

На правах рукописи

БЕЛЕНЬКИЙ
Михаил Адольфович

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЦИТОМОРФОЛОГИЯ
НЕЙРОГИПОФИЗА И ЗАКОНОМЕРНОСТИ
ЕГО СТАНОВЛЕНИЯ В ФИЛОГЕНЕЗЕ
И ОНТОГЕНЕЗЕ ПОЗВОНОЧНЫХ**

03.00.17 — ЦИТОЛОГИЯ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Работа выполнена в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова АН СССР.

Официальные оппоненты:

заслуженный деятель науки, доктор биологических наук,
профессор Б. В. АЛЕШИН

доктор биол. наук, профессор В. П. БАБМИНДРА

доктор биологических наук, профессор В. П. МИХАЙЛОВ

Ведущее учреждение — Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова АН СССР.

Защита диссертации состоится *«13» ноября* 1981 г. в *«14»* часов на заседании специализированного совета Д.002.73.01 при Институте цитологии АН СССР по адресу: 194064, Ленинград, ул. Раевского, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института цитологии АН СССР.

Автореферат разослан *«9» октября* 1981 г.

Ученый секретарь
специализированного совета
доктор биол. наук

С. А. КРОЛЕНКО

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная (НС) система является важным эффекторным звеном центральной нервной системы, обеспечивающим регуляцию функций аденогипофиза и тем самым практически всех эндокринных желез, а также поддержание гомеостаза организма. В состав этой системы входят различные пептидергические и моноаминергические НС клетки. Их терминали локализируются в разных отделах нейрогипофиза (НГ), где происходит выделение нейрогормонов в кровоток. Таким образом, НГ представляет собой ту часть гипоталамо-гипофизарной НС системы, где происходит трансформация нервных импульсов в нейрогормональные "сигналы". Отсюда ясно, что изучение НГ может стать ключом для понимания структуры и функции гипоталамо-гипофизарной НС системы в целом.

В последние 10-15 лет предпринято много физиологических исследований для выяснения механизмов гипоталамического контроля функций аденогипофиза и всего комплекса эндокринных желез. Однако до сих пор эта проблема далека от разрешения. Это, в значительной мере, обусловлено недостаточностью наших знаний о структурных компонентах НГ, в частности, об особенностях их функционирования на клеточном и субклеточном уровнях, об их связях между собой и с железистыми клетками аденогипофиза.

Для решения этих вопросов нами были использованы эволюционный, экспериментальный и эколого-гистофизиологический подходы. Поскольку большинство обобщений по эволюционным преобразованиям в НГ базируется преимущественно на светооптических данных (Scharrer a. Scharrer, 1963; Wingstrand, 1966; Войткевич, 1967; Поленов, 1968), исследование становления ультраструктур НГ в филогенезе и раннем онтогенезе позвоночных приобретает самостоятельное теоретическое значение для эволюционной гистологии, цитологии и физиологии. Наконец, изучение ультраструктуры НГ в условиях экспериментальной патологии позволяет выявить особенности регенераторных процессов в НС элементах и изменения их взаимоотношений с другими компонентами НГ.

Для анализа функциональной цитоморфологии НГ наряду с экспериментальными воздействиями был использован эколого-гистофизиологический подход, позволяющий рассматривать изменения в

структурах, связанные с определенными, "критическими" периодами жизненного цикла животных, как результат эксперимента, поставленного самой природой (Гербильский, 1964).

Цель работы состояла в том, чтобы, базируясь на эволюционном подходе и используя возможности световой и электронной микроскопии, а также количественной электронномикроскопической радиоавтографии, изучить функциональную цитоморфологию структурных компонентов НГ, особенности их взаимоотношений между собой и с железистыми клетками аденогипофиза. Все это необходимо для более глубокого понимания участия структур НГ в реализации функций гипоталамо-гипофизарной НС системы.

Научная новизна. В работе показано, что пептидергические (тип А) и моноаминергические (тип В) волокна и их терминали являются основным структурным элементом разных частей НГ у представителей всех классов позвоночных. Впервые установлено, что в филогенезе и раннем онтогенезе происходит перераспределение доли пептид- и моноаминергических терминалей. Процент моноаминергических терминалей увеличивается в переднем НГ (П-НГ) (гомолог срединного возвышения) и уменьшается в заднем НГ (З-НГ) (гомолог нервной доли). В П-НГ моноаминергические терминали являются либо катехоламинергическими, либо серотонинергическими элементами (данные электронномикроскопической радиоавтографии).

Выявлено принципиальное сходство ультраструктуры НС терминалей разной эргичности; различия между ними касаются преимущественно размеров гранул. Для терминалей разных типов характерны сходные механизмы секреции нейрогормонов, а также разрушения секреторных гранул и органойдов. НС волокна и их терминали дегенерируют не только при повреждении, но и в результате гиперфункции гипоталамо-гипофизарной НС системы. С другой стороны, НС волокна способны к регенерации и к установлению полноценных в функциональном отношении контактов с сосудами, железистыми клетками и полостью III мозгового желудочка.

Показано, что в ходе эволюции прогрессивное развитие НГ обеспечивается за счет: а) увеличения количества НС терминалей и протяженности нейроваскулярной контактной зоны; б) создания оптимальных условий для транспорта нейрогормонов из терминалей в кровотоки; в) увеличения роли питуцитов как основного элемента нейроглии НГ и более тесных пространственных и функциональных

связей нейроглиальных клеток с НС волокнами и их терминалями.

При анализе становления НГ в раннем онтогенезе выявлены показатели рекапитуляции ряда анцестральных признаков (низкий процент моноаминергических терминалей, поверхностное расположение капилляров первичного порталного сплетения, отсутствие перикапиллярных каналов и т.д.).

Показано, что у животных разных уровней организации имеются структурно-функциональные основы для поступления как пептидных, так и моноаминовых нейрогормонов из НС терминалей к клеткам-мишеням, локализованным в разных частях аденогипофиза. Кроме того, выявлены корреляции между функциональной активностью пептид- и моноаминергических терминалей и функцией железистых клеток аденогипофиза, что в совокупности позволяет рассматривать двойной пептид- и моноаминергический контроль в качестве общего принципа гипоталамической регуляции функций аденогипофиза.

Научная и практическая значимость. Работа является первым систематическим исследованием закономерностей становления ультраструктур НГ в фило- и онтогенезе позвоночных. На основании изучения функциональной цитоморфологии НГ сделан важный вывод о принципиальном сходстве ультраструктуры и особенностей функционирования НС элементов у представителей всех изученных классов позвоночных. В работе также показаны основные пути прогрессивного усложнения НГ позвоночных, что имеет существенное значение для понимания закономерностей эволюции НС центров гипоталамуса и других формаций центральной нервной системы. Сделанные в работе выводы о том, что одной из причин дегенерации НС элементов может быть гиперфункция НС клеток в условиях чрезвычайного напряжения организма, и о способности НС волокон к полноценной в морфо-функциональном отношении регенерации без сомнения важны как для теоретической нейробиологии, так и для практической медицины. Положение о двойном пептид- и моноаминергическом контроле функций аденогипофиза, развиваемое в диссертации, является теоретической базой для дальнейшего углубленного изучения механизмов гипоталамической регуляции эндокринного аппарата и разнообразных вегетативных функций организма, что имеет прямое отношение к медицине, животноводству и рыбоводству. В равной степени это относится и к выдвигаемому в работе положению об усилении в ходе эволюции роли моноаминергических структур в регуляции функций

аденогипофиза.

Материалы диссертации уже в течение ряда лет используются в курсе сравнительной эндокринологии в Ленинградском государственном университете им. А.А.Жданова и Астраханском РыбВТУЗе и включены в подготавливаемые в настоящее время руководства по эволюционной физиологии и нейроэндокринологии.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на УП и УШ Всесоюзных конференциях по электронной микроскопии (Киев, 1969; Москва, 1971), Пленумах правления Всесоюзного общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Кишинев, 1971; Днепропетровск, 1972), I Всесоюзном съезде эндокринологов (Москва, 1972), V, VI и VII Всесоюзных совещаниях по эволюционной физиологии (Ленинград, 1969, 1972, 1978), УШ Всесоюзном съезде общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Ташкент, 1974), I Всесоюзном совещании по нейроэндокринологии (Ленинград, 1974), VII Международном симпозиуме по нейросекреции (Ленинград, 1976), Рабочем совещании по актуальным вопросам нейроэндокринологии (Пушино-на-Оке, 1979), заседаниях Ленинградского отделения ВНОАГЭ (неоднократно). Кроме того, были представлены материалы на УП конференцию Европейского общества сравнительных эндокринологов (Будапешт, 1973), III Всесоюзную конференцию "Экологическая физиология рыб" (Киев, 1976) и УШ Международный симпозиум по нейросекреции (Сиэтл, США, 1980).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 42 работы, из них 16 - за рубежом.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из двух томов. I том содержит введение и 6 глав, одна из которых посвящена обзору литературы. Текст диссертации изложен на 284 страницах. Общий объем I тома, включая 14 таблиц и указатель литературы (626 источников, из них 487 - работы иностранных авторов), составляет 361 страницу. II том содержит 230 рисунков и подписей к ним.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целями настоящей работы, объектами исследований были избраны представители разных классов позвоночных.

Круглоротые. Минога - *Lampetra fluviatilis* (L.). Материал от 35 особей обоего пола был зафиксирован в декабре-феврале либо в конце марта - начале апреля.

Хрящевые рыбы. Два вида черноморских скатов (12 особей) *Trigon pastinaca* и *Raja clavata*.

Костные рыбы

а) ганюидные рыбы. Осетр - *Acipenser güldenstädti* Brandt, севрига - *A. stellatus* Pallas, стерлядь - *A. ruthenus* (L.). 36 самцов и самок были пойманы в р. Волга. Для эколого-гистофизиологического анализа взяты самки осетра (8 рыб) перед нерестом, вскоре после него (через 2-7 дней) и спустя месяц и более после нереста.

б) костистые рыбы. Сазан - *Syrpinus carpio* (L.) и его культурная форма - карп (всего использовано 45 самок). Эколого-гистофизиологический анализ изменений в НГ в связи с нерестом был выполнен на самках сазана, взятых до нереста, во время вымета половых продуктов, непосредственно после нереста (через 2-7 дней), а также спустя длительные сроки после нереста. Материал фиксировали в мае-октябре.

Для уточнения локализации моноаминергических терминалей в НГ костистых рыб 3 карпам был введен ингибитор моноаминоксидазы - ниламид в дозе 300 мг/кг веса тела. Материал фиксировали через 2 часа.

