

КИЇВСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені Тараса ШЕВЧЕНКА

На правах рукопису

КВИТНИЦЬКА-РИЖОВА Тетяна Юрїївна

**ФУНКЦІОНАЛЬНА МОРФОЛОГІЯ І
РЕГУЛЯЦІЯ ГЕМАТО-ЛІКВОРНОГО
БАР'ЄРУ ПРИ СТАРІННІ**

03.00.11 - ембріологія, гістологія і цитологія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук

Київ - 1995



Дисертація є рукописом

Робота виконана в Інституті ендокринології та геронтології

НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:

доктор медичних наук, професор **О.С.СТУПІНА**
 академік НАН і АМН України,
 доктор медичних наук, професор **В.В.ФРОЛЬКІС**

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:

академік РАМН, доктор біологічних наук,
 професор **І.Г.АКМАЄВ**
 доктор медичних наук, професор **В.М.ГОРДІЄНКО**
 доктор медичних наук, професор **В.П.ТУШЕВСЬКИЙ**

Провідна установа - Інститут ендокринології і обміну
 речовин АМН України

Захист відбудеться "12" XII 1995 р. о 14 годині
 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 01.01.13
 при Київському університеті імені Тараса Шевченка за адресою:
 Київ-28, вул.Глушкова, 2 (НДІ фізіології університету).
 З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Київського
 університету імені Тараса Шевченка; адреса для відгуків: 252033
 Київ-33, вул.Володимирська, 60.

Автореферат розіслано "9" XI 1995 г.

Вчений секретар спеціалізованої ради,
 кандидат біологічних наук, доцент **О.В.ДАНИЛОВА**

ЛНБ ім. В. Стефан
 АН України

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ. При дослідженні провідних факторів старіння все більше значення надається аналізу вікових змін центральної нервової системи (В.В.Фролькіс і співавт., 1991; J.E.Black et al., 1991; K.G.Poerty, 1994; P.K.Shear et al., 1995; D.F.Swaab, 1995). Одним із найменш вивчених аспектів цієї проблеми є старіння лікворної системи, а вікові особливості нейроендокринної регуляції в системі судинні сплетення (СС) - цереброспінальна рідина (ЦСР) і зовсім не відомі.

Участь ЦСР в нейрогуморальній регуляції, у підтриманні постійності внутрішнього середовища мозку, в процесах транспорту води, іонів, біологічно активних речовин (БАР) і виведення продуктів катаболізму, а також її функціональна єдність з міжклітинною рідиною мозку зумовлюють необхідність вивчення процесів, що контролюють утворення і регуляцію складу ЦСР при старінні. Основним органом лікворної системи є СС шлуночків мозку, що секретують і абсорбують ЦСР, регулюють її склад за допомогою механізмів активного транспорту, а також складають анатомічний субстрат захисного бар'єру мозку, являючись головним компонентом гемато-лікворного бар'єру (ГЛБ). Необхідно також враховувати вікові зміни стінки шлуночків мозку (ependимного і субependимного шарія), крізь які відбувається обмін між ЦСР і нервовою тканиною. При односторонності вікових змін СС і стінок шлуночків вони можуть посилювати одне одного, призводячи до суттєвих змін церебрального гомеостазу.

В останній час доведено, що СС являють собою не тільки мішень, а й джерело і шлях поширення нейроендокринних сигналів в мозку (C.Nilsson et al., 1992; N.L.Ostrowski et al., 1992; J.D.Buntin et al., 1993; P.Blav et al., 1994; A.Logan et al., 1994; A.Mustafa et al., 1994). Значення лікворного шляху в нейрогуморальній регуляції значно зростає при стресових ситуаціях, а також при старінні, коли відбувається викид в ЦСР надлишкової кількості БАР. У зв'язку з цим найбільший інтерес являє собою вазопресин (ВП), що характеризується численними біологічними ефектами та

тісно пов'язаний з розвитком процесів старіння (В.В.Фролькіс і співавт., 1983, 1989; D.F.Swaab et al., 1987; V.Zbuzek, V.K.Zbuzek, 1988; В.М.Гордієнко і співавт., 1989; M.Nadal et al., 1994).

ВП виробляється переважно в супраоптичному (СОЯ) і паравентрикулярному (ПВЯ) ядрах гіпоталамуса та надходить не тільки в нейрогіпофіз, а й безпосередньо в ЦСР, де його концентрація виявляється значно вищою, ніж в плазмі крові, що забезпечує широкі можливості для його впливу на різноманітні структури ЦНС (G.J.Boer et al., 1980; М.В.Угрюмов, 1989; А.Л.Полєнов і співавт., 1993). Одним із органів-мішеней для цього гормону є СС, за допомогою яких реалізується його участь в регуляції продукції, об'єму та електrolітного складу ЦСР, а, отже, і водного балансу мозку (Т.Кубоуама et al., 1986; Т.М.Лісзчак et al., 1986; F.M.Faraci et al., 1990).

Проте, особливості цієї регуляції при старінні практично не вивчені, а відомості про наступаючі при цьому морфо-функціональні порушення гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи надзвичайно неоднозначні та суперечливі.

Іншим гіпофізарним гормоном, що бере участь в нейроендокринному контролі функцій мозку при посередництві лікворної системи, є пролактин (Прл), який активує дофамінергічні нейрони гіпоталамуса і впливає на формування ряду поведінкових реакцій. Він переноситься із системи загальної циркуляції в ЦСР за допомогою специфічного рецепторного транспортного механізму, що локалізований в епітеліальних клітинах СС (R.J.Walsh et al., 1987, 1990; L.P.Mangurian et al., 1992; J.D.Buntin et al., 1993; A.Mustafa et al., 1994). Разом з тим, залишається невідомим характер цих процесів при старінні, тобто спрямованість змін транспорту БАР через ГЛБ, а, отже, ефективність нейрогормональних регуляторних механізмів в системі СС - ЦСР.

Найбільш повне та об'єктивне уявлення про вікові особливості СС, їх реактивні зміни і діапазон пристосування при старінні може бути одержане при використанні неспецифічних функціональних на-

вантажень, для чого застосовувалась гіпоксія, що являє собою важливу патогенетичну ланку багатьох захворювань, що виникають при старінні. Іншим типом впливів, покликаних розширити наші уявлення про характер вікових змін лікворної системи, може бути цілеспрямований вплив на ліквороутворення - подавлення секреції ЦСП за допомогою ацетазоламід (діакарба) - інгібітора карбоангідази, що бере активну участь в продукції ліквора. Цей препарат спричиняє різке зменшення продукції ЦСП (Е.М.Цветанова, 1986; F.M.Faraci et al., 1990; M.A.Maktabi et al., 1993; A.K.Parkilla et al., 1994).

Таке втручання допоможе виявити морфологічний субстрат зниження ліквороутворення і його особливості при старінні.

Отже, дослідження вікових змін СС пов'язані з такими проблемами як ліквороутворення і ліквородинаміка, функціонування ГЛБ і ГЕБ, формування внутрішнього середовища мозку, підтримання його гомеостазу і рідинного балансу, а також нейрогуморальна регуляція, кожна з яких має принципово важливе значення для вирішення завдань, що стоять перед нейробіологією старіння.

МЕТА І ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Метою дослідження є вивчення вікових морфо-функціональних змін основних елементів лікворної системи і ГЛБ, встановлення морфологічного субстрату порушення ліквор-енцефалічних взаємодій в старості і з'ясування особливостей нейроендокринної регуляції в системі СС - ЦСП при фізіологічному старінні та в умовах експериментальних впливів.

При цьому були поставлені такі завдання:

1. Вивчити структурні та ультраструктурні (трансмісійна і скануюча електронна мікроскопія) особливості, а також морфометричні показники СС шурів лінії Вістар чотирьох вікових груп (молоді - 3-5 міс, дорослі - 8-10 міс, старі - 24-27 міс і "особливо старі" - понад 31 міс).

2. За допомогою розробленого нами методу комплексної морфо-функціональної оцінки структурних проявів старіння дати кількісну оцінку вираженості деструктивних і адаптаційних змін, що розвива-

ються при старінні, в епітеліальному і сполучнотканинному шарах СС, а також у різних типах епендими стінки III шлуночку - вйчас- тої і спеціалізованої таніцитарної.

3. Встановити гістохімічні та ультрацітохімічні особливості локалізації активності ряду ферментів, пов'язаних з перетворенням енергії, перенесенням іонів і транспортом речовин, в СС при старінні. Порівняти отримані дані з результатами паралельних біохімічних досліджень.

4. З'ясувати вікові особливості нейроендокринної регуляції в системі СС - ЦСР на прикладі пролактину і вазопресину, що виявляють тісний функціональний взаємозв'язок з цією системою.

5. За допомогою імуноцітохімії вивчити вікові особливості участі СС в механізмах передачі ендокринних сигналів в мозку - перенесенні Прл із крові в ЦСР - у інтактних самок щурів (молоді і старі) і при моделюванні гострої гіперпролактинемії.

6. Виявити реактивні зміни ультраструктури СС у тварин різного віку при порушеннях водного обміну, що збільшують секрецію ВП - водної депривації (2-4 доби) і внутрішньошлуночковому введенні аргінінвазопресину (АВП), а також механізми порушення його регуляторних впливів при старінні.

7. Визначити за допомогою радіоімунологічного аналізу зміни кон- центрації АВП в ЦСР при старінні і за умов водної депривації (ВД).

8. Порівняти отримані дані про взаємодію ВП і СС при старін- ні та за умов стимуляції з результатами структурного, ультра- структурного, імуногістохімічного і морфометричного вивчення СОЯ і ПВЯ гіпоталамусу, що виробляють цей гормон, у інтактних тварин різного віку і при ВД.

9. Для встановлення морфологічного субстрату порушення лік- воруутворення вивчити вікові особливості ультраструктури СС після експериментального пригнічення секреції ЦСР (введення ацетазол- амїду).

10. Встановити вікові особливості ультраструктурних проявів реакції СС на гостру гіпоксичну гіпоксію, що дозволить оцінити надійність пристосувальних процесів, які відбуваються в них при старінні.

НАУКОВА НОВИЗНА РОБОТИ. Вперше представлено результати комплексного морфо-функціонального дослідження структурних, ультраструктурних (трансмисійна і скануюча електронна мікроскопія), морфометричних, гісто- і ультрацитохімічних та імуноцитохімічних змін СС при старінні і моделюванні деяких патологічних процесів, а також вікові особливості їх участі в нейроендокринній регуляції функцій мозку при фізіологічному старінні та за умов експериментальних впливів.

На основі результатів електронномікроскопічного, морфометричного і ультрацитохімічного дослідження вікових змін СС, а також стінки шлуночків мозку, обґрунтовано уявлення про порушення ліквороутворення і складу ЦСР при старінні, що може позначитися на складі міжклітинної рідини і церебральному гомеостазі на пізніх етапах онтогенезу. Відмічено зниження активності ряду ферментів, пов'язаних з перетворенням енергії, процесами транспорту і секреції, в СС. Особливо різке падіння інтенсивності ферментативної реакції виявлено при ультрацитохімічному вивченні активності Na,K-АТФази (одного з ключових ферментів ліквороутворення) і підтверджено за допомогою біохімічного аналізу.

Знайдено морфологічний субстрат зниження рівня ліквороутворення в СС. Виявлено реактивні зміни їх ультраструктури у відповідь на гіпоксичну гіпоксію, спрямовані на інтенсифікацію обміну між кров'ю та ЦСР. Встановлено вікові відмінності реактивності СС. Відмічено поєднання напруження внутріклітинних структур в СС з деструктивними процесами та обмеження діапазону пристосувальних реакцій в старості.

