

616.13

X 65

О. К. Хмельницкий,
А. С. Ступина

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
МОРФОЛОГИЯ
ЭНДОКРИННОЙ
СИСТЕМЫ**

**ПРИ АТЕРО-
СКЛЕРОЗЕ
И СТАРЕНИИ**



О.К. Хмельницкий
А.С. Ступина

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТЕРО- СКЛЕРОЗЕ И СТАРЕНИИ



Ленинград «Медицина»
Ленинградское отделение
1989

616.13

ББК 52.5

X 65

УДК 616.13-004.6-07 : 616.43/45-091.8

Рецензент Н. Д. Ключков, д-р мед. наук, нач. каф. патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

АДТИ
АХВ. BEZURS MARKAZI

1584

Хмельницкий О. К., Ступина А. С.

X 65 Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении.— Л.: Медицина, 1989.— 248 с.: ил.

ISBN 5—225—01482—8

В монографии рассматривается участие эндокринной системы в процессе старения и в развитии атеросклероза. Системный подход с использованием гистологических, гистоэнзиматических, морфометрических и электронно-микроскопических методов позволил авторам выявить морфологические эквиваленты функции эндокринных желез при старении и атеросклерозе. Исследования гипоталамуса и эндокринных желез при атеросклерозе человека сопоставлены с результатами экспериментов, максимально приближенных к условиям атерогенеза у человека. Представленные материалы могут служить основой для разработки современных методов лечения и профилактики преждевременного старения и осложнений атеросклероза.

Книга предназначена для патоморфологов, патофизиологов, эндокринологов, биохимиков и геронтологов.

X 4107010000—112
039(01)—89 29—89

ББК 52.5

ISBN 5—225—01482—8

© Издательство «Медицина», Москва, 1989 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Изучение любого патологического процесса в возрастном аспекте является неперменным методологическим принципом. В связи с этим рассмотрение в одной монографии участия эндокринной системы в процессах старения и атеросклероза представляется весьма целесообразным. Авторы монографии — известные специалисты в области патоморфологии эндокринных желез (О. К. Хмельницкий) и изучения морфологических аспектов старения (А. С. Ступина); это позволило им плодотворно объединить большую серию оригинальных исследований (как собственных, так и сотрудников) в одном труде.

Большим достоинством монографии, созданной на материалах не только светооптической, но и электронной микроскопии, является использование количественных методов, позволяющих объективно оценить многие результаты и теоретические положения авторов. Монография построена на принципах системно-структурного подхода к анализу патоморфологического материала; это позволило авторам вполне обоснованно говорить именно о функциональной морфологии эндокринной системы. Еще одним достоинством монографии является положение о том, что при изучении атерогенеза методологически правильным может быть только комплексный подход, сочетающий разнообразные виды морфологических и биохимических исследований. Работа отвечает на многие вопросы об участии отдельных органов эндокринной системы в атерогенезе. Оставаясь на почве строго доказанных фактов, авторы достаточно критично относятся к их интерпретации в отношении роли эндокринной системы как при экспериментальном, так и естественно развивающемся атеросклерозе. Доказано, что атеросклероз характеризуется стадийностью изменений со стороны эндокринных желез, которые вначале носят приспособительный характер, а затем сменяются состоянием плюрогландулярной недостаточности.

Монографию отличают научная новизна, строгая оценка фактов, широта и глубина теоретических обобщений. Она, несомненно, будет ценным пособием по патоморфологии эндокринной системы, которая привлекает все большее внимание представителей многих специальностей.

Академик АМН СССР
профессор А. В. Смольяников

В последние десятилетия наблюдается тенденция к так называемому постарению населения, особенно выраженному в экономически развитых странах. Средняя продолжительность жизни людей увеличилась, и, что особенно важно, возросла доля пожилых и старых лиц среди населения многих стран мира. Демографические сдвиги требуют перестройки практической медицинской помощи и изменения акцентов фундаментальных исследований, поскольку в пожилом и старческом возрасте заболевания не только учащаются, но и протекают с определенными особенностями. При этом одновременно с раскрытием глубинных механизмов старения важно изучать заболевания, которые чаще всего наблюдаются в пожилом и старческом возрасте, в первую очередь атеросклероз.

