

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ МОЗУ УКРАЇНИ

На правах рукопису

ПАЗИК Любов Михайлівна


УЧАСТЬ КАТЕХОЛАМІНІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ
АКТИВНОСТІ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОГО КОМПЛЕКСУ ПТАХІВ
У РАНЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗИ

14.00.17. - Нормальна фізіологія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

КИЇВ 1993



№ 26.70

Робота виконана у Київському університеті ім.Тараса Шевченка.

Науковий керівник: Доктор медичних наук,
професор Гордієнко В.М.

Офіційні опоненти: Доктор біологічних наук,
професор Косенко А.Ф.

Доктор медичних наук,
професор Кононенко В.Я.

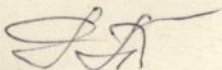
Провідна установа: Інститут фізіології ім.О.О.Богомольця
Академії наук України

Захист відбудеться " 18 " лютого 1983 р. о 13 годи-
ні на засіданні спеціалізованої ради Д 001, 28. 01 при Українсь-
кому НДІ геронтології МЗС України (252114, Київ-114, вул. Вишго-
родська, 67)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Українського
НДІ геронтології МЗС України.

Автореферат розісланий " 18 " січня 1983 р

Вчений секретар
спеціалізованої ради



Р.І.Потапенко

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00825784 (Y)



ДВ-26, 709³

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Загальноприйнято, що специфічними регуляторами функції щитовидної залози є тиреоліберин гіпоталамусу та тиреотропний гормон аденогіпофіза. Гіпоталамічний контроль тиреотропної функції гіпофіза та секреторної активності щитовидної залози встановлюється переважно у постнатальному онтогенезі (Новиков, 1975; Міцкевич, 1981; Morley, 1984). Відомо, що нейроендокринна система, в свою чергу, перебуває під впливом катехоламінів мозку (Поленов, 1978; Palkovits, 1981; Угрюмов, 1988).

У зв'язку з вищевикладеним дедалі більшу увагу дослідників привертає вивчення характеру впливу катехоламініргічних систем мозку на функціональні кореляції у гіпоталамо-тиреоїдному комплексі. З цієї проблеми існують переважно роботи, автори яких аналізують гіпофізарний рівень регуляції щитовидної залози, тоді як система, що керує тиреоїдною функцією, становить складний багаторівневий комплекс взаємодій між структурами гіпоталамусу, гіпофіза та щитовидної залози. Через те результати досліджень багатьох авторів не дають змоги остаточно вирішити питання про механізм дії катехоламінів на гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдний комплекс.

Слід зазначити, що катехоламініргічну регуляцію тиреоїдної функції досліджували переважно на ссавцях, а у птахів ці питання майже не вивчені. До того ж, будова катехоламініргічних систем гіпоталамусу птахів має свою специфіку (Shagr et al, 1970; Soest et al, 1973; Kiss et al, 1987), що зумовлює необхідність більш детального висвітлення механізмів центральної регуляції щитовидної залози у представників цього класу.

Таким чином, для того щоб з'ясувати роль катехоламінів мозку в регуляції щитовидної залози у постнатальному онтогенезі нами проведено всебічний аналіз реакції всіх ланок гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу птахів до та після встановлення функціональних зв'язків в нейроендокринній системі.

Мета роботи. Визначити характер впливу катехоламініргічних систем мозку на функціональну активність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу птахів у постнатальному онтогенезі.

Зовдання дослідження:

1. Проаналізувати вплив дофамінергічних систем мозку на функціональний стан гіпоталамо-тиреоїдного комплексу птахів.
2. Вивчити характер впливу α -адренергічних систем мозку на

тиреοїдну функцію птахів.

3. Дослідити реакцію нейроцитів ПВЯ та СОЯ гіпоталамусу, тиреοтропоцитів аденогіпофіза та тиреοцитів щитовидної залози птахів на екзогенні нонапептиди.

4. Провести порівняльне дослідження ролі катехоламінів мозку та нонапептидів гіпоталамусу в регуляції тиреοїдної функції птахів у ранньому постнатальному онтогенезі.

Наукова новизна результатів. Вперше здійснено комплексний аналіз морфо-функціональних змін нейроцитів ПВЯ та СОЯ гіпоталамусу, тиреοтропоцитів гіпофіза та тиреοцитів щитовидної залози птахів у постнатальному онтогенезі при стимулюванні та пригніченні катехоламінергічних систем мозку.

У роботі одержано нові дані про наявність функціональних зв'язків між катехоламінергічними системами мозку та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреοїдним комплексом у птахів. Показано, що дофамінергічні системи мозку пригнічують функціональну активність нейросекреторних клітин СОЯ і ПВЯ гіпоталамусу, тиреοтропну функцію аденогіпофіза та секреторну активність щитовидної залози в двомісячних і двомісячних птахів. Стимулюючий вплив α -адренергічних систем мозку на тиреοїдну функцію посилюється у двомісячному віці, коли у птахів склались функціональні зв'язки між гіпоталамусом, гіпофізом і щитовидною залозою. Встановлено, що нонапептиди гіпоталамусу підвищують функцію аденогіпофізарно-тиреοїдної системи.

Таким чином, одержані на птахих дані свідчать про те, що катехоламіни головного мозку разом з нонапептидами гіпоталамусу належать до важливих фізіологічних факторів, які регулюють функціональну активність гіпоталамо-тиреοїдного комплексу.