Вперше проведено вивчення вікових особливостей нейроендокринної регуляції в системі СС - ЦСР. Виявлено послаблення здат-

ності захвату Прл в СС та їх транспортної активності в старості, що відображає зниження ефективності нейрогормонального контролю, який здійснюється при посередництві ліквору.

При вивченні вікових особливостей ВП-ергічної регуляції відмічено зростання ролі ЦСР в її реалізації при старінні, а також обмеження резервних можливостей гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи в старості.

За допомогою експериментальних впливів, що збільшують концентрацію АВП у лікворі, доведена наявність вираженої ВП-чутливості епітелію СС. При цьому виявлено істотні вікові відмінності. При старінні відмічено посилення ушкоджуючого ефекту ВП на структуру СС і зниження ефективності його регулюючих впливів на водонепроникність, трансцелюлярний транспорт і ліквороутворення. За допомогою імуноцитохімії виявлено механізми цих процесів, пов'язані із зниженням швидкості транспорту, утилізації і виведення АВП епітеліоцитами СС, що призводить до його накопичення в клітинах та їх пошкодження у старих тварин. Всі ці процеси стають особливо демонстративними в умовах осмотичного стресу.

Отже, при старінні відмічено певне переключення ВП-регуляції на менш контрольований "лікворний" шлях, зниження ефективності цієї регуляції та посилення ушкоджуючих впливів ВП на епітеліальні клітини СС. Все це відображає порушення нейрогуморальної регуляції функцій мозку в старості.

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ, ЯКІ ВИНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ:

І. Вікові структурні, ультраструктурні, морфометричні та ультрацитохімічні особливості СС свідчать про пониження їх функціональної активності при старінні, що досягає найбільших масштабів в групі "особливо старих" тварин. Поряд з цим, розвиваються адаптаційні перебудови, що протидіють віковому зниженню функцій; у старих тварин вони виявляються досить ефективними, а у "особливо старих"- неповноцінними і, в більшості випадків, неспроможними. Весь комплекс відмічених змін становить морфологічний субстрат

порушення продукції ліквора та його складу, а також проникності ГЛБ при старінні.

2. Наростання деструктивних і дистрофічних процесів в усіх елементах СС на пізніх етапах онтогенезу, поряд з віковими змінами стінки шлуночків мозку, порушенням дренажної функції епендимної оболонки та перенасиченням ліквору продуктами катаболізму, тобто зміненням його складу, а також збільшення місткості шлуночків та усіх інших порожнин, що містять ліквор (пов'язане з віковою атрофією нервової тканини), підвищують потребу в інтенсивному оновленні ЦСР при старінні. Разом з тим, внаслідок зниження функціоноальної активності СС з віком, рівень ліквороутворення знижується, що неминуче призводить до уповільнення лікворообертання і ще більшою мірою сприяє порушенню складу ЦСР, а отже і міжклітинної рідини мозку, що омиває нейрони. Все це складає один із суттєвих механізмів ушкодження ЦНС при старінні.

3. При старінні відбувається зниження ефективності механізмів нейроендокринної регуляції в системі СС - ЦСР і зменшення її резервних можливостей, що є одним із проявів порушення нейрогуморальної регуляції функцій мозку в старості.

4. Ослаблення з віком здатності захвату і переносу у мозок пролактину, що потрапляє із крові в ЦСР за допомогою специфічного рецепторного механізму, локалізованого в епітелії СС, може служити одним із прикладів зниження транспортної активності ГЛБ для БАР, являючи показник зниження ефективності нейрогормонального контролю в системі СС - ЦСР в старості.

5. При старінні збільшується значення найбільш філогенетично давнього шляху виведення нейрогормонів в ЦСР. Відбувається зростання ролі ліквору в ВП-регуляції функцій мозку, і, таким чином, посилення центрального впливу цього гормону, про що свідчать результати імуногістохімічних досліджень і радіоімунологічного визначення концентрації АВП в ЦСР.

6. Дані ультраструктурного аналізу крупноклітинних нейросек-

реторних гіпоталамічних ядер при старінні, а також результати каріометрії нейросекреторних клітин (НСК), свідчать про хорошу схопність їх білоксинтезуючої системи і високий рівень секреторної активності, що узгоджується з уявленням про активацію ВП-ергічної системи в старості. Очевидно, робота цих клітин на межі своїх функціональних можливостей для забезпечення високого рівня їх специфічної активності веде до обмеження резервних можливостей гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи, що проявляється зниженням її відповіді на осмотичний стрес в старості.

7. Результати ультраструктурного і імуноцитохімічного дослідження СС при експериментальному збільшенні концентрації АВП в ЦСР свідчать про ВП-чутливість його епітелія. Оскільки ВП є гуморальним фактором, що регулює транспорт рідини в СС та його основні функції - продукцію і абсорбцію ліквору, можна вважати, що при старінні, особливо в умовах стимуляції, ефективність цієї регуляції знижується і посилюється ушкоджуючий ефект гормону, що позначається на зміні водного балансу і функціонуванні мозку в старості.

ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ.

Дані про вікові морфо-функціональні особливості основних елементів лікворної системи і її реактивності необхідні для встановлення механізмів старіння ЦНС і вікових особливостей адаптації, для оцінки змін проникності ГЛБ, порушень водно-сольового обміну і балансу рідини в мозку, а також нейроендокринної регуляції в системі СС - ЦСР при старінні.

Вивчення вікової динаміки структурних змін у області, що досліджується, важливо для розуміння патогенезу і особливостей перебігу неврологічних захворювань у осіб старечого віку. Отримані дані повинні бути враховані в неврологічній і нейрохірургічній практиці при різних способах введення лікарських речовин (ендолюмбальному і внутрішньовенному) хворим різних вікових груп.

На підставі даних функціональної морфології розроблено метод комплексної морфо-функціональної оцінки структурних проявів ста-

ріння, який дозволяє виявити функціональну спрямованість вікових змін в різних органах і тканинах і охарактеризувати (за допомогою кількісної оцінки в балах) ступінь вираженості деструктивних і адаптаційних процесів у них. Запропонований метод дозволяє об'єктивізувати результати морфологічних досліджень в геронтології. Він може бути використаний для оцінки ефективності різних терапевтичних або профілактичних заходів на стадії їх експериментальної апробації.

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ДИСЕРТАНТА У РОЗРОБКУ НАУКОВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, ЩО ВІНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ.

Автором роботи особисто розроблено програму та методологію досліджень, виконано всі морфологічні методики, самостійно проведено облік та аналіз всього одержаного первинного матеріалу, сформульовані всі положення та висновки роботи.

ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ.

Деякі результати дослідження впроваджені в програму навчального процесу, а також в науково-дослідну роботу на кафедрі цитології, гістології та біології розвитку Київського університету ім.Тараса Шевченка, на кафедрі патанатомії Київського інституту удосконалення лікарів, на кафедрі патанатомії Харківського медінституту, на кафедрі біології Вінницького медінституту, на кафедрах гістології, анатомії людини, топографічної анатомії і оперативної хірургії Алтайського державного медінституту, на біологічному факультеті Курського державного педагогічного інституту, в лабораторії патоморфології Інституту педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, у відділі патоморфології Інституту мозку РАМН.

АПРОБАЦІЯ РОБОТИ. Основні результати дисертації доповідались: на Всесоюзному симпозіумі "Молекулярні та клітинні механізми старіння", Київ, 1981; на III з'їзді патологоанатомів УРСР, Івано-Франківськ, 1981; на IX Всесоюзному з'їзді анатомів, гістологів та ембріологів, Мінськ, 1981; на II Всесоюзній конференції по нейроендокринології, Іваново, 1982; на Республіканській науковій конференції, присвяченій 150-річчю з дня народження В.О.Беца,

Київ, 1984; на Міжнародному симпозиумі "Функції нейроглії", Тбілісі, 1984; на II з'їзді анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів УРСР, Полтава, 1985; на IV з'їзді патологоанатомів УРСР, Донецьк, 1986; на X Всесоюзному з'їзді анатомів, гістологів і ембріологів, Вінниця, 1986; на Всесоюзному симпозиумі "Нейрогуморальні механізми старіння", Київ, 1986; на Всесоюзному симпозиумі "Молекулярні і функціональні механізми онтогенезу", Харків, 1987; на IV Всесоюзній конференції по патології клітини, Москва, 1987; на III Всесоюзній конференції по нейроендокринології, Харків, 1988; на I з'їзді геронтологів і геріатрів УРСР, Дніпропетровськ, 1988; на V Всесоюзному з'їзді геронтологів і геріатрів, Тбілісі, 1988; на I Республіканській конференції "Застосування електронної мікроскопії в медицині", Івано-Франківськ, 1989; на III з'їзді анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів УРСР, Чернівці, 1990; на IV регіональному конгресі геронтологів Азії / Океанії, Йокогама (Японія), 1991; на Всесоюзному симпозиумі "Нейробиологічні аспекти сучасної ендокринології", Москва, 1991; на Українсько - Японському симпозиумі "Фізіологія і патологія старіння", Черкаси, 1992; на Науково-практичній конференції "Застосування електронної мікроскопії в медицині", Київ, 1992; на XI з'їзді анатомів, гістологів і ембріологів, Смоленськ, 1992; на науковій конференції "Прискорене старіння, зв'язок з віковою патологією", Київ, 1992; на V конгресі патологоанатомів України, Чернівці, 1993; на I Українсько - Німецькому симпозиумі по геронтології і геріатрії "Геронтологія-виклик політикам і науці", Київ, 1993; на Європейському регіональному конгресі клінічної секції геронтологів, Флоренція (Італія), 1994; на II Національному конгресі геронтологів і геріатрів України, Київ, 1995; на IV Всеросійській конференції "Нейроендокринологія - 95", С.-Петербург, 1995; на засіданнях Відділу біології старіння і Наукових конференціях Інституту геронтології АМН України; на Науковій конференції Токійського Інституту геронтології, Токіо (Японія), 1993.

ПУБЛІКАЦІЇ. По темі дисертації опубліковано 50 (основних) наукових робіт, з яких: 2 - колективні монографії, 25 - статті, 11 - зарубіжні публікації.

СТРУКТУРА І ОБСЯГ РОБОТИ. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали і методи дослідження", 6 глав власних досліджень, заключення і висновків. Робота викладена на 417 сторінках машинопису, ілюстрована 127 рисунками (мікрофотографіями, графіками, схемами) і 2 таблицями. Показчик літератури містить 472 джерела (85 робіт вітчизняних авторів і 387 - зарубіжних).

З М І С Т Р О Б О Т И

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкт дослідження становив мозок 285 самців і самок щурів лінії Вістар чотирьох вікових груп: молодих (3-5 міс), дорослих (8-10 міс), старих (24-27 міс) і "особливо старих" (понад 31 міс). За допомогою різноманітних методів дослідження - світлова мікроскопія, трансмісійна і скануюча електронна мікроскопія, морфометрія, гісто- і ультрацитохімія, імуноцитохімія (на світлооптичному і електронномікроскопічному рівнях), а також біохімія - вивчалися СС бокових шлуночків, стінка третього шлуночка, СОЯ і ПВЯ гіпоталамусу, а також ЦСР (клітинний склад - за допомогою електронної мікроскопії і вміст АВП - за допомогою радіоімунного аналізу) у інтактних тварин і при деяких експериментальних впливах.