Амфибии. Травяная лягушка - *Rana temporaria* (L.) (12 особей обоего пола). Для анализа формирования НГ в раннем онтогенезе электронномикроскопически изучены (по 5-7 особей на срок) эмбрионы (25-я стадия по Shumway, 1940), личинки и сеголетки лягушки (I, 4, 8, 13, 2I и 25-я стадии по Taylor a. Kollros, 1946).

Млекопитающие. Мыши линии CC57 White и крысы линии Вистар. Животные (самцы) подвергались следующим экспериментальным воздействиям:

а) Дегидратация. 75 мышей получали вместо питьевой воды 5% раствор хлористого натрия. НГ фиксировали на 3, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20, 32 и 45-е сутки опыта. Хроническая дегидратация у крыс (30 самцов) достигалась заменой питьевой воды 2,5% раствором хлористого натрия. Материал брали на 7, 14, 20 и 25-е сутки опыта.

б) Двусторонняя адреналэктомия. Материал от 10 мышей и 12 крыс фиксировали соответственно спустя 12 и 21 день после операции. Контроль: ложнопериоперированные и интактные животные.

в) Гипофизэктомия. Операция выполнена парафарингеальным способом. Для светооптического анализа материал от 45 животных фикс-

сировали на 2, 5, 7, 8, 10, 14, 30, 44, 60, 75 и 120-е сутки после операции. Часть оперированных животных спустя 2 мес. получала в течение 20 дней вместо питьевой воды 1% раствор хлористого натрия. В этой серии опытов материал фиксировали на 6-е сутки солевой нагрузки. Электронномикроскопически изучены 6 гипофизэктомированных крыс, содержащихся в "нормальных" физиологических условиях, и 3 гипофизэктомированные крысы, подвергнутые солевой нагрузке.

Методы исследования

а) Светооптическое исследование. Материал фиксировали в жидкости Буэна. Парафин-целлоидиновые срезы окрашивали паральдегид-фуксином по Гомори-Габу с докраской азан по Гейденгайну.

б) Электронномикроскопическое исследование. Материал фиксировали в охлажденном 5,0-6,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном или какодилатном буфере. При фиксации эмбрионов и личинок лягушки использован 3,5% раствор глутаральдегида. Постфиксацию проводили в 1% растворе четырехоксида осмия; контрастирование - в блоках водным либо спиртовым раствором уранил-ацетата. Материал заключали в Эпон-812 или Аралдит. Перед просмотром срезы контрастировали цитратом свинца (Reynolds, 1963).

При количественном анализе электронномикроскопических препаратов производили: а) идентификацию и определение процентного содержания разных типов НС терминалей; б) определение максимального размера элементарных гранул; в) определение концентрации гранул и митохондрий в терминалях; при этом площадь последних определяли планиметрически; г) анализ процентного содержания отдельных типов гранул в терминалях.

Количественные данные сравнивали статистически с использованием t -критерия достоверности по Стъуденту. Различия считались достоверными, если вероятность ошибки (p) была меньше, чем 0,01. Цифровой материал обработан на ЭВМ "Наири-3".

в) Количественный светооптический и электронномикроскопический радиоавтографический анализ распределения моноаминергических структур. Исследования выполнены на миногах, лягушках и крысах. Все животные за 2 часа до введения меченых моноаминов получили ниаламид (200 мг/кг веса тела, внутрибрюшинно). Миногам (по 4 особи в каждом варианте опыта) вводили внутрибрюшинно по 250 мккюри H^3 -дофамина либо H^3 -5-окситриптофана (Радиохимический

центр, Амершам, Англия). 4 лягушки получили по 250 мккюри H^3 -5-окситриптофана в спинной лимфатический мешок; другим четырем - H^3 -дофамин (30 мккюри) был введен с помощью микроканюли в III желудочек мозга. Крысам (16 животных) моноамины (110 мккюри H^3 -дофамина либо 120 мккюри H^3 -5-окситриптофана) вводили в боковой желудочек мозга через стереотаксически имплантированную микроканюлю. В случае внутримозгового введения моноамины были предварительно высушены в потоке инертного газа с помощью специально разработанной установки (Четверухин и Беленький, 1981). Трех крысам за 18 час. до инфузии меченого дофамина ввели внутривентрикулярно 5 мг/кг веса тела резерпина. Все контрольные животные получили соответствующее количество немеченых моноаминов. Весь материал фиксировали глутаральдегидом через час после введения моноаминов.

Светооптическая радиоавтография проведена на полутонких срезах материала, заключенного в Аралдит. Гисторадиоавтографы окрашивали толудиновым синим. Подсчет зерен серебра производили на микроскопе NU-2 с помощью разработанной нами полуавтоматической регистрирующей системы.

Электронномикроскопические радиоавтографы приготовлены по методу Barra et Droz (1970) с использованием эмульсии Ilford L-4 и проявления в растворе амидола. Для выявления мест включения метки применяли 50% вероятностные круги (Bachmann et al., 1968). Специфичность включения меченых моноаминов оценивали по методу Williams (1969) с использованием χ^2 -теста для выяснения значимости различий между случайным и экспериментально наблюдаемым распределением зерен серебра. С помощью метода Nadler (1971) проведена идентификация источников ядерного излучения для зерен серебра, накрывающих несколько цитологических структур.

г) Анализ локализации холинэстераз в НГ крысы выполнен по методу Karnovsky a. Roots (1964). 50-100 мкм срезы, предназначенные для инкубации, приготовлены с помощью приставки к ультратому ЛКВ-III (Беленький и Угрюмов, 1971).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

I. Структурные элементы нейрогипофиза позвоночных

Основными структурными компонентами разных частей НГ явля-

ются НС волокна, их терминали, а также нейроглиальные клетки (танициты и питуциты) и капилляры.

1.1. Нейросекреторные элементы. Исходя из размеров гранул, в П-НГ и З-НГ представителей всех классов позвоночных выделены два основных типа НС волокон и их терминалей: типы А и В. Волокна типа В содержат гранулы диаметром менее 100 нм. Электронно-микроскопические радиоавтографические исследования показали, что в НГ у миног, лягушек и крыс терминали типа В избирательно накапливают H^3 -дофамин либо H^3 -5-окситриптофан (Беленький и др., 1979б, в; Четверухин и др., 1979). Таким образом, терминали типа В являются либо катехоламинергическими, либо серотонинергическими и в совокупности могут быть отнесены к моноаминергическим структурам. Эти выводы хорошо согласуются с данными по локализации биогенных моноаминов в НГ позвоночных, полученными с помощью метода Фалька-Хилларпа (см. лит. Поленов и др., 1981).

Волокна А типов несомненно имеют пептидергическую природу. Как показали электронномикроскопические иммуноцитохимические исследования, эти волокна содержат различные пептидные нейрогормоны, в частности, вазопрессин, окситоцин и аденогипофизотропные нейрогормоны (см. лит. Dierickx, 1980; Krisch, 1980). Исходя из размеров гранул, в П-НГ и З-НГ позвоночных разных классов выделены две субпопуляции терминалей А типов: типы A_1 и A_2 , причем размеры гранул в терминалях этих типов, локализованных в З-НГ больше (соответственно 150-250 нм и 120-180 нм) по сравнению с таковыми в П-НГ (120-180 нм и 100-150 нм). По-видимому, каждый из подтипов гранул содержит определенный пептидный нейрогормон. Например, в З-НГ осетров выявлено отчетливое преобладание терминалей типа A_2 (Беленький и Гарлов, 1976). У этих же рыб в экстрактах З-НГ доминирует аргинин-вазотоцин, а окситоциноподобный нейропептид содержится лишь в небольшом количестве (Геллер и др., 1972; Acher, 1974). Исходя из этого, можно заключить, что у осетров аргинин-вазотоцин связан с терминалями типа A_2 .

В НГ представителей разных классов позвоночных обнаружены терминали, содержащие только синаптические пузырьки (тип С). По ультраструктурным признакам эти элементы напоминают терминали холинергических нейронов. Одним из косвенных показателей наличия таких элементов в НГ может служить обнаружение в нем ацетилхолинэстеразы. При электронномикроскопическом исследовании З-НГ

крыс, обработанного по методу Карновского-Рутса, выявлена лишь неспецифическая холинэстераза (Беленький и Угрюмов, 1971). В тех случаях, когда удавалось локализовать ацетилхолинэстеразу, продукт гистохимической реакции обычно не был связан с "активными" зонами терминалей, где концентрируются синаптические пузырьки (см. Whitaker a. La Bella, 1972). С другой стороны, многие терминали типа С включают H^3 -дофамин либо H^3 -5-окситриптофан и, следовательно, имеют моноаминергическую природу (Беленький и др., 1979б, в; Четверухин и др., 1979). Количество терминалей типа С заметно возрастает в условиях, когда происходит активация выделения нейrogормонов из пептид- или моноаминергических элементов (например, в 3-НГ мышей и крыс при солевой нагрузке, в II-НГ лягушек во время метаморфоза, в НГ самок осетра и сазана во время, либо вскоре после нереста и т.д.). Таким образом, можно заключить, что терминали типа С являются сборной группой, включающей как моноаминергические (катехоламин- и серотонинергические), так и пептидергические элементы, лишенные НС гранул (Беленький и др., 1973; Беленький, 1978).

В терминалях разных типов можно выделить несколько видов гранул, отличающихся разной плотностью центрального материала. Для НГ "интактных" животных более характерны элементарные гранулы, имеющие электронноплотный центр. Напротив, в условиях активации выделения нейrogормонов (например, в 3-НГ мышей и крыс при солевой нагрузке, в СВ лягушек во время метаморфоза и т.д.) возрастает доля гранул, характеризующихся мелкозернистым центральным содержимым либо вообще лишенная последнего (остаточные гранулы). По-видимому, эти картины отражают сопутствующие процессу выделения нейrogормонов изменения физико-химических свойств гранул, в частности, изменения характера связи нейrogормона с белком-носителем.

В 3-НГ у осетрообразных рыб в условиях резкой смены солёности среды наблюдается массовая трансформация элементарных гранул в зернистые и распадающиеся (Поленов и Гарлов, 1974). Сходные картины "зернистого распада" гранул обнаружены нами в НГ миног незадолго перед нерестом, однако такие изменения отсутствуют в 3-НГ млекопитающих даже в условиях резкой дегидратации. Вместе с тем, в этих условиях у мышей и крыс в крупных расширениях НС волокон - телах Герринга - появляются внутриклеточные скопления

мелкозернистого материала, сходного с содержащим НС гранул. По-видимому, все эти картины отражают различные этапы образования экстрагранулярного пула нейрого르몬ов. Наличие свободных нейрого르몬ов в нейроплазме терминалей было недавно вновь продемонстрировано с помощью методов иммуноцитохимии (см. Krisch, 1980).