Теоретичне та практичне значення. На підставі одержаних даних пропонується пояснення фізіологічних механізмів регуляції щитовидної залози у птахів. Обґрунтовується положення про те, що катехоламіни мозку разом з нонапептидами гіпоталамусу беруть участь у регуляції тиреοїдної функції птахів у постнатальному онтогенезі. Дофамінергічні системи мозку пригнічують функціональну активність гіпоталамо-тиреοїдного комплексу птахів. α -адренергічні системи мозку стимулюють синтез і виведення гормонів у нейроцитах ПВЯ та СОЯ гіпоталамусу, тиреοтропоцитах аденогіпофіза та тиреοцитах щитовидної залози птахів, особливо у двомісячному віці, коли остаточно сформувався гіпоталамічний контроль тиреοїдної функції.

Наведені в дисертації результати досліджень поглиблюють су-

часні уявлення про закономірності функціонування нейроендокринної системи гіпоталамусу та розширюють наші знання про механізми взаємодії між гіпоталамусом, гіпофізом та щитовидною залозою в онтогенезі. Практичне значення роботи полягає в тому, що одержані на птахів дані можуть бути теоретичною передумовою для розробки більш ефективних режимів вирощування та утримання сільськогосподарських птахів, збільшення продуктивності птахівництва.

Матеріали дисертації впроваджені в програму спецкурсу "Гістологія ендокринної системи" на кафедрі цитології, гістології та біології розвитку Київського університету ім. Тараса Шевченка.

Основні положення, які висесені до вахисту.

1. Дофамінергічні системи мозку пригнічують функціональну активність нонапептидергічних клітин SON та PEH гіпоталамусу, тиреотропцитів аденогіпофіза та тиреоцитів щитовидної залози птахів.

2. Стимуляція α -адренергічних систем мозку приводить до активації всіх ланок гіпоталамо-тиреїдного комплексу птахів. Вплив α -адренергічних систем мозку на досліджуваний комплекс посилюється у двомісячному віці, коли у птахів вже склались функціональні зв'язки між гіпоталамусом, гіпофізом і щитовидною залозою.

3. Нонапептиди гіпоталамусу стимулюють функціональну активність аденогіпофізарно-тиреїдної системи птахів двомісячного віку, в той час як у двотижневих самців посилюється тільки синтетична активність тиреоцитів щитовидної залози.

4. Катехоламіни головного мозку разом з нонапептидами гіпоталамусу належать до важливих фізіологічних факторів, які регулюють тиреїдну функцію птахів у постнатальному онтогенезі.

Апробація роботи, публікації. Матеріали дисертації були викладені та обговорені на наукових конференціях та з'їздах: конференція молодих учених та спеціалістів біологічного факультету КДУ ім.Т.Г.Шевченка (Київ, 1987; 1988); конференція "Вопросы сравнительной и функциональной морфологии и морфогенеза" (Київ, 1988); 3 Всесоюзна конференція з нейроендокринології (Харків, 1988); симпозіум "Физиология пептидов" (Ленінград, 1988); 14 конференція Європейського товариства порівняльних ендокринологів (Зальцбург, 1988); 8 конференція "Центральная регуляция вегетативных функций" (Тбілісі, 1989); засідання міського семінару з нейроендокринології в Інституті еволюційної фізіології та біохімії ім.І.М.Сеченова АН СРСР (Ленінград, 1991); конференція професорсько-викладацького складу Київського університету ім.Тараса Шевченка (Київ, 1992).

За матеріалами дисертації надруковано 7 наукових робіт.

Обсяг та структура роботи. Дисертація викладена на 177 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури (Розділ 1); опису характеристики об'єкта та фармакологічних препаратів і методики дослідження (Розділ 2); результатів досліджень і їх обговорення (Розділ 3); заключної частини (Розділ 4) та висновків. Бібліографічний покажчик включає 324 джерела (265 - іноземних). Робота ілюстрована 6 таблицями та 18 малюнками, серед яких 33 мікрофотографії.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Відповідно до завдання роботи досліді проводили на статевозрілих півнях породи білий жеторн (*Gallus domesticus*).

Усього проведено 16 серій дослідів, у яких були використані птахи двотижневого та двомісячного віку (270 тварин). Згідно з даними Новикова, Карпезо (1975) та Карпезо (1983) у двотижневих курчат ще не діє гіпоталамічний контроль функції щитовидної залози, тоді як півні двомісячного віку мають функціонально зрілий гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдний комплекс.

Піддослідні тварини протягом 7 діб отримували різні нейрофармакологічні препарати, доза яких була розрахована на 100 г маси тіла: НІАЛАМІД - інгібітор ферменту моноаміноксидази (МАО), 1 мг; L-ДІОКСІФЕНІЛАМАНІН (L-ДОФА) - метаболічний попередник дофаміну, 4 мг; ФЕНІЛЕФРИН - активатор α_1 -адренорецепторів, 100 мкг; α -МЕТИЛДОФА - активатор α -адренорецепторів, 4 мг; ГАЛОПЕРИДОЛ - блокатор $D_{1,2}$ - рецепторів, 30 мкг; ФЕНТОЛАМІН - $\alpha_{1,2}$ -адреноблокатор, 1 мг; ПІПУУТРИН - препарат задньої частки гіпофіза, 0.1 Од. Фармакологічні препарати розчиняли у 0.5 мл 0.9% розчину $NaCl$ та вводили інтраперитонеально, за винятком L-ДОФА і α -метилдофа, які птахи отримували per os. Контрольні птахи одержували ін'єкції 0.9% розчину $NaCl$.