Для електронномікроскопічного дослідження зразки тканини обробляли за загальноприйнятою методикою (Уіклі, 1979). Напів-і ультратонкі зрізи готували на ультратомі LKB-III (Швеція). Напівтонкі зрізи красили толудіновим синім або гематоксиліном; ультратонкі - контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю, потім досліджували в електронних мікроскопах JEM -100B і JEM-2000EX ("Jeol", Японія). Для скануючої електронної мікроскопії матеріал фіксували в 2,5 % глютаральдегіді, дофіксували в 1% OsO₄, обезвод-

нювали в спиртах зростаючої концентрації і висушували за допомогою методу переходу критичної точки в рідкому CO₂, після чого їх напиляли золотом в слуттері і досліджували в скануючому електронному мікроскопі SUPERPROBE 733 ("Jeol", Японія).

Морфометрія різноманітних структур СС і НСК проводилась за допомогою системи напівавтоматичного аналізу зображень LEITZ - A.S.M. (Німеччина). Крім того, був проведений напівкількісний аналіз структурних проявів старіння в СС і епендимній вистилці шлуночків мозку, для чого застосовувався розроблений в нашій лабораторії метод комплексної морфо-функціональної оцінки (в балах) вираженості деструктивних і адаптаційних змін, що відбуваються в процесі старіння (О.С.Ступіня і співавт., 1993). Статистична обробка результатів проводилась за допомогою критерію Стьюдента.

При гістохімічних дослідженнях на зрізах замороженої тканини виявляли активність лужної і кислотної фосфатази, АТФази, глюкозо-6-фосфатази, сукцинатдегідрогенази і цитохромоксидази (Лойда і співавт., 1982). Для ультрацитохімічного дослідження активності Mg⁺⁺-АТФази в СС застосовували метод Wachstein, Meisel (1957) в модифікації І.Б.Бухвалова (1982), Ca⁺⁺-АТФази - метод Ando et al. (1981). Як показник активності Na,К-АТФази проводили ультрацитохімічне виявлення убаїн-чутливої калійзалежної п-нітрофенілфосфатазної (п-НФФазної) складової Na,К-АТФазного комплексу. Для цього застосовували одноетапний метод Maehara et al. (1980) в модифікації В.С.Зінчука (1990). Для ультрацитохімічного виявлення активності 5'-нуклеотидидази застосовували метод І.Б.Бухвалова (1982), лужної фосфатази - Maehara et al. (1967), аденілатциклази - Wagner et al. (1972) в модифікації О.В.Копйова (1988). Використана методика біохімічного визначення загальної АТФазної активності і активності Na,К-АТФази, яка описана Р.І.Потапенко (1988). Статистичну обробку даних проводили методом однофакторного дисперсійного аналізу.

Для встановлення змін нейроендокринної регуляції в системі

СС - ЦСР при старінні за допомогою електронної мікроскопії, імуноцитохімії і морфометрії вивчали вікові особливості взаємодії СС з гормонами нейро- і аденогіпофіза - ВП і Прл у інтактних тварин різного віку, а також при стимулюючих впливах, що підвищують концентрацію цих гормонів в крові і ЦСР (для ВП: водна депривація - 2-4 доби, внутрішньошлуночкове введення АВП; для Прл - моделювання гострої гіперпролактинемії). Визначення концентрації АВП в ЦСР (взятої із великої потиличної цистерни) у тварин різного віку - інтактних і після 4 діб ВД - проводили за допомогою радіоімунного аналізу.

Для світлооптичної і електронномікроскопічної імуноцитохімії використовувалися методичні заходи, докладно описані М.В. Угрюмовим (1989, 1991). Для світлооптичного визначення ВП-ергічних структур в мозку застосовувався непрямий ступінчастий ПАП-метод. Для імуноцитохімічного визначення ВП і Прл в СС (на ультраструктурному рівні) застосовувався метод постімбедінг, непряме імуноічення. Як маркер антитіл використовувалось колоїдне золото (КЗ). Проводився підрахунок кількості частинок КЗ, що мітили відповідний гормон, в структурах СС.

Для пригнічення секреції ЦСР і встановлення морфологічного еквівалента цього процесу в різному віці застосовувався діакارب (ацетазоламід) - одноразове і трьохденне (2 рази на день) пероральне введення. Як неспецифічний вплив, покликаний розкрити резервні можливості лікворипродукуючих структур в старості, використовувалась гостра гіпобарична гіпоксична гіпоксія, що моделювалась шляхом "підйому" в барокамері на висоту 8000 м над рівнем моря.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Структурні, ультраструктурні і морфометричні особливості основних елементів лікворної системи при старінні

Комплексне світлооптичне, електронномікроскопічне (з використанням трансмісійної і скануючої електронної мікроскопії) і мор-

фометричне дослідження, а також застосований метод морфофункціональної оцінки структурних проявів старіння, дозволили охарактеризувати вікові зміни всіх компонентів СС, як такі, що свідчать про зниження їх функціональної активності в старості.

При старінні відбувається атрофія епітеліального шару СС, поряд з розширенням і колагенізацією сполучнотканинного, при наявності дифузних або осередкових склеротичних змін (рис. 1). Відмічено виражене сплюснення епітеліоцитів, що поєднується із зменшенням об'ємів клітин та їх ядер (рис. 2). Редукція мікроворсинок на апікальній поверхні клітин і вирівнювання інвагінацій їх базальної мембрани, що знижують в сотні разів активну поверхню, призводять до порушення специфічної функції цих клітин. Відмічено зниження функціональної активності епітеліоцитів, наростання деструктивних і дистрофічних процесів в усіх клітинних елементах, аж до вираженої деструкції, що веде до загибелі клітин. Ступінь цих змін виявився значно більшим у групі особливо старих тварин.

В той же час, при старінні розвиваються адаптаційні механізми, спрямовані на підтримання функції; у старих вони виявляються досить ефективними, а у особливо старих - в більшості випадків неспроможними. Відмічені ультраструктурні зміни СС становлять морфологічний субстрат функціональних змін ГЛБ і ведуть до порушення проникності СС, продукції ліквору і його складу при старінні.

Склад ЦСР і міжклітинної рідини мозку практично тотожні, що має велике функціональне значення. Численні дослідження з використанням внутрішньошлуночкового введення маркерів, переважно пероксидази хрому, показали їх проникнення із шлуночків мозку і спинномозкового каналу в субпендямні області, нейропіль, базальні мембрани і ендотеліоцити кровоносних капілярів, а також в зовнішні порожнини, заповнені ЦСР (M.Cifuentes, 1992).

Для оцінки обмінних процесів на межі ЦСР - мозок при старінні враховувались також вікові зміни стінки мозкових шлуночків. Морфо-функціональна оцінка структурних проявів старіння стінки

**МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО І
СПОЛУЧНОТКАНИННОГО ШАРІВ СС У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ**

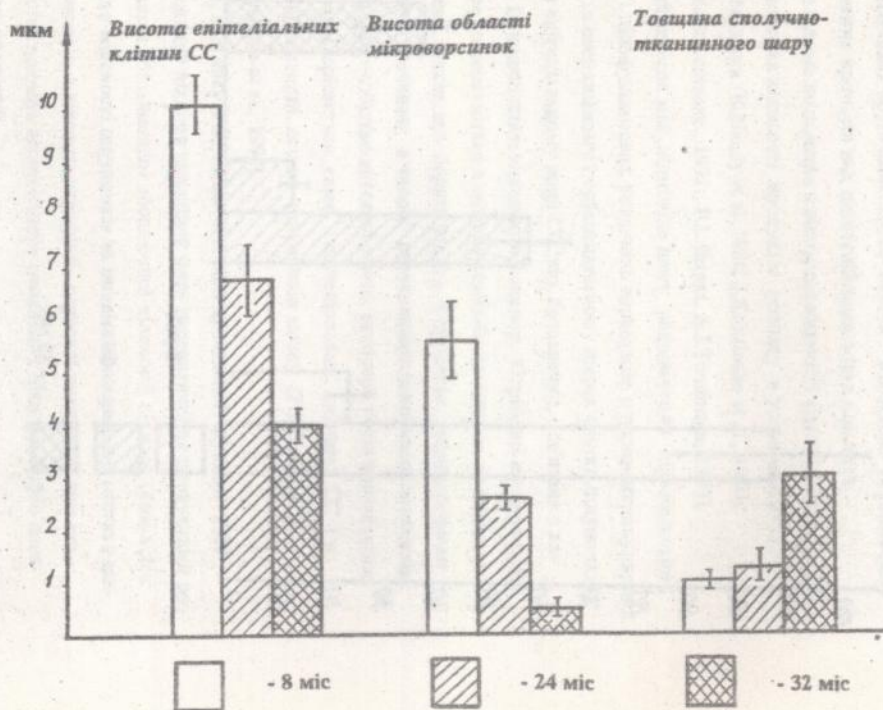


Рис. 1

**ПЛОЩІ ПЕРЕРІЗІВ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН СС ТА ІХ
ЯДЕР У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ**

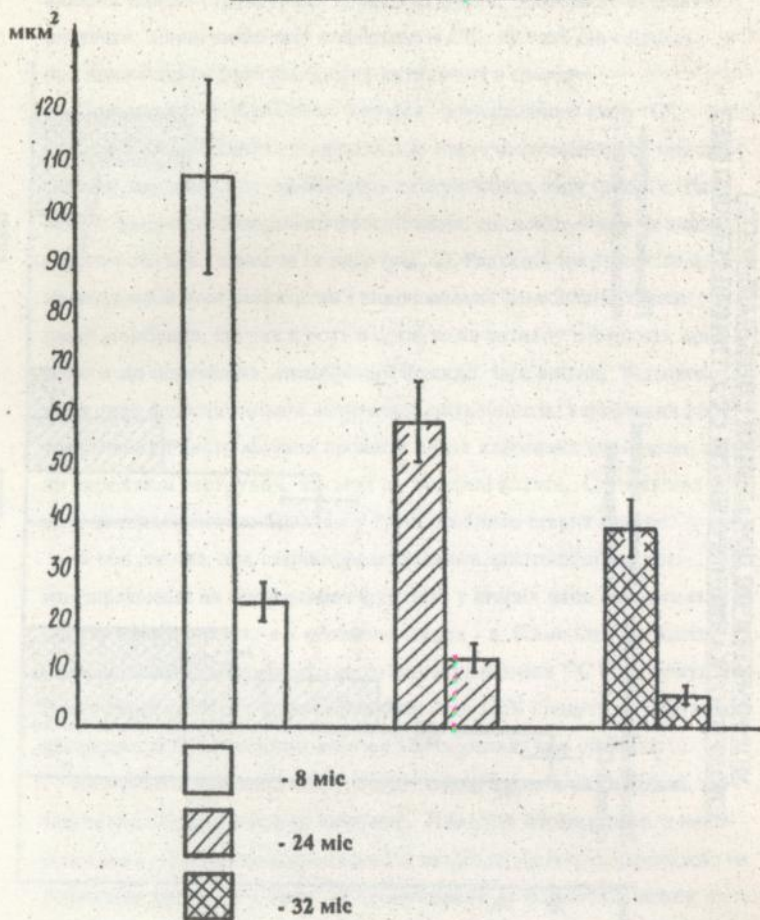


Рис. 2

III шлуночку мозку продемонструвала гетерогенність, часом різноспрямованість, вікових змін у певних групах епендимних клітин, що пов'язано з їх функціональною неоднорідністю і належністю до різних регульованих функціональних систем. Відмічено переважання деструктивних процесів над адаптаційними в цих клітинах.