Синаптические пузырьки (диаметр 40-60 нм) являются характерной структурой НС терминалей мелкого и среднего размеров (до 5 мкм). Проведенное исследование показало, что синаптических пузырьков обычно заметно больше в моноаминергических терминалях и вообще во всех терминалях, локализованных в П-НГ. Количество синаптических пузырьков возрастает при активации выделения нейрого르몬ов (например, в З-НГ мышей или крыс при солевой нагрузке, в П-НГ лягушек во время метаморфоза и т.д.), причем эти пузырьки обычно концентрируются вблизи плазмалеммы в так называемых "активных" зонах. Напротив, в "истощенных" лишенных гранул терминалях (например, у мышей и крыс при длительной солевой нагрузке) синаптические пузырьки распределены диффузно по нейроплазме. Эти факты свидетельствуют о связи синаптических пузырьков с процессами выделения нейрого르몬ов. В моноаминергических терминалях синаптические пузырьки наряду с гранулами являются носителями моноаминов (катехоламинов или серотонина), поскольку, по нашим данным, на электронномикроскопических радиоавтографах метка обычно локализуется над скоплениями таких пузырьков. По-видимому, с синаптическими пузырьками связан наиболее лабильный экстрагранулярный пул моноаминов. Не исключено, что и в пептидергических терминалях синаптические пузырьки содержат вещества, определяющие функциональный химизм этих НС элементов. В таких терминалях иногда наблюдаются картины отшнуровывания пузырьков типа синаптических от оболочки НС гранул. На общность природы синаптических пузырьков в нервных и НС терминалях, обладающих разным функциональным химизмом (эргичностью), по-видимому, указывают данные об интенсивной "импрегнации" синаптических пузырьков в холинергических, моноаминергических и пептидергических терминалях при использовании метода Шампи (см. Akert a. Sandri, 1968; Knowles et al., 1970 и др.). Таким образом, можно заключить, что синаптические пузырьки, возможно, имеющие различный генез (Holtzman a. Mercurio, 1980), являются в то же время универсальной структурой терминалей разной эргичности, обеспечивающей

аккумуляцию и транспорт медиаторов либо нейрогормонов.

В НС терминалях синаптические пузырьки часто концентрируются в "активных" зонах. Если учесть, что эти пузырьки могут содержать вещества, определяющие функциональный химизм (эргичность) соответствующих НС элементов, то можно заключить, что "активные" зоны терминалей являются одним из важных мест выделения нейрогормонов. С другой стороны, в НГ представителей разных классов позвоночных нередко наблюдаются картины экзоцитоза содержимого НС гранул. Эколого-гистофизиологические исследования, выполненные на самках осетров, показали, что частота встречаемости картин экзоцитоза прямо коррелирует с функциональным состоянием НС терминалей. Межклеточные скопления мелкозернистого материала, возникающие в результате экзоцитоза, встречаются наиболее часто у рыб вскоре после нереста (Беленький и Гарлов, 1976; Поленов и др., 1979), у которых по данным биологического тестирования резко уменьшается содержание октапептидов в З-НГ (Геллер и др., 1972). Таким образом, экзоцитоз является важным механизмом, обеспечивающим выделение больших количеств нейрогормональных продуктов из НС терминалей. Следует отметить, что экзоцитоз содержимого гранул более характерен для З-НГ позвоночных животных разных классов. По-видимому, это в значительной мере определяется особенностями функционирования каждого из отделов НГ. Так, в З-НГ происходит аккумуляция больших количеств нейрогормонов (вазопрессина, окситоцина и их гомологов), выделяющихся преимущественно в условиях чрезвычайного напряжения организма. Напротив, для П-НГ более характерна постоянная секреция небольших количеств пептидных и моноаминовых нейрогормонов, обеспечивающих регуляцию функций передней доли (ПД) гипофиза.

"Активные" зоны терминалей, а также признаки экзоцитоза содержимого гранул часто наблюдаются вне мест прямого контакта терминалей с базальной мембраной капилляров, например, в местах синаптоидных контактов пептид- и моноаминергических терминалей с телами и отростками глиальных клеток. Такие картины особенно часты в НГ у гипофизэктомированных крыс, у которых заметно снижено число прямых аксо-вазальных контактов по сравнению с таковым у интактных животных. Наконец, даже в НГ у млекопитающих, лишь определенная часть НС терминалей прямо контактирует с базальной мембраной капилляров. По-видимому, активная секреция

нейрогормонов происходит на всей поверхности НС терминалей. Далее нейрогормоны могут достигать стенки капилляров по межклеточным щелям (Беленький, 1974, 1978). К сходному выводу пришли *Krisch et al.* (1978), изучавшие ультраструктуру П-НГ крысы. Уже через несколько минут после внутривенного введения пероксидазы хрена этот маркер заполняет межклеточные щели в НГ (см. лит. *Stoeckart*, 1978). Этот факт подтверждает возможность быстрого распространения веществ по межклеточным щелям. Выделяющиеся в местах синаптоидных контактов пептидные и моноаминовые нейрогормоны могут, по-видимому, также оказывать влияние на функцию таницитов и питуцитов.

Эколого-гистофизиологические и экспериментальные исследования, выполненные на представителях разных классов позвоночных, показали, что повышение функциональной активности НС элементов всегда проявляется в уменьшении общего количества гранул в терминалях и доли элементарных гранул, а также в накоплении синаптических пузырьков с характерной их концентрацией в "активных" зонах. Выраженная активация выделения нейрогормонов, например, в условиях дегидратации животных, как правило, приводит к некоторой гипертрофии самих терминалей и к увеличению размеров и количества митохондрий, что несомненно свидетельствует об усилении метаболических процессов в терминалях. Однако, как и в случае интактных животных, в пептидергических терминалях митохондрий всегда больше, чем в моноаминергических структурах. В этой связи, следует обратить внимание на тот факт, что в моноаминергических, в частности, в катехоламинергических элементах в гранулах наряду с моноаминами и белком-носителем содержится определенное количество аденозинтрифосфата (*Winkler a. Hörtnagl*, 1973), энергия которого может высвобождаться в процессе секреции и использоваться для энергетического обеспечения самого процесса выделения моноаминовых нейрогормонов, а также, возможно, и их обратного захвата в терминали. В П-НГ у личинок лягушек перед метаморфозом существуют обратные отношения в концентрации митохондрий в пептид- и моноаминергических терминалях, причем отличия от соответствующих показателей у сеголеток и взрослых животных статистически достоверны (Беленький и др., 1973). Этот факт, видимо, следует трактовать как одно из проявлений морфофункциональной незрелости НС элементов.

У животных разных классов в некоторых пептид- и моноаминергических терминалях мелкого и среднего размеров и гораздо чаще в телах Герринга находятся различные полиморфные включения. Среди них можно выделить несколько групп, связанных переходными формами с митохондриями, НС гранулами и, возможно, нейротрубочками. Так, удалось проследить превращение некоторых митохондрий в двухконтурные вакуоли с умеренно осмиофильным содержимым. В других митохондриях наблюдается резкое уплотнение матрикса, деструкция крист и превращение митохондрий в лизосомоподобные тельца. В конечном счете и вакуоли, и лизосомоподобные тельца трансформируются в ламеллярные структуры. Часть митохондрий прямо превращается в ламеллярные тельца. Такой способ разрушения митохондрий является обычным для нервных клеток и клеток других тканей в условиях повреждения (см. Webster, 1962; Боголепов, 1965; Kapeller a. Mayor, 1969 и др.). По-видимому, в НС терминалях у животных с "интактным" НГ дегенерация митохондрий является начальным этапом постоянно протекающего процесса обновления органоидов, своего рода физиологической регенерацией на субклеточном уровне (Беленький, 1969, 1974). Это тем более вероятно потому, что количество гибнущих митохондрий увеличивается в НС терминалях в условиях гиперфункции гипоталамо-гипофизарной НС системы, например, у мышей и крыс, подвергнутых солевой нагрузке.

Наличие переходных форм между агрегатами НС гранул и ячеистыми и лизосомоподобными структурами, видимо, следует рассматривать как отражение процессов деградаци НС гранул. Процессы аутолиза НС гранул в значительной мере обусловлены накоплением в терминалях избыточного количества гранул либо необходимостью элиминировать "старые" НС гранулы. Количество полиморфных структур, связанных с разрушением гранул, особенно велико в терминалях, содержащих много гранул (например, в 3-НГ адреналэктомированных мышей и крыс), но их число довольно быстро уменьшается при активации выделения нейрогормонов (Угрюмов и Беленький, 1974а, б).

У животных разных классов прослежены переходные формы от различных полиморфных включений (ячеистых, лизосомоподобных тельц и т.д.), а также нейротрубочек к ламеллярным тельцам. Таким образом, последние являются универсальной и, по-видимому, наиболее экономичной формой аккумуляции не утилизируемых продуктов

в НС клетках. При этом следует подчеркнуть, что в терминалях пептидергических НС клеток, особенно в З-НГ животных разных классов, преобладают процессы деградации НС гранул; напротив, для моноаминергических элементов более характерны картины де-струкции органоидов. По-видимому, в дальнейшем различные поли-морфные структуры, включая и ламеллярные тельца, подвергаются аутолитическому разрушению, возможно, благодаря литическим фер-ментам, исходно находящимся в этих структурах в латентном со-стоянии. Уместно отметить, что в полиморфных структурах выявлена достаточно высокая активность кислой фосфатазы (Whitaker et al., 1970; Boudier et al., 1979). Кроме того, этот фермент связан с оболочкой НС гранул, находящихся в начальных отделах аксонов НС клеток (Osinchak, 1964).

Крупные расширения НС волокон - тела Герринга (диаметр 5-10 мкм и более) встречаются более часто в З-НГ животных раз-ных классов. Типы тел Герринга, условно выделенные в НГ мышей и крыс, отличаются друг от друга по количеству и составу гранул, числу митохондрий и полиморфных включений и в меньшей степени нейротрубочек. Общим для всех типов является отсутствие синапти-ческих пузырьков, что, видимо, указывает на существование иных по сравнению с обычными терминалями механизмов выделения нейро-гормонов. В качестве одного из возможных вариантов в телах Гер-ринга допускается макроапрокриновый тип секреции (Bodian, 1966; Поленов и Гарлов, 1971).