Контрольних та піддослідних птахів утримували на стандартному раціоні та світловому режимі (14 годин світло : 10 годин темрява).

Гістологічні та морфометричні методики. Для морфологічних досліджень гіпоталамічну ділянку мозку, гіпофіз і щитовидну залозу фіксували в рідині Буена та обробляли за традиційними методиками. Серійні парафінові зрізи гіпоталамусу завтовшки 5 мкм забарвлювали трифенілметановим барвником "ФЕНАФ", що є аналогом альдегід фуксину, та метиленовим синім, а зрізи щитовидної залози - гематоксалином та еозинном.

Функціональну активність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу птахів оцінювали на підставі таких показників: площа перерізу (S) ядер нейроцитів ПВЯ та СОН гіпоталамусу (мкм²); висота фолікулярного епітелію та діаметр фолікулів щитовидної залози (мкм). Морфометричний аналіз ядер нейроцитів гіпоталамусу та первинну статистичну обробку проводили за допомогою напівавтоматичного цитозаналізатору " ІНТЕГРАЛ- 2 МІ ", а в щитовидній залозі вимірювання проводили окуляр-мікрометром.

Морфометричні дослідження доповнено аналізом нейросекреторного циклу з визначенням процентного співвідношення нейросекреторних клітин різних типів у ПВЯ та СОН гіпоталамусу за методом Полянова (1968). У середньому підвищенні (СП) гіпоталамусу аналізували характер розподілу нейросекреторного матеріалу за шкалою балів.

Радіоімунологічні методики. У плазмі крові піддослідних тварин визначали вміст T₄ та концентрацію ТТГ відповідно наборами: РІН-T₄-ІІ (м.Мінськ) і RIA-mat-TSH (Вук- Santez Diagnostica,ФРН).

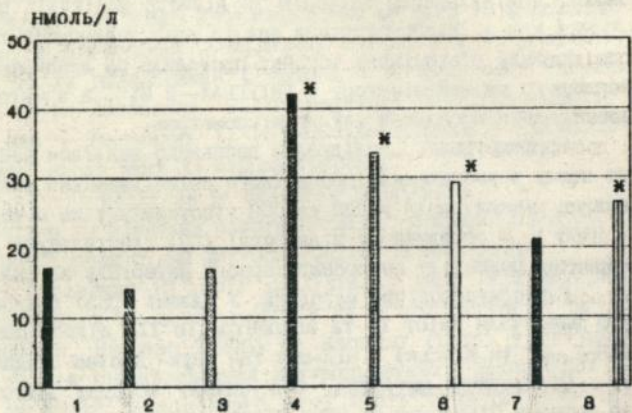
Статистичні методики. Статистичну обробку даних здійснювали за методом Стьюдента на ПЕОМ "Іскра-1030".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зміна функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу птахів при введенні інгібітора ферменту MAO віаламіду. Аналіз одержаних даних показав, що підвищення активності нейромедіаторних систем мозку, зумовлене введенням піддослідним птахам інгібітора ферменту MAO віаламіду, викликає суттєві зміни у функціонуванні нейроцитів ПВЯ гіпоталамусу. Так, у двотижневих птахів S ядер нейросекреторних клітин ПВЯ вірогідно зменшується від 52.50 ± 0.65 мкм² - у контролі до 48.70 ± 0.54 мкм² - у досліді, що свідчить про зниження функціональної активності цих нейроцитів. Разом з тим, у ПВЯ гіпоталамусу двомісячних птахів відбувається активізація синтезу нейропептидів: S ядер нейроцитів збільшена до 65.80 ± 0.66 мкм² (p < 0.05). При цьому функціональний стан нейросекреторних клітин СОН майже не змінюється (табл.2).

Водночас уповільнюється евакуація новопептидних гормонів у портальний кровообіг і задню частку гіпофіза. У щитовидній залозі птахів з'являються морфологічні ознаки, які вказують на підвищення синтетичних процесів, але концентрація T₄ і ТТГ у крові піддослідних тварин залишається на рівні контролю. Можна зазначити, що висота тиреоцитів щитовидної залози суттєво зростає в самців двомі-

сячного віку, вона сягає 7.65 ± 0.11 нмоль (табл. 1).



* - $p < 0.05$

Мал. Зміна рівня T_2 в крові двомісячних птахів у різних серіях досліджу: 1 - контроль; 2 - ніаламід; 3 - L-ДОФА; 4 - галоперидол; 5 - фегілефрин; 6 - α -метилдофа; 7 - фентоламін; 8 - пітуїтрин.

Відомо, що в гіпоталамічній ділянці мозку в значній кількості визначають такі нейромедіатори, як дофамін і норадреналін, вміст останнього значно більший (Буданцев, 1978; Константинова, 1988). При введенні ніаламиду відбувається необоротне пригнічення активності ферменту MAO, внаслідок чого збільшується рівень біогенних амінів, що викликає, у кінцевому підсумку, стимуляцію певних нейронів гіпоталамусу. Крім того, встановлено, що дефінітивна зрілість норадренергічних систем мозку настає в постнатальному онтогенезі пізніше, ніж дофамінергічних структур (Loizou, 1972; Ignar, 1988). На цій підставі можна припустити, що у птахів двомісячного віку норадреналін накопичується в достатній кількості у певних нейронах мозку та виділяється у відповідь на введення ніаламиду, підвищуючи функціональну активність нейронів ПВН гіпоталамусу. Отже, у

більш ранній період постнатального розвитку зниження функціональної активності нейроцитів ПВЯ гіпоталамусу може бути пов'язане з недостатнім розвитком ворадренергічної "іннервації". До того ж, пригнічення функції нейроцитів ПВЯ у двотижневих півнів зумовлене, можливо, інгібіторним впливом дофаміну, що вивільнився.