Вполне оправдано стремление связать процесс старения с изменением центральных нервных аппаратов, определяющих регуляцию гомеостаза. Именно сокращение надежности системы регулирования гомеостаза лежит в основе патологии старости [Фролькис В. В., 1981].

Установлено, что на всех уровнях и во всех звеньях нейрогуморальной регуляции происходят перестройки в процессе старения [Фролькис В. В., 1981; Roth G., Hess G., 1982]. В работах школы В. В. Фролькиса с помощью методов электрофизиологии показана динамика возрастных изменений гипоталамической области. При этом установлено, что длительное поддержание гомеостаза целостного организма в условиях существенных изменений в различных органах и тканях осуществляется благодаря функции гипоталамуса. Показано значение гипоталамической регуляции в поддержании адаптационных процессов в стареющем организме. Установлено, что при старении изменяется чувствительность эндокринных желез к тропным гормонам гипофиза.

Получает дальнейшее подтверждение положение В. В. Фролькиса о том, что при старении повышается чувствительность тканей к гуморальным факторам на фоне снижения чувствительности к нервным воздействиям. Этому диссонансу в поступлении «нервной» и «гуморальной» информации в нервные центры придают большое значение во всей системе возрастной саморегуляции. В последние годы выявлено изменение числа специфиче-

ских рецепторов мембран к определенным гормонам в процессе старения.

Таким образом, с помощью современных методов электрофизиологии, биохимии и молекулярной биологии показано, что в позднем онтогенезе происходят значительные перестройки во всех звеньях нейрогуморальной регуляции. При этом важно, что в условиях «разрегулирования» в старости легче вызвать срыв адаптации и развитие патологических процессов. Возрастные изменения нейроэндокринной системы являются фоном, на котором быстрее развивается патологический процесс; более того, они в значительной степени определяют особенности болезней, присущих пожилому и старческому возрасту, среди которых главенствующее место занимает атеросклероз.

Все это ведет к необходимости пристального изучения не только функциональных, но и структурных изменений в различных звеньях эндокринной системы — в гипоталамусе и периферических эндокринных железах. Светооптическое исследование не всегда позволяет постичь суть возрастных внутриклеточных перестроек, так как подчас эти изменения не улавливаются с помощью обычных методов микроскопии. Результатом этого является фрагментарность, и подчас даже противоречивость, сведений о возрастных изменениях нейроэндокринной системы. Использование на светооптическом уровне гистохимических методов также не дает исчерпывающей информации об активности органоидов клеток паренхимы и капилляров, а также их взаимовлиянии, и не дает представления о сущности внутриклеточных перестроек.

Исходя из этого, авторы монографии и их сотрудники в своих исследованиях, посвященных изучению структурных сдвигов эндокринной системы при старении, основное внимание уделили ультраструктурным изменениям. Секционный материал для этой цели был непригоден из-за быстрых посмертных изменений в ультраструктурах клеток, наличия заболеваний (атеросклероз, гипертоническая болезнь, диабет и т. д.), а также индивидуальных различий агонального периода. Поэтому звенья эндокринной системы умерших старых людей изучались на светооптическом уровне, а для углубленного анализа проводились электронно-микроскопические исследования на старых животных.

Общеизвестно, что атеросклероз сопутствует старости, как тень сопутствует человеку. Не случайно выдающийся советский патолог И. В. Давыдовский (1967) рассматривал атеросклероз как проблему возраста, полагая, что возраст — самый мощный патогенный фактор атеросклероза. Создатель же комбинационной теории атеросклероза Н. Н. Аничков (1965) подчеркивал, что возрастные особенности строения сосудистой стенки имеют важное значение в развитии атеросклеротических поражений.