Добре відоме посилення з віком вираженості катаболічних процесів і збільшення кількості продуктів розпаду в усіх елементах нервової тканини (K.Nandy et al., 1988; J.Koistinaho et al., 1990; В.В.Фролькіс і співавт., 1991; P.L.Briggs, A.J.Tomlinson, 1993). Особливий інтерес має відмічене нами накопичення лізосомальних структур і ліпофусцинових включень переважно в перивентрикулярних областях (в епендимному і субепендимному шарах стінки шлуночків), а також в епітеліальному шарі СС, що, безперечно, пов'язане з характером їх подальшого виведення в ліквор. Отримані морфологічні дані добре узгоджуються з молекулярно-біологічними дослідженнями специфічних білків, що беруть участь в процесах гідролітичного розщеплення речовин, а також детоксикації токсичних продуктів. Виявилось, що особливо високий рівень експресії генів відповідних речовин спостерігається саме в епітеліальних клітинах СС і в епендимній вистилці стінок шлуночків мозку (P.J.Carder et al., 1990; S.M.Kreda et al., 1994).

Отже, в зв'язку з підвищенням ролі дренажної функції ЦСР, змінами складу ліквору внаслідок його перенасичення продуктами розпаду, а також збільшенням абсолютної кількості ліквору (внаслідок збільшення місткості шлуночків та інших порожнин, що містять ліквор, пов'язаного з віковою атрофією нервової тканини), при старінні зростає потреба інтенсивного оновлення ліквору, тобто посилення його продукції.

Разом з тим, судячи з отриманих даних, не тільки не відбувається необхідної інтенсифікації, але завдяки зниженню функціональної активності СС при старінні, рівень ліквороутворення знижується. Така ситуація неминуче призводить до уповільнення лікво-

рообігу і ще більшою мірою сприяє порушенню складу ЦСР, а, отже, і міжклітинної рідини мозку, що омиває нейрони і багато в чому обумовлює особливості метаболізму і функціонування мозку. Таким чином, комплекс ультраструктурних змін всіх компонентів СС, поряд з віковими змінами стінки шлуночків мозку, порушенням з віком дренажної функції епендимної оболонки і перенасиченням ліквору продуктами катаболізму, свідчать про порушення ліквороутворення, складу ліквору і, отже, міжклітинної рідини мозку, що є одним із суттєвих механізмів пошкодження ЦНС при старінні.

Отримані нами дані добре узгоджуються з результатами прямого визначення рівня продукції ЦСР у здорових людей різного віку (26-36 і 67-84 років). Виявилось, що середня швидкість продукції ліквору значно знижується при старінні, при цьому середня концентрація білка зростає (С. May et al., 1990). Зниження з віком продукції ЦСР, поряд з розширенням шлуночків, сприяє погіршенню лікворообігу, швидкості його оновлення, наростанню явищ застою та зміні концентрації ряду речовин в лікворній системі мозку.

Гісто- і ультрацитохімічні особливості ряду ферментів в судинних сплетеннях при старінні

Проведене гісто- і ультрацитохімічне дослідження ряду ферментів в СС підтвердило його високу метаболічну активність і показало, що СС багаті ферментами, пов'язаними із перетворенням енергії і необхідними для активного транспорту і секреції, а також для участі в регуляторних процесах. Гістогенетично близька популяція епендимоцитів шлуночків мозку виявилась значно біднішою ферментами, ніж епітеліальні клітини СС.

Ультрацитохімічне дослідження Mg^{++} -АТФази, Na^{+}, K^{+} -АТФази (уабайн-чутливої, К-залежної p-НФФазної складової Na, K -АТФазного комплексу), Ca^{++} -АТФази, 5'-нуклеотідази і аденілатциклази дозволило встановити локалізацію активності цих ферментів в різних елементах СС, що пов'язано з характером їх функціонування. Якщо

активність ряду ферментів (Mg^{++} -АТФаза, Na^{+}, K^{+} -АТФаза і АЦ) здебільшого пов'язана з епітеліальним шаром СС, то Ca^{++} -АТФаза, ЩФ і 5'-нуклеотідаза локалізовані, переважно, в їх сполучнотканинному шарі. Локалізація активності п-НФФази пов'язана із мембранами мікрворсинок епітеліоцитів, що добре узгоджується із значенням цього ферменту в механізмах ліквороутворення.

Найтиповішими ділянками локалізації практично всіх вивчених ферментів є інвагінації плазматичних мембран у базально-латеральній частині епітеліальних клітин, що дозволяє вважати їх функціонально найбільш активними зонами ГЛБ. Їх редукція, відмічена нами при старінні, напевне, відображає зниження загального рівня метаболічної активності СС, являючи, тим самим, приклад структурно-функціонального взаємозв'язку.

Стан ферментів, що забезпечують використання енергії АТФ, служить важливим показником особливостей старіння органу і зазнає неоднозначних вікових змін в різних клітинних популяціях (Л.Н.Богацька, Р.І.Потапенко, 1987; Р.І.Потапенко, 1988; В.В.Фролькіс, А.Л.Шкапенко, 1990). Висока інтенсивність реакції вивчених ферментів (в першу чергу Mg^{++} -АТФази) у дорослих тварин узгоджується з уявленням про необхідність великих енергетичних витрат для забезпечення ліквороутворення. Зниження активності АТФази при старінні відображає вікове зменшення енергетичного потенціалу СС, що, кінець кінцем, не може не позначитись на стані ліквородинаміки і проникності ГЛБ на пізніх етапах онтогенезу.

Вікове зниження активності Ca^{++} -АТФази можна розцінювати як показник затухання процесів життєдіяльності, диференціювання, можливостей регуляції вмісту Ca^{++} , транспортної і секреторної активності.

Особливого значення набуває дослідження Na^{+}, K^{+} -АТФази, одного з ключових ферментів ліквороутворення, що обумовлюється $Na^{+} - K^{+}$ насосом на апікальній поверхні епітелія СС. Відмічена при ультрацитохімічному дослідженні локалізація активності уабіаін-чутливої,

К-залежної п-НФФазної складової Na,K-АТФазного комплексу добре узгоджується з її функціональним значенням - продукт реакції розташований переважно на мембранах апікальних мікрворсинок епітеліоцитів. Встановлене нами виражене вікове зниження активності ферментативної реакції, в першу чергу на мікрворсинках, становить переконливе свідчення порушення ліквороутворення при старінні.

Отримані нами результати ультрацитохімічного дослідження АТФаз підтверджені біохімічним аналізом, що показав зниження активності Na,K-АТФази при старінні більше ніж у 2 рази. Зниження загальної АТФазної активності виявилось менш різким і складало лише 25,9 %, що також добре узгоджується з результатами ультрацитохімічного дослідження (рис. 3).

Крім того, відмічена неоднакова інтенсивність цитохімічних реакцій на АТФази в різних популяціях клітин СС, а також у різних структурах клітин одного типу. Виявлено виражені відмінності активності ферменту в "темних" і "світлих" епітеліоцитах. Застосування електронномікроскопічної цитохімії дозволило обґрунтувати точку зору про "темні" епітеліоцити СС як про клітини із зниженою функціональною активністю. "Світлі" ж клітини відповідають фазі інтенсивного функціонування, що супроводжується посиленням витрачанням внутрішньоклітинних структур, набряком мітохондрій, просвітленням матриксу, розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, зменшенням числа рибосом, а також високою активністю АТФаз на різноманітних субклітинних структурах.

Зменшення активності ЦФ і 5'-нуклеотідази в СС при старінні, очевидно, відображає погіршення забезпечення транспортних процесів, що має суттєве значення для функціонування органу.

Проведене нами ультрацитохімічне дослідження АЦ в СС дозволило встановити виключно мембранну локалізацію цього ферменту в епітеліоцитах, що добре узгоджується з численними даними літератури про його розподіл в різних клітинах (K.S.Ogawa et al., 1987, а). При старінні відмічено зниження інтенсивності цитохімічної

**ЗАГАЛЬНА АТФ-азна АКТИВНІСТЬ І АКТИВНІСТЬ
Na, K - АТФ-ази В СС ДОРОСЛИХ І СТАРИХ ШУРІВ**

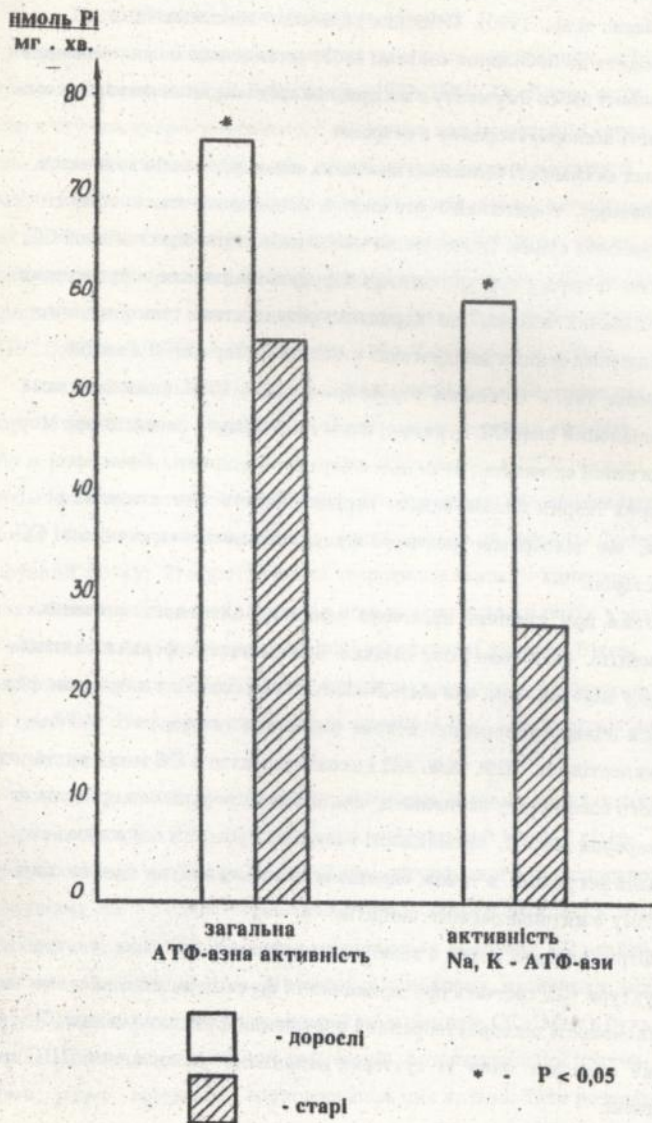


Рис. 3

реакції на АЦ, що узгоджується з даними про зниження активності мембранозв'язаної АЦ в різних відділах мозку старих щурів (N.Z.Bagulr et al., 1990). Оскільки доведено, що стимуляція АЦ призводить до посилення секреції ЦСР, встановлене нами зменшення активності цього ферменту є посереднім свідченням зниження інтенсивності ліквороутворення в старості.

Спад активності більшості вивчених нами ферментів виявлявся, в основному, в епітеліальному шарі і, меншою мірою, в області кровоносних судин. Отже, вікові зміни транспортної активності СС, напевне, в першу чергу, пов'язані з функціональними порушеннями епітеліальних клітин, що корелює з результатами гістохімічного дослідження деяких дегідрогеназ в СС при старінні (F.Ferrante, A.Amenta, 1987). Оскільки структурну основу ГЛБ становить саме епітеліальний шар СС, отримані нами дані можуть свідчити про морфологічний еквівалент змін цього бар'єру в старості. Крім того, у старих тварин збільшувалась нерівномірність гістохімічних реакцій, що відображає розвиток функціональної гетерогенності СС при старінні.