Дані проведених експериментів узгоджуються з результатами досліджень (Loizou, 1972; Карпезо, 1984; Ignar, 1988), які підтверджують наше припущення, що у птахів двотижневого віку рівень власних біогенних амінів мозку ще невисокий, а рецепторні системи не досягли дефінітивної зрілості.

Ймовірно, що уповільнення виведення нейросекрету із ОП гіпоталамусу в капіляри портальної системи та задню частку гіпофіза птахів є також результатом дії біогенних амінів, які можуть контролювати, як вважають Kordon et al. (1980) та Palkovits (1981), процеси евакуації нейрогормонів.

Таким чином, можна зробити висновок, що підвищення рівня біогенних амінів мозку при введенні ніаламідю супроводжується зміною морфо-функціонального стану гіпоталамо-тиреїдного комплексу. Для в'ясування характеру впливу власне дофамінергічних і α -адренергічних систем мозку на тиреоїдну функцію птахів у постнатальному онтогенезі проведено дослідди з вибірковою дією на їх структури специфічних фармакологічних агентів.

Вплив блокади $D_{1,2}$ - рецепторів галоперидолом на функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-тиреїдного комплексу. Встановлено, що при введенні птахам антагоніста дофаміну галоперидолу виявлено значну активізацію процесів секреції в нейроцитах ПВЯ та СОЯ гіпоталамусу піддослідних птахів. З ядер пептидєргічних нейроцитів гіпоталамусу птахів двотижневого та двомісячного віку вірогідно збільшені порівняно з контролем (табл.2). Виняток становлять нейроцити ПВЯ двомісячних самців, функціональний стан яких схожий з контрольною групою (З ядер нейроцитів у досліді - 62.58 ± 1.00 мкм², у контролі - 61.00 ± 1.08 мкм²). При цьому із ОП гіпоталамусу нейросекрет майже виведений. Водночас нами відмічені суттєві зміни в аденогіпофізі та шитовидній залозі, що свідчать про активацію тиреоїдної функції. Реакція шитовидної залози птахів обох вікових груп спрямована на посилення процесів синтезу та виведення тиреоїдних гормонів. Установлено, що тиреоїдну паренхіму складають фолікули, діаметр яких вірогідно зменшений (табл.1), а висота тиреоцитів підвищується від 4.43 ± 0.08 мкм (контроль)

до 5.98 ± 0.22 мкм (дослід) - у двотижневих курчат і від 6.68 ± 0.08 мкм (контроль) до 8.22 ± 0.13 мкм (дослід) - у двомісячних самців. Рівень T_4 у крові птахів досягає високих концентрацій : у двотижневих птахів - 7.17 ± 0.95 нмоль/л ($p > 0.05$); у двомісячних півнів - 42.00 ± 5.08 нмоль/л ($p < 0.001$). Внаслідок значного підвищення секреторної активності щитовидної залози у птахів двомісячного віку за принципом зворотнього зв'язку вірогідно зменшується рівень ТТГ і з'являються ознаки, що свідчать про зниження функціональної активності нейроцитів ПВЯ та уповільнення виведення нонапептидів із палисадної зони ОП гіпоталамусу. Разом з тим, концентрація ТТГ у крові двотижневих півнів складає 2.07 ± 0.28 мМЕ/л, що перевищує рівень ТТГ у контролі.

На підставі аналізу одержаних результатів можна зробити висновки про те, що блокада $D_{1,2}$ -рецепторів галоперидолом підвищує функціональну активність усіх ланок гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу птахів.

Дані одержані нами на птахів співпадають з результатами інших авторів, які відзначали стимуляцію тиреостропної функції щурів і людини у відповідь на блокаду дофамінових рецепторів (Delitala et al, 1981; Bojadzjeva et al, 1986; Mess et al, 1989).

Отже, наведені вище дані дозволяють нам припустити, що дофамінергічні системи мозку залучаються до регуляції гіпоталамо-тиреоїдного комплексу птахів, а дофамія при цьому виконує роль інгібіторного фактора.

Дослідження реакції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу птахів у відповідь на введення попередника дофаміну L-ДОФА.
При введенні підслідним птахам попередника дофаміну L-ДОФА виникаються процеси виведення нейрогормонів із нонапептидгіргічних нейроцитів гіпоталамусу, здебільшого з ООЯ, хоч 5 ядер цих нейроцитів збільшена порівняно з контролем (табл.2) Проте, тут вірогідно зростає кількість нейросекреторних клітин II типу, у яких зменшено синтез і виведення нейрогормонів. У птахів двотижневого віку вони становлять 21.8 ± 5.6 % (5.8 ± 1.9 % - у контролі), а у двомісячних самців - 47.5 ± 3.7 % (14.2 ± 8.8 % - у контролі). Функціональна активність нейросекреторних клітин ПВЯ в умовах дослідження майже не відрізняється від показників у контрольній групі тварин (табл.2). Разом з тим, максимальна кількість (до 5-балів) великих гранул нонапептидної субстанції зтримується порівняно з попередньою групою та контролем у аксонах нейроцитів, які