Но прогрессирующее развитие атеросклероза зависит, видимо, не столько от возрастных особенностей строения и обмена сосудистой стенки, сколько от изменяющегося гомеостаза стареющего организма. Связь между особенностями гормональных изменений и атеросклерозом давно привлекала внимание исследователей. Не случайно бытует мнение, что нервно-эндокринные расстройства регуляции обмена веществ в организме — важнейший фактор, потенцирующий атерогенез. Этому вопросу посвящено немало обзоров и монографий, среди авторов которых нельзя не назвать Л. А. Мясникова (1969) и R. Stout (1982). Однако почти все высказывания авторов обзоров и монографий основаны на обобщении клинических, биохимических и функциональных исследований. Между тем без учета данных о структурных изменениях в различных уровнях и звеньях эндокринной системы нельзя достоверно говорить о нарушениях гомеостаза при старости и атеросклерозе и оценивать роль той или иной эндокринной железы в атерогенезе. Лишь на основе морфологического анализа, особенно на субклеточном уровне, складывается коренное представление об изменении функционирования органа в ходе болезни, как на это указывают ведущие советские патоморфологи А. И. Струков и Д. С. Саркисов. Наибольшую ценность при этом приобретает выявление наиболее ранних изменений в структурах.

Нельзя сказать, что эндокринные железы были обойдены вниманием патоморфологов при изучении процессов старения и при атеросклерозе. Накопилось немало исследований, посвященных изучению функциональной морфологии различных эндокринных желез при атеросклерозе у человека и в эксперименте. Однако обобщающих работ в этом плане почти нет.

Сложность изучения эндокринной системы у человека связана прежде всего с отбором и группировкой материала, принципами структурности при исследовании секреторного процесса, учета морфологических перестроек и адаптивных процессов, с необходимостью сопоставления морфологии эндокринного органа с данными клинического исследования его функции и эффектами действия гормонов на периферии.

Трудности при обобщении связаны и с кажущейся относительно скудностью морфологических изменений в эндокринных органах при атеросклерозе у человека по сравнению с данными об ультраструктурных изменениях в эксперименте. Кажущейся потому, что при атеросклерозе, развивающемся длительное время, в исследуемых эндокринных железах могут оказаться зафиксированными картины, соответствующие не финалу болезни (агональный период), а тому, что ему предшествовало. Можно утверждать поэтому, что в случаях с коротким агональным периодом мы получаем на светооптическом уровне материал, «чистота» которого может конкурировать при наблюдении

правильности методологических подходов к морфологическим исследованиям эндокринной системы у человека с экспериментальным материалом.

Трудности — в создании экспериментальной модели атеросклероза человека, которая отражала бы все стороны заболевания. Практически это невозможно из-за многообразия факторов, оказывающих влияние на развитие процесса у человека. Поэтому любую модель экспериментального атеросклероза, включая и классическую гиперхолестериновую, нельзя рассматривать как идентичную атеросклерозу человека. И если классическая модель атеросклероза обусловила прогресс в изучении формального морфогенеза атеросклеротического процесса в сосудистой стенке, то этого нельзя сказать о раскрытии патогенетических механизмов атеросклероза.

В случаях, когда исследуется эндокринная система стареющих лабораторных животных, можно говорить о несомненной общности в процессах старения всего животного мира. В условиях же экспериментального атеросклероза у лабораторных животных общность процессов в эндокринной системе при хронически развивающемся атеросклерозе у человека относительна.

Учитывая перечисленные трудности в изучении функциональной морфологии эндокринной системы при атеросклерозе, авторы в своих исследованиях сосредоточили усилия не столько на ультраструктурном описании изменений различных звеньев эндокринной системы, сколько пытались выяснить взаимосвязь между ними, опираясь на адекватные морфологические исследования. Подобный системный подход в изучении функциональной морфологии эндокринной системы как при старении, так и при атеросклерозе позволил уделить особое внимание выяснению надежности и стабильности отдельных ее звеньев, которые тесно связаны процессами адаптации и компенсации. При этом изменения в гипоталамусе и эндокринных железах были рассмотрены, с одной стороны, на основе сложившегося в филогенезе иерархического принципа гуморального управления, а с другой — учитывалась, по мере возможности, вероятность функциональной взаимосвязи периферических эндокринных желез между собой.

В исследованиях преимущественно освещались те звенья эндокринной системы, которые имеют наибольшее значение в процессе старения и атерогенеза. При этом, естественно, авторы излагали более подробно результаты собственных исследований, а материалы литературы были сведены до минимума.