В телах Герринга при активации выделения нейрогормонов (на-пример, у крыс, подвергнутых солевой нагрузке) происходит посте-пенное уменьшение количества гранул, снижение доли элементарных гранул, образование агрегатов из остаточных гранул в виде "мо-нетных столбиков" и появление в нейроплазме скоплений мелкозер-нистого материала. В конечном счете может наступить полное опу-стошение тел Герринга; последние содержат лишь митохондрии и единичные нейротрубочки. В случае, если нет активного выделения нейрогормональных продуктов из тел Герринга (в нашем варианте опытов это наблюдается у интактных животных, а также у мышей и крыс, адаптирующихся к солевой нагрузке), доминирующими являют-ся процессы деградации гранул и/или дегенерации митохондрий (у дегидратированных животных). Это, в конечном счете, ведет к появ-лению тел Герринга, переполненных полиморфными структурами.

Стадии накопления НС гранул в телах Герринга как и в случае их опустошения, так и в случае переполнения полиморфными включениями, предшествует этап, когда нейроплазма тел Герринга заполнена анастомозирующими канальцами агранулярной эндоплазматической сети; последние, видимо, обеспечивают активный транспорт различных веществ (возможно и ферментов) из перикарионов НС клеток в тела Герринга.

Единичные тела Герринга, принадлежащие моноаминергическим НС клеткам (они содержат гранулы диаметром менее 100 нм), обнаружены в З-НГ крыс. В них обычно много полиморфных включений, возникающих при дегенерации митохондрий (Угримов и Беленький, 1975).

Дегенеративные изменения, возникающие при повреждении центральной нервной системы, в частности гипоталамо-гипофизарной НС системы, хорошо известны. В большинстве случаев они протекают по "темному" типу и проявляются в уплотнении нейроплазмы, агрегации синаптических пузырьков, появлении полиморфных включений и крупных ламеллярных телец. Проведенное исследование впервые показало, что такие изменения могут возникать в пептид- и моноаминергических элементах НГ у животных разных классов в условиях выраженной активации функции гипоталамо-гипофизарной НС системы (например, у миног незадолго до нереста; в З-НГ крыс, подвергнутых длительной солевой нагрузке; в НГ крыс спустя длительное время после гипофизэктомии и т.д.), причем выявлены переходные формы между так называемыми "темными" терминалями и крупными межклеточными скоплениями электронноплотного материала, синаптических пузырьков и фрагментов мембран. В некоторых случаях в этих местах появляются зерна гликогена и липидные капли. Последние, возможно, возникают при разрушении липопротеидных комплексов мембранных структур. Таким образом, дегенеративные процессы приводят к полной деструкции НС элементов, которые в дальнейшем фагоцитируются питуицитами.

Все приведенные в этом разделе факты свидетельствуют о принципиальном сходстве в строении и особенностях функционирования НС элементов различной эргичности у представителей разных классов позвоночных. Определенный "консерватизм" основных структурных элементов НГ - пептид- и моноаминергических терминалей - может быть обусловлен тем, что в ходе эволюции очень рано был

найден наиболее рациональный принцип их морфо-функциональной организации.

1.2. Нейроглиальные элементы. Проведенное исследование показало, что у круглоротых, а также у хрящевых и костных (кроме костистых) рыб нейроглиальные элементы НГ представлены почти исключительно таницитами. На их апикальной поверхности много микроворсинок, киноцилий и кавеоларных инвагинаций, а в цитоплазме перикарионов, базальных отростков и сосудистых ножек сосредоточено много митохондрий и пучков фибрилл. Эти ультраструктурные особенности позволяют заключить, что в НГ у круглоротых и рыб танициты выполняют не только трофическую (энергетическую) и опорную функции, но также вовлечены в активный обмен веществ между тканью НГ и спинномозговой жидкостью.

В дальнейшем у амфибий и большинства высших позвоночных на апикальной поверхности таницитов резко уменьшается количество микроворсинок и кавеоларных инвагинаций, что может указывать на снижение в филогенезе интенсивности трансцеллюлярного транспорта веществ. Этот процесс, по-видимому, направлен на захват и элиминацию из спинномозговой жидкости самых разнообразных веществ и прямо не связан с регуляцией функций ПД гипофиза. В цитоплазме таницитов не были обнаружены аденогипофизотропные нейрого르몬ы (Nozaki et al., 1979; Krisch, 1980), а разрушение таницитов III желудочка крысы не ведет к нарушению гонадотропной функции ПД гипофиза (Nozaki et al., 1980).

У животных разных классов танициты, локализованные в пределах каждого из отделов НГ, в целом имеют сходную ультраструктуру. Однако опыты с внутрижелудочковым введением H^3 -5-окситриптофана показали, что в П-НГ крысы этот препарат более интенсивно включается в танициты, локализованные в фокальных отделах (Четверухин и Беленький, 1981). Для этих же клеток характерно большое сродство к C^{14} -глицину и H^3 -эстрадиолу (Акмаев, 1979; Егорова, 1979). Все эти факты хорошо согласуются с представлением И.Г.Акмаева (1979) о существовании определенных функциональных различий у таницитов, имеющих разную локализацию в НГ. Такие различия, по нашему мнению, могут в значительной мере определяться характером взаимоотношений этих клеток с НС элементами и капиллярами, а также особенностями функционирования сопредельных НС элементов.

В ходе филогенеза в цитоплазме таницитов отчетливо уменьшается количество митохондрий и фибрилл. Это может быть обусловлено тем, что часть функций таницитов, особенно в Э-НГ, начинают выполнять свободные нейроглиальные клетки-питуициты. Единичные такие клетки обнаружены нами уже у круглоротых и хрящевых рыб (Поленов и Беленький, 1965; Поленов и др., 1974а). У круглоротых и всех рыб эти клетки обычно биполярные, а в их цитоплазме много фибрилл. У костистых рыб (сазан) отростки соседних питуицитов часто связаны десмосомами. Это, возможно, связано с высокой специализацией этой группы рыб и свидетельствует о близости питуицитов с эпендимными элементами НГ. Возможность выселения питуицитов из пласта эпендимных клеток показана нами при изучении формирования НГ в раннем онтогенезе лягушки.

У амфибий и, особенно, у млекопитающих питуициты мультиполярные, причем их отростки нередко окружают даже отдельные НС терминалы. Вблизи мест тесного соприкосновения НС элементов с цитоплазмой питуицитов в последней наблюдается концентрация митохондрий, гранулярной эндоплазматической сети, липидных включений; плазмалеммы контактирующих НС элементов и питуицитов нередко образуют кавеоларные инвагинации, причем все эти признаки становятся более отчетливыми в условиях активации функции гипоталамо-гипофизарной НС системы. Таким образом, совершенно очевидно, что в ходе филогенеза позвоночных питуициты берут на себя часть функций таницитов по обеспечению трофики НС элементов.

В ходе филогенеза и раннего онтогенеза (лягушка) уменьшается доля поверхности капилляров НГ, занятой сосудистыми ножками таницитов и реже питуицитов (Беленький, 1974, 1978). Сходные процессы происходят при реорганизации НГ у гипофизэктомированных крыс (Raisman, 1973; Поленов и др., 1974б). Эти изменения нейроваскулярных взаимоотношений, по-видимому, направлены на создание оптимальных условий для транспорта нейrogормональных продуктов из НС терминалей в сосудистое русло. Вместе с тем, даже у млекопитающих сосудистые ножки таницитов покрывают значительную часть поверхности капилляров первичного порталного сплетения, особенно в боковых отделах П-НГ. Таким образом, вполне допустимо предположение, что сосудистые ножки глиальных клеток могут влиять на скорость поступления пептидных и моноаминовых нейrogормонов из терминалей в капилляры соответствующего от-

дела НГ, хотя пока нет достаточных экспериментальных доказательств этой возможности.

1.3. Капилляры. У круглоротых (миног), хрящевых рыб (ска- ты) и филогенетически древних костных рыб (например, у осетро- образных рыб) капилляры НГ имеют широкое перикапиллярное прост- ранство, содержащее много коллагеновых волокон. Наружная базаль- ная мембрана этих сосудов гладкая и не образует дубликатур, ог- раничивающих перикапиллярные каналы. Вместо них у круглоротых имеются утолщения базальной мембраны, способствующие увеличению протяженности зоны нейроваскулярных контактов.

У всех перечисленных выше групп животных в эндотелии капил- ляргов НГ довольно мало фенестр. Количество последних резко уве- личивается у костистых рыб (сазан), а также у амфибий и млеко- питающих. У лягушек, мышей и крыс пиноцитозных пузырьков в эндо- телии обычно меньше, чем в капиллярах НГ у рыб. Обилие фенестр в эндотелии капилляров при относительно слабом развитии пиноци- тозных пузырьков позволяет считать, что именно через фенестры в кровоток поступает основная часть нейрогормонов, выделяющихся из НС терминалей (Беленький, 1974). Это заключение хорошо согла- суется с данными по проницаемости капилляров З-НГ крысы, полу- ченными при использовании в качестве маркеров ферритина и пе- роксидазы хрена (Угрюмов, 1978). Интересно отметить, что на ран- них этапах онтогенеза лягушки в эндотелии капилляров первичного порталного сплетения содержится много пиноцитозных пузырьков, а фенестры еще выражены слабо (Беленький и др., 1973).

В ходе филогенеза отчетливо уменьшается ширина перикапилляр- ного пространства и сильного развития достигают перикапиллярные каналы, дренирующие ткань разных отделов НГ (у представителей многих таксонов амфибий и высших позвоночных). Таким образом, в эволюции позвоночных достигаются оптимальные условия для транс- порта нейрогормональных продуктов из НС терминалей в кровоток.

2. Основные пути прогрессивного развития нейрогипофиза позвоночных

Среди ныне живущих позвоночных НГ впервые появляется у круглоротых, причем у миног он состоит из двух отделов - П-НГ и З-НГ, связанных соответственно с ПД и промежуточной долей (ПрД) гипофиза. Вместе с тем, такое деление НГ у круглоротых не

является полным, поскольку терминали, содержащие иммунореактивный люлиберин, обнаружены у миног в З-НГ (Crim et al., 1979).