закінчуються в субепідимній та палісадній зоні СП. Виведені клітини змінюють, у кінцевому підсумку, уповільнення процесів утворення та в незначній мірі виведення тиреоїдних гормонів у птахів обох вікових груп. Щитовидна залоза птахів цієї серії досліджування складається з фолікулів, які вистелені плоским епітелієм. Ітрафолікулярний колоїд має досить щільну консистенцію, що свідчить про посилення процесів депонування гормонів. Висота тиреоцитів зменшена порівняно з контрольною групою, тоді як діаметр фолікулів збільшений (табл.1). При цьому встановлено незначне підвищення концентрації ТТГ в крові двотижневих птахів, якого, однак, було недостатньо для того щоб стимулювати гормоноутворення в щитовидній залозі.

ТАБЛИЦЯ 1. МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ (мкм).

Серія досліджу	Двотижневі птахи		Двомісячні птахи	
	Висота тиреоцитів	Діаметр фолікулів	Висота тиреоцитів	Діаметр фолікулів
Контроль	4.43 ± 0.06	20.82 ± 0.84	6.68 ± 0.68	43.93 ± 1.05
Ніаламід	5.15 ± 0.08*	16.75 ± 0.41*	7.65 ± 0.11*	35.46 ± 1.05*
L - ДОФА	3.83 ± 0.07*	26.13 ± 0.68*	5.63 ± 0.07*	36.78 ± 0.95*
Галоперидол	5.96 ± 0.22*	17.76 ± 0.45*	8.22 ± 0.13*	32.38 ± 0.95*
Фенілефрин	5.41 ± 0.07*	16.58 ± 0.45*	8.19 ± 0.12*	30.29 ± 0.97*
α-метилдофа	4.25 ± 0.07*	24.54 ± 0.79*	6.98 ± 0.09*	38.25 ± 0.82*
Фентоламін	3.96 ± 0.06*	22.95 ± 0.55*	6.93 ± 0.11*	27.98 ± 0.87*
Пітуїтрин	4.75 ± 0.08*	21.69 ± 0.46*	7.60 ± 0.11*	31.45 ± 1.08*

* - p < 0.05

Сержані нами дані можуть бути порівняні з даними ранніми дослідженнями на різних птахів (Haggison et al, 1982; Карпезо, 1984), де встановлено пригнічення дофамінової функції гіпоталамусу, адреногіпофіза та щитовидної залози. Разом з тим, у роботі Agrawal et al. (1989) показано, що вміст ТТГ у крові не змінюється, бо L-ДОФА здатний перетворюватись у норадреналін, який, в свою чергу, адулюватиме знизження рівня ТТГ. Тому ми вважаємо, що виявлені під-

силення секреції ТТГ у двотижневих птахів, можливо, пов'язане з незначним перетворенням L-ДОФА у норадреналін.

ТАБЛИЦЯ 2. ЗМІНА S ЯДЕР НЕЙРОЦИТІВ ГІПОТАЛАМУСУ (мкм²).

Серія досліджу	Двотижневі птахи		Двомісячні птахи	
	СОЯ	ПВЯ	СОЯ	ПВЯ
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Контроль	42.90±0.47	52.50±0.65	49.90±0.47	61.00±1.08
Ніаламід	41.50±0.63	48.70±0.54*	51.40±0.66	65.90±0.86*
L - ДОФА	46.65±0.58*	53.40±0.68*	57.50±0.64*	60.70±0.73*
Галоперидол	45.60±0.50*	56.45±0.63*	61.30±0.77*	62.58±1.00*
Фенілефрин	47.10±0.57*	56.40±0.78*	53.80±0.57*	64.30±0.88*
α-метилдофа	51.00±0.91*	54.60±0.84*	54.70±0.81*	60.00±0.83*
Фентоламін	39.80±0.49*	53.90±0.62*	54.50±0.52*	54.90±0.90*
Пітутин	43.10±0.51*	50.60±0.57*	49.80±0.59*	56.70±0.84*

* - p < 0.05

Слід зазначити, що при введенні птахам попередника дофаміну L-ДОФА уповільнюється виведення нонапептидів із нейроцитів і СР гіпоталамусу в капіляри гіпофізарної портальної системи та нейрогіпофіз. Навпаки, блокада дофамінових рецепторів галоперидолом викликає підвищення функціональної активності всіх ланок гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу у птахів.

Таким чином, одержані дані свідчать, що дофамінергічні системи мозку здійснюють інгібіторний вплив на гіпоталамо-тиреоїдний комплекс птахів у постнатальному онтогенезі.