Отже, при старінні відмічено зниження активності вивчених ферментів. Особливо різке падіння інтенсивності ферментативної реакції виявлено при вивченні Na,K-АТФази, одного з ключових ферментів ліквороутворення. Вікове зниження активності АТФаз, 5'-нуклеотідази, ЩФ, КФ, АЦ і оксидоредуктаз в СС може вплинути на його специфічну активність, викликаючи порушення процесів перетворення енергії, проникності і секреції, участі в нейрогуморальній регуляції, а також сприяючи накопиченню продуктів катаболізму в цитоплазмі епітеліоцитів.

Отримані дані, поряд з відміченими віковими змінами ультраструктури СС, свідчать про зниження їх функціональної активності, інтенсивності ліквороутворення і порушення функціонування ГЛБ, що може складати один із суттєвих механізмів ушкодження ЦНС при старінні.

**Вікові особливості нейроендокринної регуляції в системі
судинні сплетення - цереброспінальна рідина
при старінні і стимулюючих впливах**

Провідна роль в процесах старіння належить порушенням нейрогуморальної регуляції (В.В.Фролькіс, 1981, 1991). Особливо великою є ступінь нейрогуморального контролю над внутрішнім середовищем органів і тканин, значення якого суттєво зростає в старості. Разом з тим, коло взаємозв'язків між двома основними регуляторними системами - нервовою і ендокринною - замикається не тільки при посередництві крові, а й ліквору, що виконує функцію нейроендокринної сполучної ланки в забезпеченні інтегративної діяльності ЦНС (J.G.Wood, 1982; А.Ю.Макаров, 1984; С.Nilsson et al., 1992).

Можливі два шляхи центральної регуляції функцій через ліквор: 1) довга петля зворотного зв'язку - коли гормони гіпофізу або периферичних ендокринних залоз поступають в ЦСР із крові, а потім впливають на лікворконтактуючі структури або проникають в мозок і його міжклітинну рідину, впливаючи на ендокринні функції і функції мозку; 2) коротка петля зворотного зв'язку - коли гормони безпосередньо виділяються в ліквор, проникаючи потім у мозок і впливаючи на ендокринні та інші регуляторні центри. Вікові особливості участі СС і ЦСР в регуляторних процесах, що проходять по першому шляху, вивчені нами на прикладі Прл, а по другому шляху - на прикладі ВП.

Імуноцитохімічне дослідження, проведене нами як на інтактних тваринах двох вікових груп, так і при моделюванні гострої гіперпролактинемії, підтвердило наявність специфічного транспортного механізму, що здійснює перенесення Прл із крові в ЦСР, який локалізований в епітелії СС. Характер розподілення частинок КЗ практично не змінювався з віком. Містились, в основному, пузирчики, мікротрубочки і каналці в цитоплазмі епітеліоцитів СС. Мітка була локалізована також в області інвагінацій базолатеральної плазмалеми, рідше - апікальних мікрворсинок цих клітин. Таке розподі-

лення частинок, що мігали Прл, свідчить про трансцелюлярний транспорт цього гормону. В умовах стимуляції інтенсивність імуноцитохімічної реакції була значно більшою, що відповідає посиленню захвата Прл в СС. Проте, ступінь цього посилення виявився значно вищим у молодих тварин, ніж у старих (рис. 4). Кількість частинок КЗ в епітеліюцитах молодих щурів збільшувалась приблизно в 70 разів порівняно з контролем, а у старих - лише в 40. Менша інтенсивність імуноцитохімічної реакції у старих тварин відображає послаблення здатності захвату гормону і транспортної активності в СС, а також зниження ефективності нейрогормональних регуляторних механізмів в системі СС - ЦСР.

Певне, специфічний рецепторний механізм переносу гормону в ЦСР, локалізований в епітелії СС, порушується в старості, його ефективність і здатність реагувати на стимулюючі впливи знижується. Це може бути пов'язане із зменшенням кількості рецепторів до Прл в СС або з їх ушкодженням, або з внутрішньоклітинними порушеннями, що перешкоджають транспорту речовин. Різке зниження кількості рецепторів до Прл в СС при старінні виявлено у людей (Z.Lai et al., 1992); можна припустити, що і у щурів відбувається такий процес. Можливо, вікові зміни сполучнотканинної основи ворсин СС (потовщення, колагенізація, набряк, формування крупних порожнин, заповнених міжточною речовиною і волокнистими структурами) ускладнюють перенесення гормонів, а також інших БАР, до епітелію, що, кінцем кінцем, призводить до уповільнення їх переходу в ліквор.

Одне з можливих пояснень отриманих результатів може бути пов'язане з даними про збільшення концентрації Прл в крові при старінні у самок щурів тієї ж лінії (H.Ooka, T.Shinkai, 1992; H.Ooka, 1993). Можливо, зниження здатності транспортувати Прл в СС є адаптаційно-компенсаторною реакцією у відповідь на вікову гіперпролактинемію у цих щурів.

Цілком імовірно, що зменшення транспортної активності СС при старінні може бути типовою ознакою для різних гормонів, нейро-

**КІЛЬКІСТЬ ЧАСТИНОК КОЛОЇДНОГО ЗОЛОТА, ЩО МІТЯТЬ
ПРОЛАКТИН (ІМУНОЗОЛОТИЙ МЕТОД), В ЕПІТЕЛІ
 СС МОЛОДИХ І СТАРИХ ЩУРІВ - ІНТАКТНИХ І ПРИ
ГОСТРІЙ ПРОЛАКТИНЕМІІ**

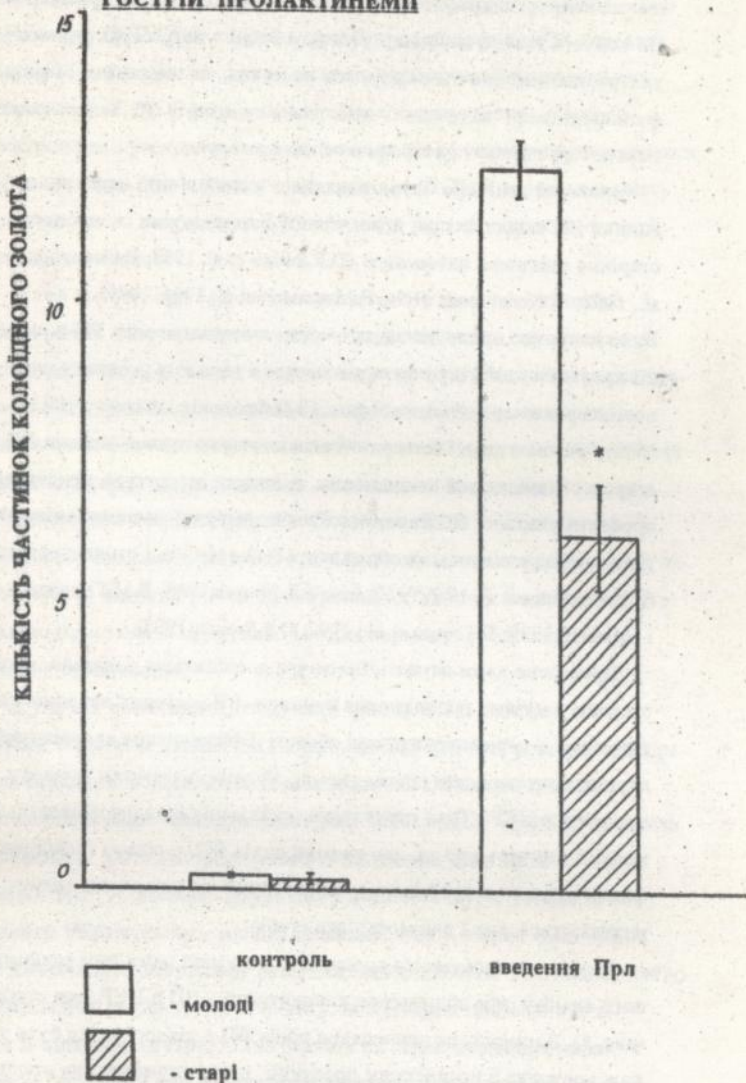


Рис. 4

трансмiтерів та інших БАР. Ослаблення їх захвату та здатності переносу у мозок може становити один із важливих механiзмiв порушення нейроендокринної регуляцiї в системi СС - ЦСР при старiннi. На користь такого висновку свiдчать i данi ультраструктурного i ультрацитохiмiчного аналізу, що вказують на зниження з вiком функцiональної активностi клiтинних елементiв СС i наростання змiн деструктивно - дистрофiчного характеру.

Численнi данi про функцiональнi, метаболiчнi i ендокриннi впливи ВП свiдчать про його тiсний взаємозв'язок з процесом старiння i вiковою патологiєю (D.F.Swaab et al., 1987; B.Corman et al., 1992; M.Nadal et al., 1994; P.J.Lucassen et al., 1994, 1995). Було висунуто припущення, що в старостi зростає роль ВП в регуляцiї кровообiгу, обмiну i функцiй мозку, а також у розвитку патологiї серцево-судинної системи (В.В.Фролькiс i співавт., 1983, 1989). Разом з тим, "лiкворний" аспект регуляторних впливiв ВП в старостi залишається не вивченим. А велика лiтература, присвячена проблемi старiння гiпоталамо-нейрогiпофiзарної системи, виявилась досить суперечливою, вiдображаючи її складнiсть i неоднозначнiсть (S.Kawashima et al., 1986; V.Zbuzek, V.K.Zbuzek, 1988; В.М.Гордiснко i співавт., 1989; D.Crespo et al., 1992; D.F.Swaab, 1995).

Проведене нами iмуногiстохiмiчне дослiдження показало, що в старостi частiше проникнення волокон ВП-ергiчних нейронiв гiпоталамусу в перивентрикулярнi областi i формування аксовентрикулярних контактiв, що призводить до збiльшення частки гормону, яка виходить в ЦСР. Така структурна органiзацiя нагадує неонатальний мозок i свiдчить про те, що прямий вихiд ВП в лiквор (найбiльш фiлогенетично старий шлях) характерний не тiльки для мозку, що розвивається, але i для мозку, що старiє.

З цими результатами корелюють отриманi нами данi радiоiмунного аналізу про збiльшення концентрацiї АВП в ЦСР при старiннi (рис. 5). Встановлене пiдвищення рiвня ВП в лiкворi може бути також пов'язане з посиленням продукцiї цього гормону при старiннi

внаслідок підвищення функціональної активності гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи, що підтверджується результатами проведеного нами електронномікроскопічного і морфометричного аналізу. Дані каріометрії НСК СОЯ свідчать про збільшення розмірів їх ядер при старінні і, таким чином, про посилення специфічної діяльності цих нейронів (рис. 6). З цим узгоджуються і результати якісного електронномікроскопічного дослідження, що продемонстрували досить хороший стан білоксинтезуючої системи НСК, а також наявність значного числа клітин з морфологічними рисами високої функціональної активності.

В той же час, при старінні посилюється гетерогенність нейросекреторних гіпоталамічних ядер і наростає число деструктивно змінених клітин, страждає енергоутворююча внутрішньоклітинна система і відбувається накопичення ліпофусцину. Все це, певне, призводить до обмеження резервних можливостей гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи, що проявляється зниженням її відповіді на осмотичний стрес в старості (рис. 6). Очевидно, НСК на пізніх етапах онтогенезу працюють на межі своїх функціональних можливостей, забезпечуючи високий рівень специфічної активності, і вже не можуть істотно посилювати продукцію і викид гормону у відповідь на додаткову стимуляцію.