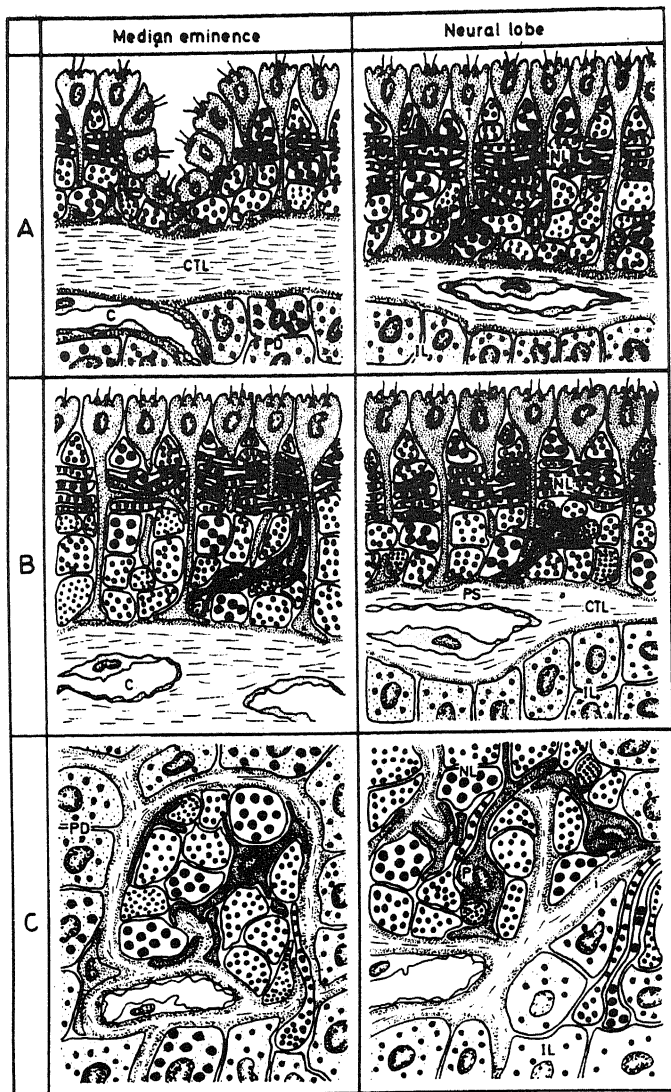
Передний нейрогипофиз организован наиболее просто у миног. Он представляет собой тонкую пластинку, в которой уже прослеживаются эпендимная (таницитарная), внутренняя и наружная зоны, характерные для П-НГ более высокоорганизованных классов позвоночных (рис.1). Пептид- и моноаминергические терминали у миног контактируют с лишенной сосудов прослойкой соединительной ткани, разделяющей мозг и аденогипофиз. У миног отсутствует порталная система гипофиза и связь П-НГ с ПД гипофиза может обеспечиваться лишь за счет диффузии нейрогормонов через прослойку соединительной ткани.

С появлением у хрящевых рыб порталной системы гипофиза дальнейшее прогрессивное развитие П-НГ выражается в увеличении количества НС терминалей и протяженности нейроваскулярной контактной зоны, причем у большинства рыб (кроме костистых), а также отчасти у рептилий и птиц последнее достигается, в основном, путем увеличения размеров органа (Беленький, 1974, 1978). Капилляры первичного порталного сплетения у этих животных лежат поверхностно, а выраженные перикапиллярные каналы отмечены лишь у птиц (Calas et Assenmacher, 1970).

У амфибий, особенно у бесхвостых, а также у всех млекопитающих протяженность нейроваскулярной контактной зоны возрастает, главным образом, за счет глубокого внедрения капиллярных петель и перикапиллярных каналов в наружную зону П-НГ (Поленов и Беленький, 1973; Беленький, 1974, 1978).

Результаты исследований, выполненных на сазане, а также данные литературы по другим костистым рыбам показывают, что для них характерна иная система интеграции нейро- и аденогипофиза, при которой порталная система в значительной мере редуцируется и замещается более прямым типом "иннервации". У сазана пептид- и моноаминергические терминали образуют преимущественно опосредованные соединительно-тканевыми септами аксо-аденарные контакты с железистыми клетками ПД гипофиза. Прямые синаптоидные контакты у этих рыб встречаются довольно редко (рис.1).

В НГ в ходе филогенеза обнаружено перераспределение доли пептид- и моноаминергических терминалей, причем в П-НГ отчетливо увеличивается доля последних. В П-НГ у миног моноаминергичес-



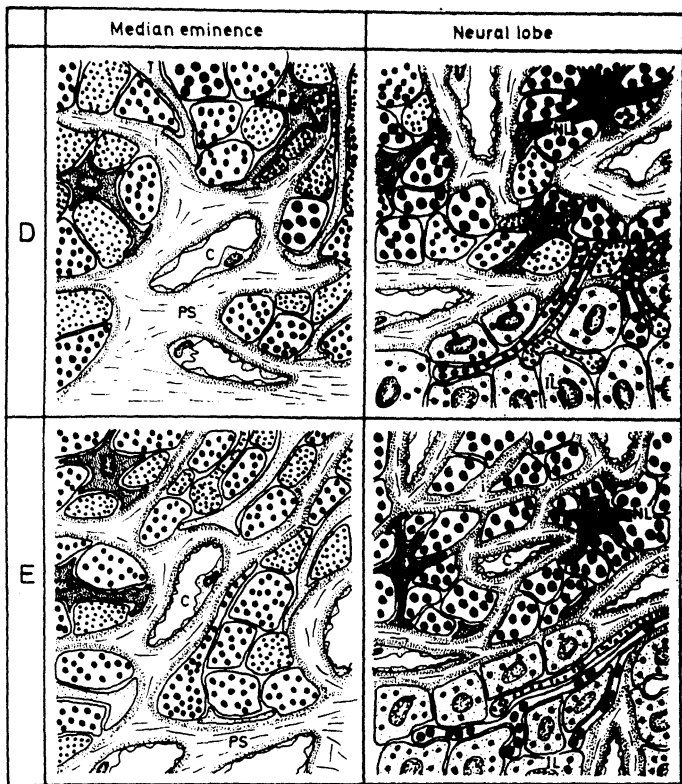


Рис. I. Схема ультраструктурных преобразований в НГ в филогенезе позвоночных. А - круглоротые; В - осетрообразные рыбы; С - костистые рыбы; Д - амфибии; Е - млекопитающие. Обозначения: С - капилляр; СТЛ - прослойка соединительной ткани; 1 - перикапиллярный канал; П - промежуточная доля гипофиза; НЛ - нервная доля; Р - питуицит; РД - передняя доля; ПС - перикапиллярное пространство; Т - таницит.

кие терминалы (тип В) составляют чуть больше 20% от общего числа НС терминалей (Беленький, 1977) и для этой области характерна лишь слабая флуоресценция моноаминов (Tsuneki et al., 1975; Беленький и др., 1979а). Процент терминалей типа В увеличивается у рыб, а у амфибий и млекопитающих (данные радиоавтографии) они составляют около половины от общего числа терминалей в П-НГ (рис.2).

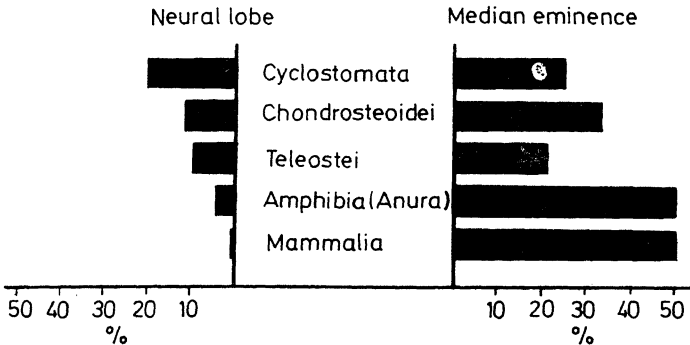


Рис.2. Процентное содержание моноаминергических терминалей в З-НГ (neural lobe) и П-НГ (median eminence) позвоночных.

* Данные по каудальной части П-НГ сазана.

Тенденция к увеличению доли моноаминергических структур характерна и для П-НГ костистых рыб. У сазана количество мелких терминалей типа В особенно велико в ростральном отделе П-НГ. Эти данные хорошо коррелируют с результатами, полученными с помощью метода Фалька-Хилларпа (Batten et al., 1979). Все эти факты свидетельствуют о возрастании в филогенезе участия моноаминергических структур в гипоталамическом контроле функций ПД гипофиза.

Серотонинергические терминалы не удалось выявить в П-НГ миноги с помощью электронномикроскопическое радиоавтографии (Беленький и др., 1979б), однако в гомологичной области у лягушек и крыс они составляют соответственно 12% и 16% от общего числа терминалей. Следовательно, в ходе филогенеза возрастает доля серотонинергических терминалей, связанных с капиллярами первичного портального сплетения. Изменяется также соотношение между разны-

ми типами (типы A_1 и A_2) пептидергических терминалей, причем у млекопитающих терминали типа A_1 в П-НГ единичны и описаны лишь в некоторых исследованиях (см. Zimmerman et al., 1975; и наши наблюдения).

Результаты настоящего исследования и данные литературы свидетельствуют о том, что у животных разных классов наблюдается определенная зональность в распределении НС терминалей отдельных типов в П-НГ. Например, у млекопитающих (мышей и крыс) терминали, содержащие люлиберин, сосредоточены в боковых отделах наружной зоны П-НГ (см. Sétáló et al., 1978). По нашим данным, в этой же области сосредоточена большая часть катехоламинергических и серотонинергических терминалей. Подобные примеры можно привести и для других классов позвоночных. Если принять во внимание более или менее разделный отток крови от разных отделов П-НГ, то можно с достаточной определенностью говорить о "топической локализации функций" в П-НГ позвоночных (Беленький и др., 1972; Holmes a. Vall, 1974).

В раннем онтогенезе у амфибий (лягушка) выявлены признаки рекапитуляции ряда анцестральных черт в строении П-НГ. В качестве примера, обратим внимание на данные о поверхностном расположении капилляров первичного порталного сплетения и слабом развитии перикапиллярных каналов, об отсутствии или фрагментированности внутренней периэндотелиальной базальной мембраны этих сосудов и, наконец, на данные о низком процентном содержании терминалей типа В у животных перед метаморфозом. В ходе метаморфоза наступает инверсия в процентном содержании пептид- и моноаминергических терминалей, однако даже у лягушек, завершивших метаморфоз, эти показатели отличаются от дефинитивных (Беленький и др., 1973). Поверхностное расположение капилляров (Löfgren, 1959) и слабая флуоресценция моноаминов (Нуурра, 1969) характерны также для развивающегося П-НГ млекопитающих. Все эти факты подтверждают справедливость приведенных выше соображений об основных путях прогрессивного развития П-НГ позвоночных.

Задний нейрогипофиз на ранних этапах филогенетического развития позвоночных имеет обычное трехслойное строение и по структурной организации сходен с П-НГ. У рыб, а также у рептилий и птиц сохраняется характерный для круглоротых принцип организации З-НГ с преимущественно палисадным расположением терминалей на

базальной мембране капилляров (рис.1). Увеличение зоны нейроваскулярных контактов обеспечивается за счет складчатости органа. Так, у осетрообразных рыб образуются трубчатые корни, проникающие в ткань ПрД; у сазана корни З-НГ не связаны с полостью желудка, однако и у него нейроваскулярные контакты сосредоточены в основном по периферии корней (Корниенко и Беленький, 1976).