Вплив стимуляції α₁-адренорецепторів фенілефрином на активність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу. У дослідках на птахів виявлено, що ін'єкції фенілефрину підвищують функціональну активність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу підслідних тварин, особливо у птахів чотиримісячного віку. Показано, що під впливом фенілефрину, який здійснює стимулюючий вплив на α-адренорецептори мозку, відбувається вірогідне збільшення S ядер нейроцитів ПВЯ та СОЯ гіпоталамусу птахів у двох вікових групах

(табл.2). S ядер нейроцитів ПВЯ гіпоталамусу птахів сягає $58.40 \pm 0.78 \text{ мкм}^2$ та $64.30 \pm 0.88 \text{ мкм}^2$ відповідно у двотижневих і двомісячних самців, а в контролі вони становлять $52.50 \pm 0.65 \text{ мкм}^2$ та $61.00 \pm 1.08 \text{ мкм}^2$. При цьому S ядер нейроцитів СОЯ гіпоталамусу досягає у двотижневих курчат - $47.10 \pm 0.57 \text{ мкм}^2$ ($42.90 \pm 0.47 \text{ мкм}^2$ - контроль); у двомісячних самців - $53.60 \pm 0.57 \text{ мкм}^2$ ($49.90 \pm 0.47 \text{ мкм}^2$ - контроль). Тут розташовані переважно світлозбарвлені клітини Ia типу, які інтенсивно синтезують і виводять неаросекрет, особливо в популяції нейроцитів ПВЯ. Крім того, встановлено, що в зоні СП гіпоталамусу збільшується виділення нейрогормонів у задню частку гіпофіза та капіляри портальної системи аденогіпофіза. Разом з тим, у двомісячних птахів кількість неаросекреторних гранул у СП зростає порівняно з контролем на 1 бел. Ймовірно, це пояснюється дією механізму негативних зворотних зв'язків, бо в двомісячних тварин значно зростає рівень T_4 - до $33.50 \pm 4.73 \text{ нмоль/л}$ (мал.). Водночас дані морфометричного аналізу щитовидної залози птахів показують, що тиреоцити, які вистилають фолікули, переходять у стан підвищеної секреторної активності. Про це свідчить вірогідне збільшення висоти цих клітин у двотижневих і двомісячних півнів відповідно: до $5.41 \pm 0.07 \text{ мкм}$ і $8.19 \pm 0.12 \text{ мкм}$ ($p < 0.05$), а діаметр фолікулів при цьому зменшується (табл.1). Фолікули щитовидної залози наповнені гомогенним світлим колоїдом, який значно вакуолізований. Слід зазначити, що вміст ТТГ та T_4 у крові двомісячних птахів вірогідно збільшений (мал.), тоді як у двотижневих тварин концентрація цих гормонів не змінюється.

Вищевикладені дані про стимуляцію гіпоталамо-тиреоїдного комплексу птахів узгоджуються з результатами аналогічних досліджень, де показано підвищення рівня ТТГ у різних видів тварин, що отримували ін'єкції адреномиметиків (Новиков, 1981; Карпезо, 1985, 1986; Jaffer et al, 1987; Agtazal et al, 1989). До того ж, одержані результати свідчать про багаторівневий стимулюючий вплив фенілефрину на гіпоталамо-тиреоїдний комплекс птахів, що значно посилюється у двомісячних тварин.

Реакція гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу птахів на введення α -метилдофа. В результаті введення піддослідним тваринам активатора α -адренорецепторів α -метилдофа встановлено підвищення функціональної активності нейроцитів СОЯ та ПВЯ гіпоталамусу. Показано, що S ядер нейроцитів ПВЯ і СОЯ двотижневих самців вірогідно збільшені порівняно з контролем (табл.2). Між неаросе-

креторними клітинами виявлені, головним чином, нейроцити Ів та Іб типу, для яких характерні інтенсивний синтез і виведення ноналпептидів. У двомісячних тварин 3 ядер нейроцитів ПВЯ гіпоталамусу має тенденцію до зменшення, а 5 ядер нейроцитів СОЯ вірогідно зростає (табл.2). При цьому в популяції нейроцитів СОЯ знайдено неаросекреторні клітини Ів типу ($61.0 \pm 2.8 \%$; $p < 0.05$), що накопичують неаросекрет. Аналіз морфологічних даних і радіоімунологічного визначення гормонів щитовидної залози показав, що процеси секреції тиреоїдних гормонів підвищуються у двомісячних птахів. Висота тиреоцитів щитовидної залози вірогідно зростає (табл.1). Концентрація T_4 у цих тварин сягає 29.40 ± 4.47 нмоль/л ($p < 0.001$), а в контролі T_4 становить 17.20 ± 1.62 нмоль/л. (мал.) При цьому вміст ТТГ у двомісячних півнів було визначено на рівні контрольних показників, що, можливо, є наслідком дії на аденогіпофіз підвищеного рівня T_4 у організмі. Про це свідчить також тенденція до зменшення 3 ядер нейроцитів ПВЯ та збільшення на 1 бал у СП неаросекреторної субстанції порівняно з контролем. Разом з тим, для щитовидної залози двотижневих птахів характерна помірна функціональна активність, хоч у курчат 1 ого віку відзначено посилення секреції ТТГ (1.67 ± 0.27 мМЕ/л; $p < 0.05$), однак цього рівня було замало для активації функції щитовидної залози.

Наведені вище дані доповнюють результати попередніх дослідів, де встановлено стимулюючий вплив α -адренергічних систем мозку на гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдний комплекс птахів. Крім того, проведене дослідження р'добраєють стимулюючий характер впливу власне норадренергічних систем мозку на тиреоїдну функцію птахів, бо α -метилдофа в організмі перетворюється на α -метилнорадреналін, який по силі дії на адренорецептори майже не поступається ендogenous норадреналіну.

Таким чином, після аналізу даних літератури та результатів власних досліджень, у яких використовувались агоністи норадреналіну та адреналіну (фенілефрин та α -метилдофа), можна зробити висновок, що стимулюючий вплив адренергічних систем мозку на гіпоталамо-тиреоїдну систему посилюється у птахів двомісячного віку, коли сформувався та функціонує гіпоталамічний контроль тиреотропної функції аденогіпофіза та секреторної активності щитовидної залози.