В умовах осмотичної стимуляції рівень ВП в лікворі є об'єктивним маркером динамічних порушень ВП-ергічної системи, відображаючи і вікові особливості її реактивності (J.Jolkkonen, 1989). Встановлені нами зміни концентрації АВП в ЦСР при ВД повністю відповідали динаміці змін розмірів клітинних ядер НСК у тварин різного віку. В умовах стимуляції у дорослих щурів обидва ці показники збільшувалися значно сильніше, ніж у старих (рис. 5, 6). Це підтверджує обмеження резервних можливостей гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи при старінні і, як наслідок, зниження з віком її відповіді на стрес. Така реакція на стрес, очевидно, характерна не тільки для ВП-ергічної системи. Встановлено, що цент-

**КОНЦЕНТРАЦІЯ АРГІНІНВАЗОПРЕСИНУ В ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНІЙ
РІДИНІ ЩУРІВ ПРИ СТАРІННІ ТА ЗА УМОВ ВОДНОЇ ДЕПРИВАЦІЇ**

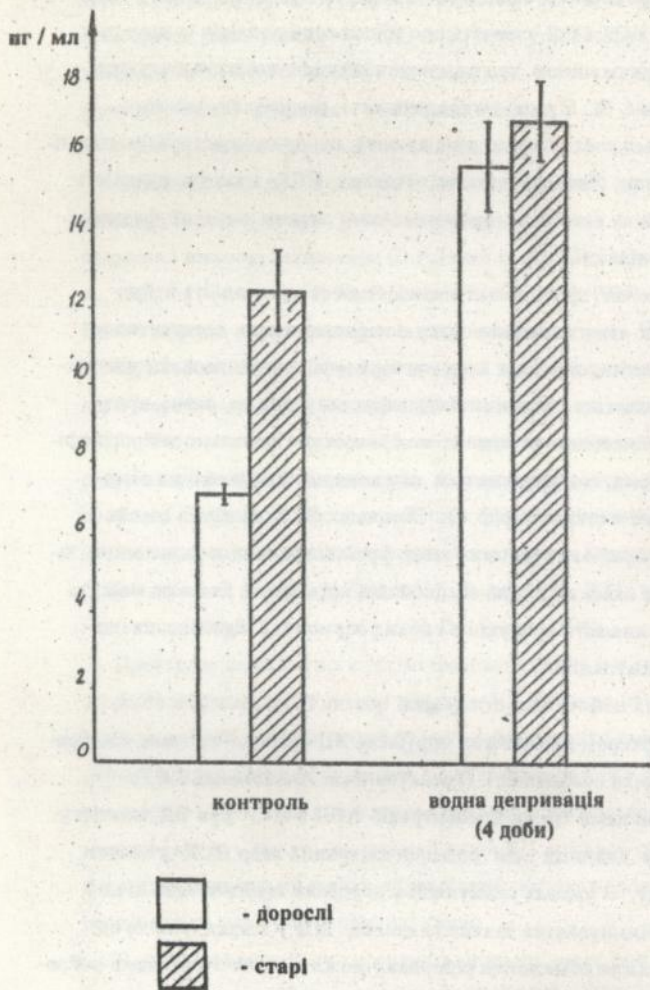


Рис. 5

**ПЛОЩІ ПЕРЕРІЗІВ ЯДЕР НЕЙРОСЕКРЕТОРНИХ НЕЙРОНІВ
СУПРАОПТИЧНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСУ ПРИ СТАРІННІ
ТА ЗА УМОВ ВОДНОЇ ДЕПРИВАЦІЇ**

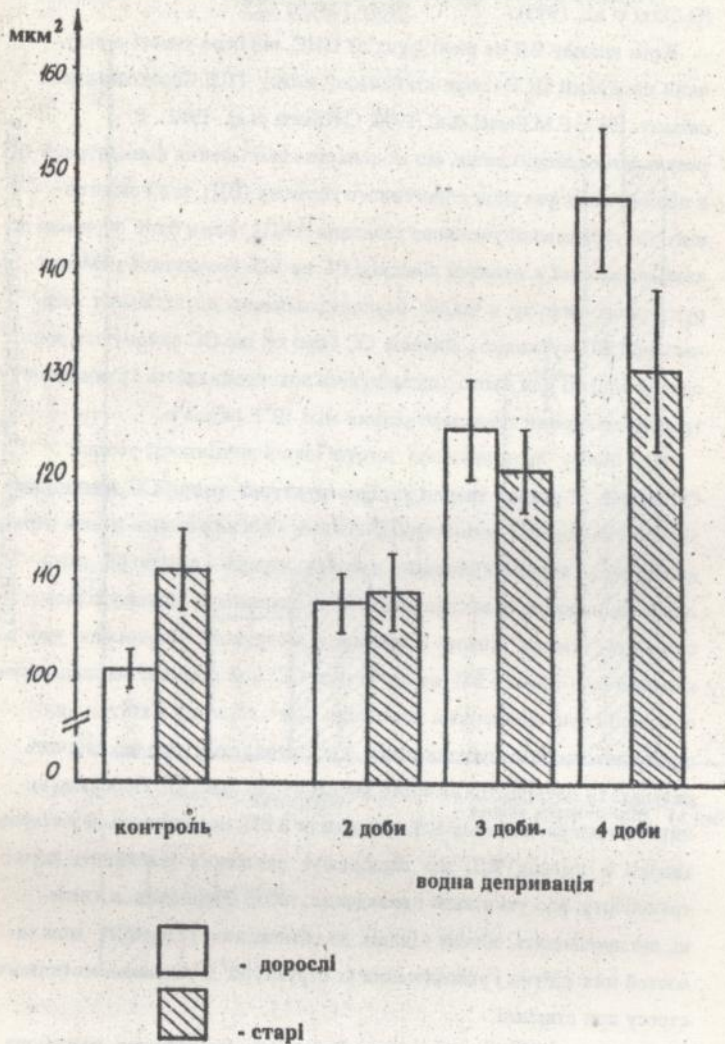


Рис. 6

ральна і периферична катехоламінергічні системи у старих тварин активуються в умовах стимуляції значно менше, ніж у молодих (G.Cizza et al., 1995).

Крім впливу ВП на різні функції ЦНС, він бере участь в регуляції продукції ЦСР і водного балансу мозку (Т.В.Перехвальська і співавт., 1983; F.M.Faraci et al., 1990; C.Nilsson et al., 1992). В результаті експериментів, що моделюють збільшення концентрації ВП в лікворі як за рахунок ендогенного гормону (ВД), так і екзогенного (внутрішньошлуночкове введення АВП), нами були отримані докази вираженої клітинної відповіді СС на ВП. Результати ультраруктурного аналізу, а також імуноцитохімічне дослідження, свідчать про ВП-чутливість епітелія СС і про те, що СС виконують роль органу-мішені для нього, підвищуючи водонепроникність і стимулюючи трансцелюлярний транспорт рідини між ЦСР і кров'ю.

При цьому були виявлені істотні вікові відмінності реакції СС на ВП. У старих тварин ультраруктурні зміни СС виявились значно глибшими і демонстративнішими - посилювались явища перичелюлярного і периваскулярного набряку, атрофії і дистрофії епітеліоцитів, наростала вакуолізація їх цитоплазми, збільшувалась кількість "темних" клітин із проявами деструкції. Посилення ушкоджуючого ефекту ВП на структури СС при старінні якоюсь мірою пов'язані із уповільненням виведення цього гормону з клітин, що призводить до його накопичення в їх цитоплазмі, про що свідчать результати імуноцитохімічного дослідження (рис. 7). Особливо велика кількість частинок КЗ, що мітили АВП, накопичується у старих тварин в умовах ВД, що відображає зниження швидкості його транспорту, або утилізації і виведення, тобто обернення в клітині, що призводить, кінець кінцем, до обмеження резервних можливостей цих клітин і ушкодження їх структури в умовах осмотичного стресу при старінні.

Оскільки ВП є гуморальним фактором, що регулює транспорт рідини в СС і, отож, його основні функції - продукцію і абсорбцію

**КІЛЬКІСТЬ ЧАСТИНОК КОЛОЇДНОГО ЗОЛОТА, ЩО МІГЛЯТЬ
ВАЗОПРЕСИН (ІМУНОЗОЛОТИЙ МЕТОД), В ЕПІТЕЛІ
СС МОЛОДИХ І СТАРИХ ЩУРІВ - ІНТАКТНИХ І ПРИ
ДЕГІДРАТАЦІЇ**

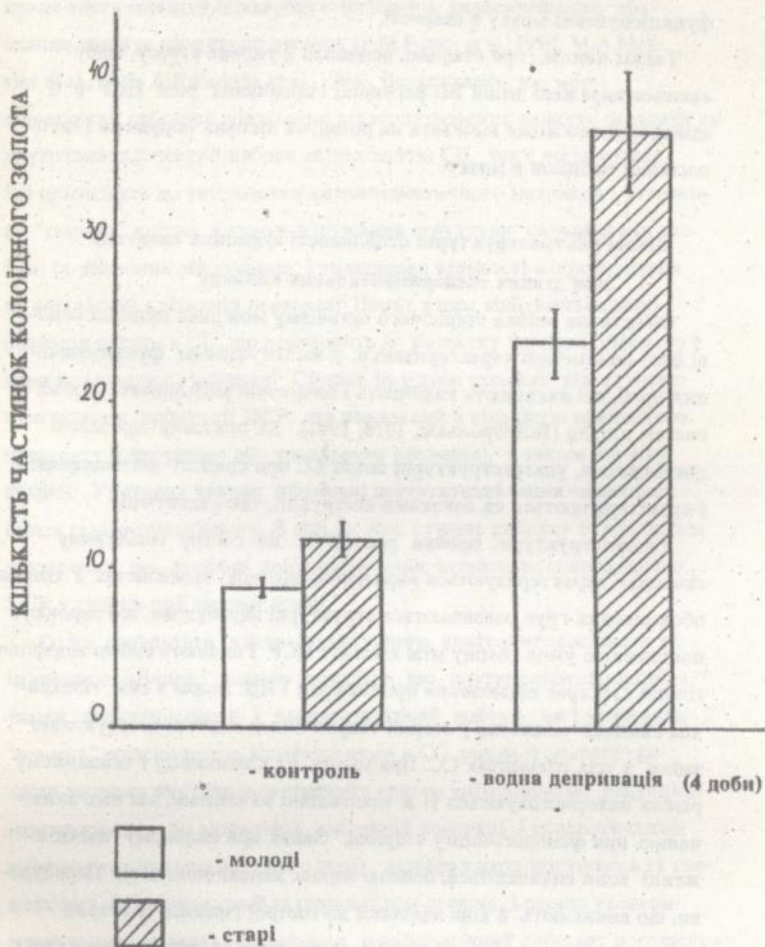


Рис. 7

ЦСР, можна вважати, що при старінні і, особливо, в умовах стимуляції ефективність цієї регуляції знижується і посилюється ушкоджуючий ефект гормону, що позначається на зміні водного балансу і функціонуванні мозку в старості.

Таким чином, при старінні, особливо в умовах стресу, відбуваються виражені зміни ВП-регуляції і посилення ролі ЦСР в її здійсненні, що може впливати на розвиток вікових порушень і патологічних процесів в мозку.