У амфибий, в частности у всех бесхвостых, а также у млекопитающих формируется компактный З-НГ, пронизанный сетью капилляров и перикапиллярных каналов. По характеру распределения НС терминалей, капилляров и нейроглиальных элементов З-НГ все больше напоминает типичный эндокринный орган. Напротив, П-НГ у представителей всех классов позвоночных сохраняет свою простую трехслойную структуру, по-видимому, характерную для первичной нейроваскулярной контактной области дна Ш желудка (Беленький, 1974, 1978).

В ходе филогенеза в З-НГ уменьшается процент моноаминергических терминалей, причем у мышей и крыс в З-НГ обнаружены лишь единичные волокна такого типа (рис.2). Моноаминергические терминали у позвоночных всех классов концентрируются на границе с ПрД гипофиза либо проникают в последнюю (у ската, сазана, лягушки, мыши, крысы). В ходе филогенеза изменяется соотношение между разными подтипами пептидергических терминалей. Так, в З-НГ миноги доминируют терминали типа A_2 (Поленов и Беленький, 1973), напротив, у амфибий (лягушка), а также, по-видимому, рептилий и птиц в З-НГ преобладают терминали типа A_1 (Calas et al., 1969; Rodriguez et al., 1978). У мышей и крыс мы обнаружили там лишь терминали типа A_1 .

З-НГ опережает в своем развитии П-НГ не только в филогенезе, но также, по-видимому, и в раннем онтогенезе. Так, у личинок лягушки задолго до метаморфоза (4-я стадия развития) в З-НГ уже содержится много пептид- и моноаминергических терминалей, контактирующих с капиллярами системы общего кровотока, причем отдельные капилляры уже лежат в ткани З-НГ. По некоторым ультраструктурным признакам (степень фенестрированности эндотелия, выраженность базальных мембран и т.д.) эти сосуды развиваются быстрее, чем капилляры первичного порталного сплетения, локализованные в П-НГ.

Таким образом, в фило- и онтогенезе позвоночных прогрессивное развитие НГ ведет к структурным различиям и специализации функций его двух основных отделов. Опережающими темпами формиру-

ются основные функциональные элементы - НС волокна и их терминали. Основные эволюционные преобразования в НГ сводятся к перераспределению доли пептид- и моноаминергических терминалей, увеличению протяженности и усложнению нейроваскулярных контактов и развитию вспомогательных нейроглиальных элементов (Беленький, 1974, 1978).

3. Изменения в нейрогипофизе крыс после гипофизэктомии

Электронномикроскопическое исследование НГ крыс через 2 мес. после гипофизэктомии (к этому времени основные перестройки в НГ уже завершены) показало, что в наружной зоне П-НГ и по периферии инфундибулярного отдела НГ, реорганизующегося в новый нейрогемальный орган, так называемый "миниатюрный З-НГ", находятся многочисленные терминали волокон типа А₁, сходные с таковыми в З-НГ интактных животных. Следует напомнить, что у последних в П-НГ обнаруживаются почти исключительно терминали типа А₂ и В. Исходя из этого, можно заключить, что у гипофизэктомированных животных происходит регенерация и прорастание предварительно поврежденных пептидергических НС волокон типа А₁ и образование новых аксо-вазальных контактов. В каудальной части П-НГ терминалей этого типа больше, чем в ростральной (соответственно 7,5% и 1,8% от общего числа терминалей). Часть волокон типа А₁ образует контакты с капиллярами, расположенными в субэпендимной зоне П-НГ крысы. В "миниатюрном З-НГ" терминали типа А₁ становятся доминирующей структурой, причем они почти полностью вытесняют волокна и терминали типа А₂ и В. В этой связи, следует отметить, что у гипофизэктомированных животных мы обнаружили выраженные дегенеративные изменения НС клеток аркуатного ядра гипоталамуса (Богданович-Стошич и др., 1978).

Возможность установления новых аксо-вазальных контактов в П-НГ и "миниатюрном З-НГ" может быть обусловлена как специфическими свойствами самих НС волокон, так и особенностями нейроглиальных клеток-питуцитов. Действительно, пролиферация питуцитов в НГ у гипофизэктомированных животных была выражена заметно слабее, чем в местах формирования глиального рубца в центральной нервной системе.

Вновь образованные нейроваскулярные контакты являются функционирующими образованиями, поскольку у крыс, подвергнутых через

2 мес. после гипофизэктомии солевой нагрузке (1% раствор хлористого натрия), отмечено почти полное исчезновение НС материала из НГ (Поленов и др., 1974б; Беленький, 1977б). Сходные изменения обнаружены у гипофизэктомированных крыс при сухоядении и более жесткой солевой нагрузке (Stutinsky, 1957; Moll a. De Wied, 1962). Об этом же свидетельствуют и результаты нашего электронномикроскопического исследования, выявившего на 6-е сутки солевой нагрузки резкое уменьшение количества гранул в терминалах типа A_1 и накопление там синаптических пузырьков. Вновь образованные аксо-вазальные контакты волокон типа A_1 имеют, вместе с тем, примитивный характер: терминали, особенно локализованные в наружной зоне П-НГ, содержат мало, либо вообще лишены синаптических пузырьков и на значительном протяжении отделены от базальной мембраны капилляров тонкими глиальными муфтами, образованными в основном отростками питуцитов. Последние обычно окружают и тела Герринга, образующиеся как в наружной зоне П-НГ (чаще в боковых отделах), так и в "миниатюрном З-НГ". Таким образом, в условиях экспериментальной патологии устанавливаются филогенетически более древние морфо-функциональные взаимоотношения, что хорошо согласуется с представлением Л.А.Орбели (1958) о включении в условиях патологии ряда древних регуляторных механизмов.

После гипофизэктомии в наиболее каудальный отдел инфундибулярной бухты III желудочка вырастает большое число волокон типа A_1 , A_2 и В. Их терминали содержат помимо гранул много синаптических пузырьков; в некоторых терминалях видны многочисленные долиморфные включения, в частности, ламеллярные тельца. Выделяющиеся из этих терминалей пептидные и моноаминовые нейрого르몬ы, возможно, могут оказывать регулирующее влияние на функцию центральной нервной системы.

Наконец, еще один факт, который заслуживает внимания, - это выраженное прорастание НС волокон в туберальный отдел аденогипофиза. Здесь наблюдаются как единичные прямые, так и многочисленные опосредованные лишь базальной мембраной контакты пептид- и моноаминергических терминалей с железистыми клетками. В таких терминалях много синаптических пузырьков. Эти данные позволяют допустить участие пептид- и моноаминергических структур гипоталамуса в регуляции функциональной активности железистых клеток туберального отдела аденогипофиза.

4. Морфо-функциональные основы гипоталамического контроля функций аденогипофиза

В разделе 2 мы уже обращали внимание на то обстоятельство, что у представителей всех изученных классов позвоночных пептид- и моноаминергические терминалы образуют как опосредованные соединительнотканными септами (у миноги, осетра, сазана), так и прямые (у скатов, сазана, лягушки, мыши, крысы) аксо-аденарные контакты с железистыми клетками ПрД гипофиза. По-видимому, в обоих случаях пептидные и моноаминовые нейрогоны оказывают влияние на функцию целых групп железистых клеток, поскольку, даже в случае прямых аксо-аденарных контактов, обычно нет специализированных структур, характерных для синапсов (Беленький и др., 1970). В последнее время в ткани ПрД гипофиза крыс обнаружены рецепторы, чувствительные к дофамину (Munepner et al., 1980). Все эти факты свидетельствуют о существовании у представителей разных классов позвоночных двойного контроля функциональной активности железистых клеток ПрД со стороны пептид- и моноаминергических структур гипоталамуса (Knowles, 1965; Bargmann et al., 1967; Nakai a. Gorbman, 1969; Беленький и др., 1970 и др.).

Проведенное исследование показало, что у представителей разных классов позвоночных в наружной зоне П-НГ находятся терминалы как пептидергических, так и моноаминергических НС клеток. У круглоротых (миног) такие терминалы концентрируются вблизи соединительнотканной прослойки, разделяющей мозг и аденогипофиз (Tsuneki a. Gorbman, 19756; Беленький, 1977a; Беленький и др., 1979a, б). У животных других классов (кроме костистых рыб) НС терминалы связаны с капиллярами портальной системы гипофиза. У костистых рыб (сазан) большая часть пептид- и моноаминергических терминалей, сосредоточенных в корнях НГ, отделяется от железистых клеток ПД гипофиза тонкими соединительнотканными септами.

В наружной зоне П-НГ у представителей разных классов позвоночных отсутствуют аксо-аксональные синапсы, крайне редки синаптоидные контакты моноаминергических терминалей с сосудистыми ножками глиальных клеток и большинство пептид- и моноаминергических (катехоламин- и серотонинергических) терминалей прямо контактирует с базальной мембраной капилляров первичного портального сплетения или базальной мембраной пограничных прослоек

соединительной ткани. Таким образом, уместно предположить, что не только пептидные аденогипофизотропные нейрогормоны, но и моноамины (дофамин, норадреналин и серотонин), выделяющиеся из НС терминалей, достигают ПД гипофиза. В этом случае моноамины могут действовать как истинные нейрогормоны. Совместно с пептидными аденогипофизотропными нейрогормонами они обеспечивают эффективный двойной контроль функций железистых элементов ПД гипофиза (Поленов, 1970, 1978; Беленький, 1971, 1974, 1978; Поленов и Беленький, 1973).

В качестве доказательств сочетанного действия пептидных и моноаминовых нейрогормонов можно привести следующие факты. Так, у лягушки в разгар метаморфоза, когда отчетливо усилена тиреотропная функция ПД гипофиза, в наружной зоне П-НГ выявлено статистически достоверное снижение общей концентрации гранул в терминалях типа А (A_1 и A_2) и типа В и уменьшение доли элементарных гранул по сравнению с таковыми у животных перед метаморфозом. У одного животного, у которого не было отчетливых изменений в пептидергических структурах, в моноаминергических терминалях также не было признаков активации. Эти факты свидетельствуют о синхронной активации выделения из НС терминалей как пептидных, так и моноаминовых нейрогормонов (Беленький и др., 1973). В П-НГ крыс через 2 мес после гипофизэктомии признаки торможения секреторной активности наблюдаются как в пептид-, так и моноаминергических структурах (Беленький, 1977б). В наружной зоне П-НГ у мышей и крыс, подвергнутых адреналэктомии, накопление НС материала и соответственно гранул (морфологический эквивалент кортиколиберина) в терминалях типа A_2 (Arko et al., 1963; Вокс, 1972; Rinne, 1972; Беленький и др., 1972) коррелирует с усилением флуоресценции моноаминов (Константинова и Данилова, 1975). У самок сазана во время нереста наблюдается синхронная активация пептид- и моноаминергических терминалей и гонадотропных клеток аденогипофиза. Наконец, доказательством прямого вовлечения моноаминов в регуляцию функций ПД гипофиза являются данные о наличии дофамина в пробах крови, взятых из порталных сосудов крысы, и о колебании его уровня при изменении гормонального баланса в организме (см. Ben-Jonathan et al., 1977 и др.). Кроме того, в ПД гипофиза млекопитающих обнаружены рецепторы, чувствительные к дофамину (Weiner a. Ganong, 1978).