Зміна функціонального стану гіпоталамо-тиреоїдного-комплексу при блокаді $\alpha_{1,2}$ -адренорецепторів фентоланіном. Досліди по введен-

но птахам фентоламіну показали, що блокада $\alpha_{1,2}$ -адренорецепторів викликає помітне збільшення депонування нейросекрету в тілах і аксонах нейроцитів гіпоталамусу та уповільнення виділення нейросекреторної субстанції в портальний кровообіг і нейрогіпофіз порівняно з піддослідними тваринами, які отримували ін'єкції активатора α -адренорецепторів фенілефрину. Встановлено, що субependимний шар СП гіпоталамусу птахів двох вікових груп вміщує великі нейросекреторні гранули, щільність яких оцінюється 5 балами, а в палісадному шарі СП, здебільшого у двотижневих курчат, знайдені великі та середні гранули нейросекрету на 2 бали вище, ніж у контрольних птахів. Більш виражена реакція нейроцитів гіпоталамусу при введенні фентоламіну відмічена в ПВЯ, S ядр нейроцитів яких вірогідно зменшується від $61.00 \pm 1.08 \text{ мкм}^2$ - у контрольних птахів до $54.90 \pm 0.90 \text{ мкм}^2$ у піддослідних півнів двомісячного віку, а S ядр нейроцитів ПВЯ гіпоталамусу двотижневих самців, як у досліді, так і в контролі, мало відрізняються одна від одної. Проте, істотне зниження синтетичних процесів виявлено у щитовидній залозі двотижневих птахів. Щитовидна залоза цих тварин перебуває у стані гіпофункції. Тиреоїдний епітелій складений тиреоцитами плоскої форми. Висота тиреоцитів вірогідно зменшується до $3.06 \pm 0.06 \text{ мкм}$. Інтрафолікулярний колоїд щільний, але вміст I_2 у крові зберігається на рівні контролю.

Одержані нами дані, як і результати деяких авторів (Новиков та спів., 1971; Карпезо та спів., 1988; Arancibia et al, 1987) свідчать, що дія фентоламіну та інших адреноблокаторів опосередкована на рівні великоклітинних ядер і СП гіпоталамусу, а блокада адренорецепторів пригнічує утворення та виведення нейросекрету.

Таким чином, дані експериментів по введенню тваринам α -адреноблокатора фентоламіну в цілому підтверджують висновки про те, що функціональна активність гіпоталамо-тиреоїдного комплексу птахів перебуває під стимулюючим впливом α -адренергічних систем мозку.

Вивчення морфо-функціональної реакції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу птахів на введення піпітрину. Останнім часом (Поленов, 1979; Polenov et al, 1987; Красновська та спів., 1989) була показана участь нонапептидів гіпоталамусу в регуляції функції аденогіпофіза та щитовидної залози у різних хребетних тварин. Проте, їх роль в регуляції тиреоїдної функції птахів мало відома (Сироткін, 1978; Стеценко та спів., 1988). Більш того, нейроцити ПВЯ та СОН гіпоталамусу інтенсивно "інфаровані" катехол-

амінергічними волокнами. У зв'язку з цим виникає необхідність вивчення ролі нонапептидгормонів нейроцитів гіпоталамусу в регуляції тиреоїдної функції, що привело до проведення серії експериментів з введенням птахам пітуїтрину.

Установлено, що пітуїтрин стимулює тиреотропну функцію аденогіпофіза та секреторну активність щитовидної залози у двомісячних птахів. Фолікули щитовидної залози вистелені клітинами призматичної та кубічної форми. Висота тиреоїдного епітелію у піддослідних самців вища, ніж у контрольних птахів (8.68 ± 0.08 мкм - контроль; 7.60 ± 0.11 мкм - дослід, $p < 0.05$). Просвіт фолікулів, порівняно з контролем, вірогідно звужений (табл.1). Більшість фолікулів має світлий, гомогенний колоїд, на периферії якого виявляються резорційні вакуолі. При цьому в крові піддослідних тварин зростають концентрації T_4 та ТТГ: рівень T_4 сягає 26.60 ± 2.81 нмоль/л, а ТТГ - 0.95 ± 0.14 мМЕ/л ($p < 0.05$). Разом з тим, у двотижневих птахів активізуються лише синтетичні процеси у щитовидній залозі. Основна маса фолікулів вистелена тиреоїдним епітелієм кубічної форми. Іноді зустрічаються фолікули з плоскими тиреоцитами, але в середньому їх висота вірогідно збільшується від 4.43 ± 0.06 мкм - у контролі до 4.75 ± 0.08 мкм - у досліді. Водночас у птахів обох вікових груп знижена функція нейро секреторних клітин ПВЯ гіпоталамусу та уповільнена евакуація нейросекрету із СП у портальний кровообіг і задню частку гіпофіза. Встановлено, що S ядер нейроцитів ПВЯ у двотижневих птахів вірогідно зменшується від 52.50 ± 0.65 мкм² - у контролі до 50.60 ± 0.57 мкм² - у досліді, а в двомісячних птахів цей параметр становить 56.70 ± 0.84 мкм² ($p < 0.05$), тоді як у контролі - 61.00 ± 1.08 мкм². У СП гіпоталамусу піддослідних птахів виявлено скупчення великих та середніх гранул (4 бали) і особливо значна їх кількість знайдена у термінальних відділах нейроцитів, які закінчуються у палисадній зоні. Слід відзначити, що при зіставленні одержаних даних виявлено існування зворотнього зв'язку між рівнем секреторної активності щитовидної залози та нонапептидгормонів клітин ПВЯ гіпоталамусу у піддослідних птахів, тоді як функціональний стан нейроцитів СОЯ практично не змінюється.