Представленные в монографии обобщенные данные о структурных изменениях в сопоставлении с клиническими, биохимическими и функциональными исследованиями помогут составить более полное представление о состоянии эндокринной системы в процессе старения и атерогенеза. Предлагаемая монография

является результатом многолетних исследований, проводимых на кафедре патологической анатомии Ленинградского института усовершенствования врачей им. С. М. Кирова и лаборатории морфологии и цитологии Института геронтологии АМН СССР. Авторы приносят глубокую благодарность своим сотрудникам, данные которых использованы в настоящей монографии: Э. К. Бойко, З. А. Власовой, И. И. Гринцевич, Т. Ю. Квитницкой-Рыжовой, В. В. Лавреновой, Н. М. Манизер, Н. А. Межиборской, А. А. Топчан, В. М. Шапошникову. Они будут признательны за любые критические замечания по поводу изложенных в настоящей монографии материалов, которая является первым опытом обобщения исследований структурных изменений эндокринной системы при старении и атеросклерозе.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АгК	—	агранулярная клетка
Аф	—	аутофагосома
БМ	—	базальная мембрана
ВяВ	—	внутриядерные включения
ВтЛ	—	вторичная лизосома
ГЭС	—	гранулярная эндоплазматическая сеть
ГтК	—	гонадотропная клетка
К	—	коллаген
КтК	—	кортикотропная клетка
Л	—	липидное включение
ЛоМ	—	лабиринтообразная мембрана
Лф	—	липофусциновое включение
М	—	митохондрия
МпС	—	миелиноподобная структура
ОП	—	отросток питунцита
ПК	—	пластинчатый комплекс
ПкП	—	перикапиллярное пространство
ПрК	—	просвет капилляра
СГ	—	секреторная гранула
СтК	—	соматотропная клетка
ТтК	—	тиреотропная клетка
ТН	—	терминаль нейросекреторной клетки
Э	—	эритроцит
Эн	—	эндотелиоцит
Я	—	ядро
Яд	—	ядрышко

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ
ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТАРЕНИИ**

В процессе старения морфологические изменения развиваются как во всех компонентах эндокринных желез, так и в регулирующих нервных центрах. Они обнаруживаются в клетках паренхимы желез, нейронах, а также в стромальных элементах. Значительный интерес представляют изменения гистогематического барьера эндокринных желез и регулирующих центров, поскольку эти изменения могут быть тесно связаны с развивающейся у человека патологией сердечно-сосудистой системы.

Только при использовании электронной микроскопии можно изучить функционально-морфологическое состояние различных компонентов клетки, основываясь на анализе тонкой структуры органелл, их расположении и взаимосвязи с различными компонентами клетки, и выяснить межклеточные взаимоотношения.

Чрезвычайно важно при этом не только обнаружить морфологические проявления повреждения клеток и их органелл, но и выявить структурные признаки адаптационных перестроек, степень их выраженности в различных клетках одного органа, а также в однотипных клетках различных желез и клетках различных популяций. Изучение адаптационных клеточных реакций в процессе старения позволяет выявить морфологический субстрат приспособительных реакций, обеспечивающих возможность существования организма в условиях возрастного повреждения отдельных клеток. Выявление этого звена важно не только в теоретическом плане, но и необходимо для разработки средств возможного воздействия на организм с целью лечения и обеспечения максимальной продолжительности жизни. Решение этой задачи требует сравнительного исследования всех звеньев эндокринной системы, а также использования комплекса морфологических методов, среди которых значительное место отводится ультраструктурному анализу.

Следует отметить, что в эндокринных железах человека трудно, а порой невозможно, выявить чисто возрастные изменения, поскольку нельзя исключить влияния ранее перенесенных заболеваний, а также структурные проявления патологии, приведшей к смерти. В связи с этим при изучении возрастных структурных особенностей эндокринной системы оправдано использование лабораторных животных. Это диктуется также возможностью использования современных методов исследова-

ния, требующих ранней фиксации материала, тогда как агональное состояние и посмертные изменения осложняют проведение таких исследований у человека.