Таким образом, двойной пептид- и моноаминергический контроль представляет собой универсальный принцип гипоталамической регуляции функций железистых клеток различных частей аденогипофиза у представителей разных классов позвоночных (Поленов, 1970, 1978; Беленький, 1971, 1974, 1978; Поленов и Беленький, 1973).

В В О Д Ы

1. Основными структурными элементами П-НГ и З-НГ представителей всех классов позвоночных являются терминали пептидергических (типы А) и моноаминергических (тип В) НС волокон. Последние интенсивно включают H^3 -дофамин либо H^3 -5-окситриптофан и, таким образом, являются катехоламинергическими или серотонинергическими структурами. Часть терминалей, содержащих только синаптические пузырьки (тип С), также может иметь моноаминергическую природу, поскольку они маркируются мечеными моноаминами. Волокна и терминали типов А не связывают экзогенные моноамины и должны быть отнесены к пептидергическим элементам.

2. На ультраструктурном уровне различия в функциональном химизме (эргичности) НС элементов проявляются, главным образом, в том, что они содержат гранулы разного размера. Для моноаминергических волокон (тип В) характерны гранулы диаметром около 100 нм. Исходя из размеров гранул, в П-НГ и З-НГ можно выделить два подтипа пептидергических волокон: типы А₁ и А₂. Размеры гранул в НС элементах З-НГ (150-250 нм и 120-180 нм) большие, чем в соответствующих типах волокон П-НГ (120-180 нм и 100-150 нм).

3. В филогенезе позвоночных на фоне общего увеличения количества НС терминалей в П-НГ возрастает доля моноаминергических структур, причем у амфибий и млекопитающих они составляют половину от общего числа терминалей. Серотонинергические терминали составляют у лягушек и крыс соответственно 12% и 16% от общего числа терминалей. Увеличение доли моноаминергических структур в П-НГ может указывать на усиление в филогенезе их роли в гипоталамическом контроле ПД гипофиза. В ходе филогенеза в З-НГ, напротив, уменьшается процент моноаминергических терминалей; они концентрируются вдоль границы с ПрД гипофиза либо проникают в последнюю (сазан, лягушка, мышь, крыса). В ходе эволюции изменяется соотношение между отдельными подтипами пептидергических терминалей, причем у млекопитающих (мышь, крыса) в П-НГ домини-

руют терминали типа A_2 , а в З-НГ - типа A_1 .

4. Установлено принципиальное сходство ультраструктуры пептид- и моноаминергических терминалей в НГ представителей разных классов позвоночных. Обязательной структурой терминалей мелкого и среднего размеров (до 5 мкм) являются синаптические пузырьки. В моноаминергических терминалях они наряду с гранулами являются носителями моноаминов, поскольку на радиоавтографах метка обычно локализуется и над скоплениями синаптических пузырьков.

5. Морфологическими проявлениями активации выделения нейрого르몬ов из НС терминалей всегда являются снижение концентрации гранул, уменьшение доли элементарных гранул, а также концентрация синаптических пузырьков вблизи плазмалеммы терминалей в "активных" зонах. Выявлена корреляция между функциональным состоянием НС терминалей и частотой встречаемости картин экзоцитоза. Экзоцитоз может быть эффективным механизмом, обеспечивающим выделение больших количеств нейрого르몬альных продуктов. Выделение нейрого르몬ов возможно на всей поверхности НС терминали, поскольку картины экзоцитоза содержимого гранул и "активные" зоны часто наблюдаются вне мест прямого контакта терминалей с базальной мембраной капилляров, например, в зоне их контакта с глиальными клетками.

6. Тела Герринга - наиболее крупные (более 5 мкм) терминали пептидергических (тип А) и, гораздо реже, моноаминергических (тип В) волокон, содержащие много гранул, митохондрий и полиморфных включений, но всегда лишены синаптических пузырьков. У мышей и крыс, подвергнутых солевой нагрузке, содержание гранул в телах Герринга снижается медленнее, чем в терминалях меньшего размера, что свидетельствует об их меньшей реактивности. Существование нескольких типов тел Герринга обусловлено циклическостью их функционирования.

7. В НС терминалях разных типов постоянно происходит дегенерация части митохондрий, усиливающаяся при активации гипоталамо-гипофизарной НС системы. Дегенерация НС гранул с образованием аутофагических структур более характерна для пептидергических терминалей З-НГ, особенно для тел Герринга, в которых аккумулируется много гранул. Предполагается, что таким путем регулируется содержание гранул в терминалях. Дегенерирующие нейротрубочки превращаются в ламеллярные структуры. Конечным этапом трансфор-

мации органоидов и включений являются ламеллярные тельца, по-видимому, универсальная и наиболее "экономичная" форма накопления неутилизованных продуктов в клетке.

8. В отличие от других элементов нервной ткани, НС клетки, в частности их терминали, дегенерируют не только при повреждении, но и в результате гиперфункции гипоталамо-гипофизарной НС системы. Это наблюдается, например, у животных, подвергнутых длительной солевой нагрузке. НС элементы, дегенерирующие преимущественно по "темному" типу, фагоцитируются питуицитами. С другой стороны, НС волокна способны к регенерации и установлению новых контактов с сосудами, железистыми клетками аденогипофиза и полостью III мозгового желудочка. Возможность полноценной регенерации НС волокон может быть отчасти обусловлена низкой пролиферативной способностью питуицитов НГ. Хотя у гипофизэктомированных крыс глиальные "муфты" окружают большую часть вновь образованных НС терминалей, последние являются функционирующими образованиями. Это доказано опытами с дегидратацией гипофизэктомированных животных. Таким образом, в условиях патологии в НГ устанавливаются морфо-функциональные взаимоотношения, характерные для ранних этапов формирования гипоталамо-гипофизарной НС системы.

9. В ходе эволюции прогрессивное развитие НГ проявляется:

а) в увеличении общего числа НС терминалей и протяженности нейроваскулярной контактной зоны; последнее достигается за счет увеличения размеров или складчатости органа, а у амфибий и млекопитающих - путем глубокого проникновения капилляров и перикапиллярных каналов в ткань НГ; б) в уменьшении протяженности периваскулярных глиальных "муфт", в увеличении количества фенестр в эндотелии капилляров, в уменьшении ширины перикапиллярного пространства, что облегчает транспорт нейrogормонов из НС терминалей в кровоток; в) в увеличении доли питуицитов среди элементов нейроглии П-НГ и, особенно, З-НГ. В ходе филогенеза опорная и трофическая функции таницитов в значительной мере переходят к питуицитам, на что указывает уменьшение числа митохондрий и глиофибрилл в цитоплазме таницитов и увеличение количества мультиполлярных питуицитов, вступающих в более тесный контакт с НС терминалями. Активация НС элементов сопровождается гипертрофией питуицитов и выраженной концентрацией митохондрий и гранулярной эн-

доплазматической сети в местах их контактов с НС волокнами и терминалями.

10. При анализе становления П-НГ в раннем онтогенезе амфибий (лягушки) выявлены показатели рекапитуляции ряда анцестральных признаков (низкий процент моноаминергических терминалей, поверхностное расположение капилляров первичного порталного сплетения, отсутствие перикапиллярных каналов и т.д.). Установление дефинитивных взаимоотношений в П-НГ не завершается даже к концу метаморфоза, поскольку у сеголеток общее количество терминалей и процент моноаминергических структур ниже таких у взрослых особей.

11. В ходе эволюции формирование нейроваскулярных контактов в З-НГ идет более быстрыми темпами, чем в П-НГ. На основании изучения ультраструктуры НС терминалей, локализованных в обоих отделах НГ, у животных разных классов при различных функциональных состояниях организма можно заключить, что в П-НГ происходит постоянное выделение небольших количеств нейrogормонов в порталный кровоток; для З-НГ, напротив, характерна аккумуляция значительного количества нейrogормональных продуктов, которые поступают в капилляры системы общей циркуляции преимущественно в экстремальных условиях (например, при дегидратации животных).

12. У животных разных уровней организации имеются структурные основы для поступления как пептидных, так и моноаминовых нейrogормонов из НС терминалей П-НГ в ПД гипофиза. Транспорт нейrogормонов происходит либо через порталный кровоток (у всех позвоночных, кроме круглоротых и костистых рыб), либо путем диффузии через прослойки соединительной ткани (круглоротые и костистые рыбы) и реже - в местах прямых аксо-аденарных контактов (костистые рыбы). Аксо-аденарные контакты, опосредованные соединительнотканными септами, характерны для ПрД гипофиза круглоротых и гангоидных (осетрообразных) рыб, у хрящевых (скаты) и костистых (сазан) рыб, амфибий и млекопитающих, в значительной мере, замещаются прямой пептид- и моноаминергической "иннервацией" комплексов железистых клеток. Установлена синхронная активация пептид- и моноаминергических терминалей в П-НГ у лягушек во время метаморфоза. Подобная же синхронизация функциональной активности пептид- и моноаминергических терминалей характерна для разных отделов НГ осетра и сазана во время нереста и вскоре после него.

Все эти данные свидетельствуют о наличии двойного пептид- и моноаминергического контроля функций железистых клеток разных частей аденогипофиза уже на ранних этапах становления гипоталамо-гипофизарной НС системы.