Вищевикладені результати узгоджуються з даними літератури (Поленов, 1979; Краснояська та спів., 1988, 1989), що свідчать про стимулюючий вплив нонапептидів на функцію щитовидної залози трансденогіпофізарним та парааденогіпофізарним шляхом.

Отже, у підсумку, нонапептиди гіпоталамусу належать до числа нейрогуморальних факторів, які беруть участь в регуляції тиреоїдної функції у птахів.

В И С Н О В К И

1. Блокада $D_{1,2}$ -рецепторів галоперидолом підвищує функціональну активність усіх ланок гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу птахів двотижневого та двомісячного віку.

2. При введенні птахам попередника дофаміну L-ДОФА уповільнюються процеси евакуації нонапептидів переважно із нейроцитів СОЯ та середнього підвищення гіпоталамусу в порталний кровообіг та задню частку гіпофіза, тоді як функціональний стан нейроцитів ПВЯ суттєво не змінюється. При цьому синтез тиреоїдних гормонів у птахів обох вікових груп знижується.

3. Стимуляція α_1 -адренорецепторів фенілефрином викликає активацію нейроцитів СОЯ та ПВЯ гіпоталамусу, тиреотропоцитів аденогіпофіза та тиреоцитів щитовидної залози, особливо у птахів двомісячного віку.

4. Адренергічний агоніст α -метилдофа підвищує функціональну активність нейроцитів СОЯ і ПВЯ гіпоталамусу та секрецію ТТГ. Разом з тим, процеси синтезу та виведення тиреоїдних гормонів щитовидною залозою значно активізуються лише у двомісячних птахів.

5. При блокаді $\alpha_{1,2}$ -адренорецепторів фентоламіном пригнічуються процеси виведення нейропептидної субстанції з нейроцитів ПВЯ та СОЯ, а також із середнього підвищення гіпоталамусу. При цьому в щитовидній залозі птахів зменшується синтез тиреоїдних гормонів.

6. Пітуїтрия знижує синтез нонапептидів у нейроцитах ПВЯ гіпоталамусу та уповільнює виведення нейросекрету із середнього підвищення в порталний кровообіг і задню частку гіпофіза птахів. Одночасно підвищується функція аденогіпофіза та щитовидної залози у двомісячних птахів, а у особин двотижневого віку посилюється тільки синтетична активність тиреоцитів.

7. Катехоламіни головного мозку разом з нонапептидами гіпоталамусу належать до важливих фізіологічних факторів, які регулюють функцію гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу птахів у ранньому постнатальному онтогенезі. Дофамінергічні системи мозку здійснюють інгібіторний, а α -адренергічні та нонапептидергічні системи - стимулюючий вплив на тиреоїдну функцію.

АНБ Ін. В. Стефанів
АН УРСР

СПИСОК РОБІТ, ЯКІ НАДРУКОВАНІ ЗА МАТЕРІАЛАМИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Стеценко М.А., Шевчик Л.М., Птица А.Н. Ноназептиды в механізмі регуляції тиреоїдної системи в ході онтогенезу сельскохозяйственных птиц. // Тезиси докл. симп. "Физиология пептидов". - Ленинград, 1988. - С. 193 - 194.
2. Стеценко М.А., Пазюк Л.М., Птица А.Н. Гипоталамо-тиреоїдна система при введенні блокатора и предшественника дофамина // Тезиси докл. III Всесоюз. конф. по нейроэндокринологии. - Харьков, 1988. - С. 231.
3. Стеценко М.А., Птица А.Н., Пазюк Л.М. Гипоталамо-тиреоїдна система при введенні мезатона и нейропептидов. // Пробл. физиол. гипоталамуса. - 1988. - 23. - С. 77 - 83.
4. Стеценко М.А., Птица А.Н., Пазюк Л.М. Функціональне состояние щитовидной железы в онтогенезе птиц при нарушении биосинтеза норадреналина. // Тезиси докл. VIII конф. "Центральная регуляция вегетативных функций". - Тбилиси, 1989. - С. 113.
5. Стеценко М.А., Птица А.Н., Пазюк Л.М. Реакция гипоталамо-тиреоїдної системи птиц на изменение баланса дофамина. // Пробл. физиол. гипоталамуса. - 1990. - 24. С. 58 - 60.
6. Пазюк Л.М. Вплив нейрогормонів на гіпоталамічний контроль тиреоїдної функції у птахів. // Вісник Київ. ун-та. Біологія. - 1991. - N 2. - С. 27 - 31.
7. Stetsenko M.A., Ptitsa A.N., Karpezo M.A., Paziuk L.M. Effects of neurotransmitters on the hypothalamo-thyroid system in avian. // Abstracts of ESCE. - Austria. - Salzburg, 1988. - P.207.

Зам. 415, тип. 120, Друк. видавничо-полігр. центру КУ.

Київ-17, Бульвар Шевченка, 14.

1991

Ar 52.703

470463