Вікові ультраструктурні особливості судинних сплетень при деяких експериментальних впливах

Об'єктивна оцінка старіючого організму можлива лише на основі його динамічної характеристики, із застосуванням функціональних проб, що виявляють надійність і біологічні можливості різних систем клітин (В.В.Фролькіс, 1978, 1981). Як показали проведені дослідження, ультраструктурні зміни СС при гіпоксії неспецифічні і характеризуються як ознаками деструкції, так і адаптації.

Ультраструктурні прояви реакції СС на гостру гіпоксичну гіпоксію характеризуються вираженою віковою залежністю. У тварин обох вікових груп розвиваються структурні перебудови, що сприяють поліпшенню умов обміну між кров'ю і ЦСР і являють собою морфологічний субстрат підвищення проникності ГЛБ. Разом з тим, гіпоксична гіпоксія викликає у старих тварин більш глибокі деструктивні зміни в усіх елементах СС. При цьому на клітинному і тканинному рівнях використовуються ті ж адаптаційні механізми, які вже включались при фізіологічному старінні. Однак при сильному навантаженні вони виявляються, певною мірою, неповноцінними. Перебудови, що виникають в ході адаптації до гострої гіпоксії, у старих тварин формуються на тлі вже існуючих вікових змін, в тому числі і адаптаційних. В зв'язку з цим, значною мірою обмежується діапазон пристосувальних реакцій, прискорюються і поглиблюються деструктивні процеси в тканинах, що, якоюсь мірою, пояснює розвиток віко-

вої патології, основним патогенетичним механізмом якої є гіпоксія.

Іншим типом функціональних проб може служити цілеспрямований вплив на процеси ліквороутворення, для чого застосовувалось введення ацетазоламіду (діакарба) - інгібітора карбоангідрази, що значно знижує продукцію ліквору (F.M.Faraci et al.,1990; M.A.Maktabi et al.,1993; A.K.Parkilla et al.,1994). Встановлено, що морфологічний субстрат порушення ліквороутворення можуть складати як внутрішньоклітинний набряк епітеліоцитів СС, так і дегідратація, що призводять до ущільнення цитоплазматичного матриксу і утворення "темних" клітин, а також порушення структури каналцевих систем, їх збіднення рибосомами і зменшення кількості мікрворсинок на апікальній клітинній поверхні. Поряд з цим відбувається перерозподіл рідини в СС, що призводить до розвитку перицелюлярного і периваскулярного набряку. Ступінь цих змін залежав від ступеню пригнічення продукції ЦСР, що пов'язаний з кількістю прийнятого препарату (одноразове або трьохденне введення), а також від віку тварин. У старих тварин відмічені деструктивні зміни виявились більш демонстративними. В той же час, ступінь набряку був більшим у дорослих, що, напевне, пов'язане з більш інтенсивною продукцією ЦСР у тварин цієї вікової групи.

Отже, результати ультраструктурного, ультрацитохімічного та імуноцитохімічного аналізу показали, що внутрішньоклітинний, а також перикапілярний і перицелюлярний набряк, як і утворення "темних" епітеліоцитів, відмічені нами в СС, разом із деструктивними змінами внутрішньоклітинних систем епітеліоцитів, редукцією мікрворсинок на апікальній клітинній поверхні і склеротичними змінами сполучнотканинного шару, відображають порушення їх специфічної функціональної активності при старінні і різних експериментальних впливах, складаючи морфологічний субстрат порушення ліквороутворення і функціонування ГЛБ.

ВИСНОВКИ

1. Комплекс ультраструктурних, гісто- і ультрацитохімічних змін всіх компонентів СС, поряд з віковими змінами стінки шлуночків мозку і перенасиченням ліквору продуктами катаболізму, свідчать про зниження специфічної активності вивчених областей і служать морфологічним субстратом порушення проникності ГЛБ, а також продукції ліквору і його складу, отже, і міжклітинної рідини мозку, яка омиває нейрони, що складає один з істотних механізмів uszkodження ЦНС при старінні.

2. При старінні відбувається атрофія епітеліального шару СС, поряд з розширенням сполучнотканинного, при наявності дифузних або осередкових склеротичних змін. Відмічено зниження функціональної активності епітеліоцитів СС, наростання в них деструктивних і дистрофічних процесів, аж до вираженої деструкції, що призводить до загибелі частини клітин. Ступінь цих змін був значно більшим в групі особливо старих тварин. Разом з тим, адаптаційні перебудови, що розвиваються, протидіють віковому зниженню функції. У старих тварин вони виявились досить ефективними, а у особливо старих, в більшості випадків, - неповноцінними.

3. Метод комплексної морфо-функціональної оцінки структурних проявів старіння показав переважання деструктивних процесів над адаптаційними в СС і в різних типах епендими стінки Ш шлуночку, що особливо демонстративне у тварин, старших 31 міс. Як в епітеліоцитах СС, так і в епендимocyтах, відмічено виражені зміни в лізосомальному апараті клітин, пов'язані з накопиченням в них вторинних лізосом і ліпофусцину, що відображає процес накопичення лізосомальних і постлізосомальних структур переважно в ліквороконтактуючих ділянках мозку для їх подальшого виведення в ЦСР.

4. При старінні відмічено зниження активності ряду ферментів в СС, пов'язаних з перетворенням енергії та процесами транспорту і секреції - різних АТФаз, 5'-нуклеотідази, лужної і кислій фосфатази, аденілатциклази і деяких оксидоредуктаз. Особливо різко

падає активність Na,K-АТФази (одного з ключових ферментів ліквороутворення), що встановлено за допомогою паралельних ультрацитохімічних і біохімічних досліджень, і становить показник зниження рівня ліквороутворення в старості.

5. Висока інтенсивність у дорослих тварин ультрацитохімічних реакцій вивчених ферментів, в першу чергу Mg⁺⁺-АТФази, свідчить про необхідність великих енергетичних витрат для забезпечення процесів транспорту і секреції, що лежать в основі продукції ЦСР, а їх вікове зниження відображає зменшення енергетичного потенціалу СС в старості.

6. Найбільш типовими ділянками локалізації всіх вивчених ферментів є інвагінації базолатеральних плазматичних мембран епітеліоцитів СС, що дозволяє вважати їх найбільш функціонально активними зонами ГЛБ. Отже, вирівнювання цих інвагінацій, відмічене нами при старінні, відображає зниження загального рівня метаболічної активності СС, являючи, тим самим, приклад структурно-функціонального взаємозв'язку.

7. За допомогою імуноцитохімічного дослідження відмічено ослаблення інтенсивності захвату ПрЛ в СС і їх транспортної активності у старих тварин в умовах стимуляції, що відображає зниження ефективності нейрогормонального контролю, який реалізується при посередництві ЦСР, і обмеження його резервних можливостей в старості.

8. За допомогою імуногістохімічного дослідження відмічено посилення виходу ВП в ліквор у старих тварин, що підтверджено радіоімунним аналізом, який показав збільшення концентрації цього гормону в ЦСР в старості. Отримані дані свідчать про зростання ролі ліквору в реалізації ВП-ергічної регуляції функцій мозку при старінні.

9. Результати ультраструктурного аналізу нейросекреторних крупноклітинних ядер гіпоталамусу і каріометрія НСК свідчать про хорошу схоронність білоксинтезуючої системи цих клітин і високий рівень їх секреторної активності в старості. Однак в умовах сти-

муляції (водна депривація - 2-4 доби) всі ці показники, а також незначне, порівняно із дорослими тваринами, збільшення концентрації АВП в ЦСР, свідчать про обмеження резервних можливостей гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи при старінні, що проявляється зниженням її відповіді на осмотичний стрес.

10. За допомогою експериментів, що збільшували концентрацію ВП в лікворі, як за рахунок ендogenous, так і екзогенного гормону (водна депривація, внутрішньошлуночкове введення АВП), показана виражена ВП-чутливість епітелію СС, що виявляє демонстративну вікову залежність. У старих тварин значно більше наростали явища вакуолізації, атрофії і деструкції епітеліоцитів, перичелюлярного і перикапілярного набряку, а також збільшувалась кількість "темних" клітин.

11. Механізми різкого посилення пошкоджуючого ефекту ВП на СС при старінні пов'язані з уповільненням виведення цього гормону з клітин, тобто його накопиченням в них, про що свідчать результати імуноцитохімічного дослідження.

12. На прикладі взаємодії лікворної системи з ПрЛ і ВП встановлено зниження ефективності механізмів нейроендокринного контролю в системі СС - ЦСР і зменшення її резервних можливостей при старінні, що становить один з проявів порушення нейрогуморальної регуляції функцій мозку в старості.

13. При експериментальному пригніченні секреції ліквору (введення ацетазоламід) встановлено, що морфологічний субстрат порушення ліквороутворення можуть складати як внутрішньоклітинний набряк епітеліоцитів СС, так і дегідратація, що призводить до ущільнення цитоплазматичного матриксу і утворення "темних" клітин, а також порушення структури каналцевих систем і зменшення кількості мікроворсинок. Вираженість цих змін залежала від ступеня пригнічення продукції ЦСР, пов'язаного із кількістю прийнятого препарату (одноразове чи трьохденне введення).

14. Виявлені ультраструктурні прояви реакції СС на гостру

гіпоксичну гіпоксію сприяли поліпшенню умов обміну між кров'ю і ЦСР; встановлена також їх виражена вікова залежність. При цьому у старих тварин відмічені більш глибокі деструктивні зміни в усіх елементах СС і обмеження діапазону пристосувальних реакцій, що може відігравати певну роль у розвитку вікової патології, основним патогенетичним механізмом якої є гіпоксія.

СПИСОК ОСНОВНИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

монографії:

1. Старение мозга / Под общей редакцией В.В.Фролькиса. - Л.: Наука, 1991. - 277 с. - Совм. с В.В.Фролькисом, В.В.Безруковым, Л.Н.Богоацкой и др.

2. Procesy starnutia mozgu. - Bratislava: Asklepios, 1994. - 288 s. - With V.V.Frolkis, J.Pogady, L.Hegyí et al.

статті:

3. Современные представления о "темных" клетках головного мозга животных и человека // Цитология. - 1981. - т.23, N 2. - С.116-128. - Совм. с Ю.Н.Квитницким-Рыжовым.

4. О структурных особенностях "темных" клеток головного мозга животных и человека // Цитология и генетика. - 1983. - т.17, N 2. - С.3-9. - Совм. с Ю.Н.Квитницким-Рыжовым.

5. Изменения митохондрий при старении // Вестник АМН СССР. - 1984. - N 3. - С.36-40. - Совм. с А.С.Ступиной, А.Я.Литошенко, Н.А.Межиборской и др.

6. Особенности стенки III желудочка головного мозга у крыс в возрастном аспекте // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1985. - т.89, вып.11. - С.12-17. - Совм. с А.С.Ступиной.

7. Ультраструктура нейронов в позднем онтогенезе // Вестник АМН СССР. - 1986. - N 1. - С.58-67. - Совм. с А.С.Ступиной и Н.А.Межиборской.

8. Ультраструктурные проявления адаптации при старении // Вестник АМН СССР. - 1986. - N 10. - С.25-30. - Совм. с А.С.Ступиной,

Н.А.Межиборской, В.М.Шапошниковым и др.