ОСНОВНЫЕ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Беленький М.А. Об особых включениях в окончаниях нейро-секреторных волокон в задней доле гипофиза белых мышей. - Докл. АН СССР, 1969, т.186, № 3, с.695-696.
2. Беленький М.А. Электронномикроскопическое исследование ультраструктуры задней доли гипофиза белых мышей в условиях длительной солевой нагрузки. - В кн.: Труды Лен. общ. анат., гистол., эмбриол., 1969, вып. I, с.16-21.
3. Belenky M.A., Konstantinova M.S., Polenov A.L., On neurosecretory and adrenergic fibres in the intermediate lobe of the hypophysis in albino mice. - Gen. Compar. Endocr., 1970, v.15, № 2, p.185-197.
4. Беленький М.А. Ультраструктурные основы нейро-эндокринных взаимоотношений в гипофизе. - В кн.: Матер симпоз. "Электронная микроскопия эндокринных желез", Кишинев, 1971, с.15-17.
5. Поленов А.Л., Беленький М.А., Гарлов П.Е., Угрюмов М.В. Об изменениях ультраструктур крупных терминалей нейросекреторных волокон (тел Герринга). - В кн.: Матер. УШ Всесоюзн.конф. по электронной микроскопии. М., 1971, т.3, с.115.
6. Беленький М.А., Угрюмов М.В. Приготовление незамороженных срезов из фиксированных тканей для электронномикроскопической гистохимии. - Цитология, 1971, т.13, № 8, с.1056-1058.
7. Беленький М.А. Ультраструктура окончаний нейросекреторных волокон в задней доле гипофиза белых мышей в условиях длительной солевой нагрузки. - Докл. АН СССР, 1972, т.202, № 2, с.449-451.
8. Беленький М.А., Данилова О.В., Седых А.И. Функциональная морфология срединного возвышения белых мышей и крыс при адреналэктомии. - Докл. АН СССР, 1972, т.205, № 6, с.1461-1464.
9. Поленов А.Л., Беленький М.А., Сенчик Ю.И. Ламеллярные тельца - универсальная форма организации мембран органоидов и включений в процессе их деструкции. - В кн.: Матер. симпоз. Пленума Правления ВНОАГЭ, Днепропетровск, 1972, с.17-18.

10. Беленький М.А., Поленов А.Л., Пропп М.В., Угрюмов М.В. Функционально-морфологический анализ регенерирующего нейрогипофиза крысы после гипофизэктомии. - В кн.: Матер. I Всесоюзн. съезда эндокринологов. М.: Медицина, 1972, с.10-11.

11. Поленов А.Л., Беленький М.А. О некоторых закономерностях становления нейрогемальных отделов гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы в онто- и филогенезе позвоночных. - Ж. эволюц. биохим.физиол., 1973, т.9, № 4, с.355-363.

12. Беленький М.А., Четверухин В.К. Ультраструктура капилляров наружной зоны срединного возвышения лягушки в процессе метаморфоза. - Докл.АН СССР, 1973, т.209, № 5, с.1232-1234.

13. Четверухин В.К., Беленький М.А. Электронномикроскопическое исследование наружной зоны срединного возвышения гипоталамуса *Rana temporaria* в процессе метаморфоза. - Онтогенез, 1973, т.4, № 5, с.508-515.

14. Polenov A.L., Garlov P.E., Konstantinova M.S., Belenky M.A. The hypothalamo-hypophysial system in Acipenseridae. II. Adrenergic structures of the hypophysial neuro-intermediate complex. - Z. Zellforsch., 1972, v.128, № 4, p.470-481.

15. Belenky M.A., Chetverukhin V.K., Polenov A.L. The hypothalamo-hypophysial system of the frog *Rana temporaria*. I. Morphometric analysis of the functional states of the median eminence. - Gen. Compar. Endocr., 1973, v.21, № 2, p.241-249.

16. Belenky M.A., Chetverukhin V.K., Polenov A.L. The hypothalamo-hypophysial system of the frog *Rana temporaria*. II. Functional morphology of the median eminence during metamorphosis. - Gen. Compar. Endocr., 1973, v.21, № 2, p.250-261.

17. Polenov A.L., Belenky M.A., Konstantinova M.S. The hypothalamo-hypophysial system of the lamprey, *Lampetra fluviatilis* L. I. The neurohypophysis. - Cell Tiss. Res., 1974, v.150, № 4, p.505-519.

18. Polenov A.L., Ugrymov M.V., Propp M.V., Belenky M.A. The hypothalamo-hypophysial system of hypophysectomized rats. I. Ultrastructure of nerve fibres in "intact" and dehydrated animals. - Cell Tiss. Res., 1974, v.155, № 4, p.541-554.

19. Беленький М.А. Некоторые принципы морфо-функциональной эволюции нейрогемальных отделов гипоталамо-гипофизарной системы. - В кн.: Матер. I Всесоюзн. конф. по нейроэндокринологии. Л.,

1974, с.16-18.

20. Угрюмов М.В., Беленький М.А. Электронномикроскопическое исследование крупных расширений нейросекреторных волокон (тел Герринга) в задней доле гипофиза хронически дегидратированных крыс. - Цитология, 1974, т.16, № 3, с.281-286.

21. Угрюмов М.В., Беленький М.А. Электронномикроскопическое исследование крупных расширений нейросекреторных волокон (тел Герринга) с большим содержанием полиморфных включений. - Цитология, 1974, т.16, № 4, с.426-432.

22. Угрюмов М.В., Беленький М.А. Электронномикроскопическое исследование моноаминергических волокон в задней доле гипофиза крысы. - Булл. exper. биол. мед., 1975, т.80, № 12, с.87-90.

23. Беленький М.А. Ультраструктура нейрогипофиза у миноги *Lampetra fluviatilis* (L.). - Ж. эволюц. биохим. физиол., 1975, т.11, № 6, с.605-611.

24. Polenov A.L., Ugrumov M.V., Belenky M.A. On degeneration of peptidergic neurosecretory fibres in the albino rat. - Cell Tiss. Res., 1975, v.160, № 1, p.113-123.

25. Polenov A.L., Belenky M.A., Garlov P.E., Konstantinova M.S. The hypothalamo-hypophysial system in Acipenseridae. VI. The proximal neurosecretory contact region. - Cell Tiss. Res., 1976, v.170, № 1, p.129-144.

26. Kornienko G.G., Belenky M.A., Structure of the complex neurohypophysis-metaadenohypophysis of the female sazan *Cyprinus carpio* L. with special reference to changes during spawning. - В кн.: Эволюционные аспекты нейроэндокринологии. Матер. УП Международн. симпоз. по нейросекреции. Л., 1976, с.87.

27. Беленький М.А. Ультраструктура проксимальной нейросекреторной контактной области у осетра. - Цитология, 1976, т.18, № 6, с.668-675.

28. Беленький М.А., Гарлов П.Е. О некоторых особенностях ультраструктуры нейрогипофиза осетра. - Цитология, 1976, т.18, № 7, с.796-799.

29. Корниенко Г.Г., Беленький М.А. Ультраструктурная организация комплекса нейрогипофиз-метаадееногипофиз у самок сазана перед нерестом. - Цитология, 1976, т.18, № 10, с.1205-1212.

30. Корниенко Г.Г., Беленький М.А., Поленов А.Л. Экологистофизиологический анализ комплекса нейрогипофиз-метаадееноги-

пофиз самок сазана в период размножения. - В кн.: Матер. Ш Все-союз. конф. "Экологическая физиология рыб", Киев, 1976, т.2, с.160-162.

31. Беленький М.А. Срединное возвышение гипоталамуса гипофизэктомированных крыс: структура и ультраструктура. - Цитология, 1977, т.19, № 12, с.1346-1352.

32. Беленький М.А. К вопросу о гипоталамическом контроле функций аденогипофиза у миноги *Lampetra fluviatilis* (L.) (*Cyclostomata*). - Докл. АН СССР, 1977, т.237, № 4, с.951-953.

33. Гарлов П.Е., Беленький М.А., Поленов А.Л. Количественный ультраструктурный анализ нейросекреторных элементов нейрогипофиза самок осетра *Acipenser güldenstädti* в связи с процессом нереста. - Ж. эволюц. биохим. физиол., 1978, т.14, № 6, с.566-570.

34. Беленький М.А., Данилова О.А., Поленов А.Л. Появление примитивных черт в организации гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы при регенерации нейросекреторных волокон после их перерезки. - В кн.: Матер. УП научного совещания по эволюционной физиологии. Л.: Наука, 1978, с.24-25.

35. Belenky M.A. Morphofunctional evolution of the neurohemal regions of the hypothalamo-hypophysial system. - In: Neurosecretion and Neuroendocrine Activity. Evolution, Structure and Function. VII Internat. Symp. on Neurosecretion. Berlin etc.: Springer, 1978, p.44-51.

36. Bogdanović-Stošić N., Belenky M.A., Polenov A.L. Ultrastructure of the nucleus arcuatus in normal and hypophysectomized rats. - In: Neurosecretion and Neuroendocrine Activity. Evolution, Structure and Function. VII Internat. Symp. on Neurosecretion. Berlin etc.: Springer, 1978, p.130.

37. Polenov A.L., Belenky M.A., Garlov P.E. The hypothalamo-hypophysial system in Acipenseridae. VIII. Quantitative electron microscopic study of the functional state of neurosecretory terminals in the neurohypophysis of *Acipenser güldenstädti* Brandt during upstream migration and after spawning. - Cell Tiss. Res., 1979, v.203, № 2, p.311-320.

38. Chetverukhin V.K., Belenky M.A., Polenov A.L. Quantitative radioautographic light and electron microscopic analysis of the localization of monoamines in the median eminence of the rat.

I. Catecholamines. - Cell Tiss. Res., 1979, v.203, № 3, p.469-485.

39. Belenky M.A., Chetverukhin V.K., Polenov A.L. Quantitative radioautographic light and electron microscopic analysis of the localization of monoamines in the median eminence of the rat. II. Serotonin. - Cell Tiss. Res., 1979, v.204, № 2, p.305-317.

40. Belenky M.A., Konstantinova M.S., Polenov A.L. The hypothalamo-hypophysial system of the lamprey, *Lampetra fluviatilis* L. II. The proximal neurosecretory contact region. - Cell. Tiss. Res., 1979, v.204, № 2, p.319-331.

41. Belenky M.A., Chetverukhin V.K., Polenov A.L. The hypothalamo-hypophysial system of the lamprey, *Lampetra fluviatilis* L. High-resolution radioautography of monoaminergic structures in neurohemal regions. - Cell Tiss. Res., 1979, v.204, № 2, p.333-342.

42. Polenov A.L., Belenky M.A., Bogdanović-Stošić N. The hypothalamo-hypophysial system of the hypophysectomized rats. II. Structure and ultrastructure of the median eminence. - Cell Tiss. Res., 1981, v. 218, № 3, p. 607-622

Belenny

М-20011 Подписано к печати 24.04.81 Заказ 1086
Тираж 150, формат бумаги 60x84 1/16. 2 печ. л. Ротапринт
тип. № 2 Ленуприздата. 191104, Ленинград, Литейный пр., 55.