системы (под ред. А. Л. Поленова), с. 30, Иваново, 1982.
6. Bleier R., Cohn P., Stiggelkov I. R.—In: Handbook of the Hypothalamus (eds. Morgan P. J., Panksepp J.), p. 137—220., N. Y., M. Dekker, 1979.
7. Hou-Yu A., Lamme A. T., Zimmerman E. A., Silverman A.-J. Neuroendocrinology, v. 44, p. 235—246, 1986.
8. Vandesande F., Dierickx K., De Mey J. Cell. Tiss. Res., v. 156, p. 377—380, 1975.
9. Swanson L. W., Kuypers H. G. J. M. J. Comp. Neurol., v. 194, p. 555—570, 1980.
10. Lechan R. M., Nestler J. L., Jacobson S. Brain Res., v. 245, p. 1—15, 1982.
11. Krisch B. Progr. Cyt:chem. Histochem., v. 13, part 2, p. 1—163, 1980.
12. Данилова О. А., Хрустик М., Черниговская Е. В. Журн. эволюц. биохимии и физиологии, т. 19, с. 571—578, 1983.
13. Olivereau M., Oliveiter F., Vandesande F., Verdonck W. Coll. Tiss. Res., v. 237, p. 379—382, 1984.
14. Fasolo A., Andreone C., Vandesandw F. Neurosci. Lett., v. 49, p. 135—142, 1984.
15. Belenky M. A., Kuzik V. V., Chernigovskaya E. V., Polenov A. L. Gen. Comp. Endocrinol., v. 60, p. 20—26, 1985.
16. Bloom F. E., Battenberg E. L. F., Rivier J., Vale W. Regulatory Peptides, v. 4, p. 43—48, 1982.
17. Vale W., Rivier C., Brown M. R. et al. Recent Progr. Hormone Res., v. 39, p. 245—270, 1983.
18. Kawata M., Hashimoto K., Takahara J., Sano Y. Cell. Tiss. Res., v. 230, p. 247—258, 1983.
19. Roth K. A., Weber E., Barchas J. D. Life Sci., v. 31, p. 1857—1860, 1982.
20. Savchenko P. E., Swanson L. W., Vale W. J. Neurosci., v. 4, p. 1118—1129, 1984.
21. Wolf G., Trautmann B. Endokrinology, B. 69, S. 222—226, 1977.
22. Bugnon C., Fellmann D., Gouget A., C. R. Acad. Sci., Sér 3, v. 294, p. 599—604, 1982.
23. Sakly M., Schmitt G., Koch B. Neuroendocrinol. Lett., v. 4, p. 289—294, 1982.
24. Brown M. R., Fisher L. A., Webb V., Vale W. Brain Res., v. 328, p. 355—357, 1985.

Поступила 9. IX 1986

УДК 577.112.389.6+612.82

БЕЛКИ, ПЕПТИДЫ И АУТОИММУННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МИЕЛИНА

ХАШИМ Дж. А.

Отделение хирургии и микробиологии Больничного центра Св. Луки: Колумбийский университет, Нью Йорк, США

Расеянный склероз и экспериментальный аллергический энцефаломиеелт (ЭАЭ) являются патологическими процессами, связанными с поражениями миеллина. Между этой болезнью у людей и ЭАЭ животных много общего, причем антигенные детерминанты ЭАЭ в последние 40 лет явились предметом многочисленных исследований и хорошо известны. В настоящее время причиной болезни считают основной белок миеллина (ОБМ), положительно заряженный полипептид, содержащий около 170 ами-