9. Внутрядерные включения в клетках различных тканей у крыс при старении // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1987.- т.92, вып.2. - С.24-31. - Совм. с А.С.Ступиной, Н.А.Межиборской, В.М.Шапошниковым и др.
10. Возрастные особенности ультраструктуры различных клеток при острой гипоксии // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1989. - т.97, вып.12. - С.25-31. - Совм. с А.С.Ступиной, Н.А.Межиборской, А.К.Терманом и др.
11. Ультраструктурные проявления реакции гистогематических барьеров старых животных на острую гипоксию // Вестник АМН СССР. - 1990. - N 1. - С.15-19. - Совм. с А.С.Ступиной, Н.А.Межиборской, А.К.Терманом и др.
12. Сравнительное ультрацитохимическое и биохимическое исследование АТФаз сосудистых сплетений головного мозга при старении // Цитология. - 1992. - т.34, N 6. - С.81-87. - Совм. с А.Л.Шкапенко.
13. Ультраструктурные изменения сосудистых сплетений мозга при старении // Морфология. - 1992. - т.103, N 9-10. - С.68-76.
14. Ультрацитохимические исследования различных АТФаз и щелочной фосфатазы сосудистых сплетений мозга крыс при старении // Цитология и генетика. - 1993. - т.27, N 2. - С.37-41.
15. Концентрация вазопрессина в ликворе и некоторые структурные показатели состояния гипоталамо-нейрогипофизарной системы при старении и стрессе // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1993. - т.116, N 7. - С.42-44. - Совм. с Л.В.Магдич.
16. Комплексная морфо-функциональная оценка структурных проявлений старения. Принципы и метод // Проблемы старения и долголетия. - 1993. - т.3, N 1. - С.29-37. - Совм. с А.С.Ступиной и Н.А.Межиборской.
17. Возрастные особенности аутофагоцитоза в различных тканях экспериментальных животных // Цитология и генетика. - 1994. - т.28, N 6. - С.15-20. - Совм. с А.С.Ступиной, А.К.Терманом, Н.А.Ме-

жиборской и др.

18. Immunocytochemical demonstration of prolactin interaction with choroid plexus in aging and acute hyperprolactinemia // Mechanisms of Ageing and Development.- 1994.- v.76, N 1.- P.65-72.- With T.Shinkai, H.Ooka and K.Ohtsubo.
19. Ультраструктурные изменения гисто-гематических барьеров при старении // Гисто-гематические барьеры и нейрогуморальная регуляция.- М.: Наука, 1981.- С.208-214. - Совм. с А.С.Ступиной, Н.А.Межиборской, В.М.Шапошниковым и др.
20. Структурные и ультраструктурные основы адаптации при старении // Старение и адаптация. Геронтология и гериатрия (Ежегодник). - Киев, 1981. - С.44-50. - Совм. с А.С.Ступиной, Н.А.Межиборской и В.М.Шапошниковым.
21. Компенсаторно - приспособительные перестройки ультраструктуры стенки капилляров в процессе старения // Морфология. - Киев: Здоров'я, 1982. - С.3-6. - Совм. с А.С.Ступиной, Н.А.Межиборской, В.М.Шапошниковым и др.
22. Ультраструктура нейрона при старении // Нервная система и старение. Геронтология и гериатрия (Ежегодник). - Киев, 1983.- С.28-33. - Совм. с А.С.Ступиной и Н.А.Межиборской.
23. Структурные основы нарушения нейрогуморальной регуляции при старении // Нейрогуморальная регуляция и лекарственная терапия в старости. Геронтология и гериатрия (Ежегодник).- Киев, 1986.- С.17-21.- Совм. с А.С.Ступиной и Н.А.Межиборской.
24. Морфологические особенности реснитчатой и таницитарной эпителии при старении // Функции нейроглии. Труды международного симпозиума. - Тбилиси: Мецниереба, 1987. - С.298-302.
25. Ультраструктурное обеспечение адаптации системы микроциркуляции к гипоксии при старении // Возрастная патология сердечно-сосудистой системы. Геронтология и гериатрия (Ежегодник). - Киев, 1989. - С.28-33. - Совм. с А.С.Ступиной, П.В.Белошицким, Н.А.Межиборской и др.

26. Ультраструктурные особенности межклеточных взаимоотношений при старении // Актуальные вопросы патологической анатомии. - Харьков, 1990. - С.208-211. - Совм. с А.С.Ступиной, Н.А.Межиборской и А.К.Терманом.
27. Критерии морфо-функциональной оценки выраженности деструктивных и адаптационных изменений в тканях при старении // Превентивная геронтология и гериатрия. Геронтология и гериатрия (Ежегодник). - Киев, 1991. - С.71-76. - Совм. с А.С.Ступиной, Н.А.Межиборской и О.А.Давиденко.
тези доповідей на конференціях:
28. Вазопрессин, цереброспинальная жидкость и старение // Нейробиологические аспекты современной эндокринологии. Сборник научных трудов. - М., 1991. - С.29-30.
29. Структурные проявления старения нейросекреторных и эпидимных клеток // IV Всесоюз. съезд геронтологов и гериатров. (Кишинев, 1982). - Киев, 1982. - С.166-167.
30. Структурные изменения клеточных мембран при старении // IV Всесоюз. конференция по патологии клетки. - М., 1987. - С.64. - Совм. с А.С.Ступиной, Н.А.Межиборской и Н.В.Бержковым.
31. Ультраструктурные изменения сосудистых сплетений при старении. Морфометрическое исследование // I съезд геронтологов и гериатров УССР. (Днепропетровск, 1988). - Киев, 1988. - С. 105-106.
32. Структурные изменения гематоликворного барьера при старении // V Всесоюз. съезд геронтологов и гериатров. (Тбилиси, 1988). - Киев, 1988. - С.292.
33. Ультраструктурные изменения сосудистых сплетений при старении и некоторых экспериментальных воздействиях // Применение электронной микроскопии в медицине: Тез. докл. I Республ. конф. - Ивано-Франковск, 1989. - С.67.
34. Функциональная морфология гематоликворного барьера при старении // Актуальные вопросы морфологии: Тез. докл. III съезда анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов УССР. -

35. Ультраструктурные и ультрацитохимические изменения сосудистых сплетений мозга при старении // Механизмы старения и долголетия. - Тбилиси, 1991. - С.347-348.
36. Ultrastructural and cytochemical changes of choroid plexus of the brain aging // II European Congress of Gerontology. - Madrid, 1991. - P.177. - With A.S.Stupina.
37. Ultrastructural cellular alterations in aging and experiment// The 4th Asia / Oceania Regional Congress of Gerontology. - Yokohama, 1991. - P.341. - With A.S.Stupina, N.A.Mezhiborskaya and A.K.Terman.
38. Functional morphology of choroid plexus in aging // Ibid. - P. 341.
39. Возрастные ультраструктурные особенности реакции сосудистых сплетений на вазопрессин//Применение электронной микроскопии в медицине: Матер.конф.- Киев,1992.- С.30.- Совм. с Т.А.Дубилей.
40. Мембраносвязанные ферменты сосудистых сплетений мозга крыс при старении // V Всерос. конференция по патологии клетки. - М., 1993. - С.34.
41. Intercellular relationships in aging // World Congress of Gerontology. The XVth Congress of the Intern. Association of Gerontology. - Budapest, 1993. - P.92. - With A.S.Stupina, N.A.Mezhiborskaya and A.K.Terman.
42. Hypothalamo-neurohypophyseal system in aging and stress // Ibid. - P.107.
43. Иммуноцитохимическое определение пролактина в сосудистых сплетениях мозга при старении и острой гиперпролактинемии// Биологические механизмы старения: Тез.докл.- Харьков,1994.- С.77.
44. Ультраструктурное и иммуноцитохимическое исследование механизмов нейроэндокринной регуляции в системе сосудистые сплетения-цереброспинальная жидкость при старении и в условиях стимуляции //II Национальный Конгресс геронтологов и гериатров Укра-

- ны. - Киев, 1994. - С.300.
45. Межклеточные взаимоотношения в различных органах при старении (по данным комплексной морфо-функциональной оценки) // Там же. - С.301. - Совм. с А.С.Ступиной, Н.А.Межиборской, А.К.Терманом и др.
46. Morpho-functional changes in the blood - cerebrospinal fluid barrier in aging and experimental pathology // European Region Clinical Section Congress of the Intern. Association of Gerontology. - Florence, 1994. - P.144.
47. Механизмы нейроэндокринной регуляции в системе сосудистые сплетения - цереброспинальная жидкость по данным ультраструктурного и иммуноцитохимического анализа // IV Всерос. конф. "Нейроэндокринология - 95". - С.-Петербург, 1995. - С.57.
48. Neuroendocrine regulation in the choroid plexus - cerebrospinal fluid system in aging and stress // III European Congress of Gerontology. - Amsterdam, 1995. - 086.0077.
49. Morpho-functional peculiarities of the secretory cells ageing // Ibid. - 154.0125. - With A.S.Stupina, N.A.Mezhiborskaya, A.K.Terman and V.A.Zherebitskij.
50. Pattern of lipofuscin accumulation in nervous tissue and the way of its elimination as a marker of aging // V Intern. Symposium for Ceroid and Lipofuscin Pigments. - Tokyo, 1995. - P.30. - With N.A.Mezhiborskaya.

Квитницькая-Рыжова Т.Ю. Функциональная морфология и регуляция гемато-ликворного барьера при старении (рукопись). Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.00.11 - эмбриология, гистология и цитология. Киевский университет имени Тараса Шевченко, Киев, 1995.

Защищается 50 научных работ, которые содержат экспериментальные данные о структурных, ультраструктурных, морфометрических, гисто- и ультрацитохимических, а также иммуноцитохимических изменениях основных элементов ликворной системы мозга при старении и функциональных нагрузках. Установлен морфологический субстрат нарушения ликворообразования и состава цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при старении. На примере взаимодействия сосудистых сплетений (СС) с гормонами гипофиза изучены возрастные особенности нейроэндокринной регуляции в системе СС - ЦСЖ. Выявлено снижение эффективности механизмов нейроэндокринного контроля в этой системе и уменьшение ее резервных возможностей, что составляет одно из проявлений нарушения нейрогуморальной регуляции функций мозга в старости.

Kvitnitskaya-Ryzhova T.Yu. Functional Morphology and Regulation of the Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier in Aging (manuscript). Thesis for scientific degree of Doctor of Biological Sciences in specialty 03.00.11 - embryology, histology and cytology. Kiev University named after Taras Shevchenko, Kiev, 1995.

Defended are 50 scientific works, containing experimental data on structural, ultrastructural, morphometric, histo- and ultracytochemical, as well as immunocytochemical changes of the main components of the liquor brain system in aging and under functional loads. The morphological equivalent of impairment of cerebrospinal fluid (CSF) production and content has been established. Using the hypophyseal hormones interactions with the choroid plexus (ChP), age-related peculiarities of the neuroendocrine regulation in the ChP-CSF system were examined. A decrease has been shown in the effectiveness of the neuroendocrine regulation mechanisms in above system as well as in its reserve abilities in aging. This constitutes one of the manifestations of alteration in the neurohormonal regulation of brain functions in aging.

Ключові слова: ликворна система мозку, гемато-лікворний бар'єр, судинні сплетення шлуночків, стінка шлуночків, нейросекреторні нейрони гіпоталамусу, нейроендокринна регуляція, ультраструктура, старіння.

Підп. до друку 31.10.85 Формат 60×84¹/₁₆.
Папір друк. № 3 . Спосіб друку офсетний. Умовн. друк. арк. 20 .
Умовн. фарбо-відб. 20 . Обл.-вид. арк. 20 .
Тираж 720 . Зам. № 5-4621 .

Фірма «ВІПОЛ»
252151, Київ, вул. Волинська, 60.

AB 33.445