В условиях покоя некоторые клетки взрослого и старого организма ничем друг от друга не отличаются. Лишь в условиях повышенной функциональной нагрузки четко выступают структурные различия, свидетельствующие о неодинаковой реактивной способности клеток и о различной степени адаптационных перестроек. Этим диктуется необходимость изучения тонких структурных изменений в процессе старения не только в клетках интактных животных, но и в клетках животных различного возраста в условиях функциональных нагрузок. Все это оправдывает исследования структурных изменений в эндокринной системе при экспериментальных воздействиях у животных различных возрастных групп — взрослых и старых.

При изучении тонких структурных изменений в клетках различных органов и тканей можно выделить ряд признаков старения, не зависящих от их органоспецифичности и вида тканей [Ступина А. С., 1978]. Эти перестройки можно условно назвать *«общими структурными чертами старения клетки»*. Степень выраженности их и частота появления в клетках различных тканей и органов не одинаковы. Вместе с тем в отдельных тканях и органах на светооптическом и особенно электронном микроскопическом уровне выявляются перестройки, характерные для определенных тканей, органов — *органоспецифические черты старения клетки*. В полной мере это можно отнести к эндокринной системе, в клетках которой следует различать, с одной стороны, общие черты старения, а с другой — отметить органоспецифические особенности. Исходя из этого, изложению возрастных органоспецифических изменений в различных звеньях эндокринной системы предпосылаются общие изменения, характерные для старения в клетках паренхимы и в гистогематическом барьере.

Глава 1

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТАРЕНИИ

ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ИНКРЕТОРНЫХ КЛЕТОК

При изучении процессов старения следует выделить клетки статической популяции, утратившие способность к делению и обновлению. Длительность жизни таких клеток равна длительности жизни всего организма; к ним относятся нейроны, в частности нейроны области заднего и среднего гипоталамуса. Клетки эндокринных желез относятся к другой популяции диф-

ференцированных постмитотических клеток; они не утрачивают способность к митотическому делению при определенных условиях и сохраняют способность к восстановлению за счет камбиальных стволовых клеток, длительность жизни которых значительно меньше продолжительности жизни всего организма. Клетки ядер переднего гипоталамуса занимают особое положение, поскольку в отличие от обычных нейронов в них постоянно происходят процессы физиологической дегенерации и обновления. Общими чертами, характерными для процесса старения, прежде всего следует считать неравномерность (гетерогенность) и разновременность (гетерохронность). Гетерогенность и гетерохронность проявляются на всех уровнях организации, однако выражены они неодинаково в различных железах. Так, в надпочечниках возрастные изменения проявляются довольно слабо; в гонадах они более демонстративны, чем в других железах. Гетерогенность наблюдается на уровне различных клеток в пределах одной железы. Неравномерность выражена и на уровне органелл — нередко измененные митохондрии соседствуют с совершенно сохранными. Неравномерность процессов старения демонстративна и в нервной ткани. Так, в ядрах заднего гипоталамуса изменения менее выражены, чем в коре головного мозга и в нейросекреторных ядрах [Ступина А. С. и др., 1986]. В свою очередь, в разных ядрах заднего гипоталамуса изменения гетерогенны, как показала наша сотрудница Н. А. Межиборская (1970).

Обращая внимание на гетерогенность и гетерохронность структурных изменений в процессе старения в эндокринной системе, мы хотим подчеркнуть значение этой неравномерности как адаптационного процесса, поскольку изменения, происходящие лишь в части клеток или органелл, сами по себе обеспечивают условия для нормальной функции других структур, поддерживающих жизнеспособность клеток и организма, что было бы невозможно при вовлечении в процесс старения всех структурных элементов системы. Следует отметить, что гетерохронность и гетерогенность характерны для старения вообще, а не только для эндокринной системы.

К общим чертам старения следует также отнести (независимо от органа) вовлечение в процесс паренхиматозных элементов органа, стенок капилляров, а также межуточной ткани, что имеет особенно важное значение в эндокринных железах, богатых капиллярной сетью. В процессе старения в эндокринных железах происходит уменьшение числа клеток паренхимы, что представляет общебиологический процесс, который описан почти во всех органах [Sato T., Tauchi H., 1978] и рассматривается как результат недостаточной физиологической регенерации. При этом причина происходящего изменения плотности расположения клеток паренхимы на единицу объема не одно-

значна. Изменение плотности, с одной стороны, можно объяснить изменениями объема самих клеток, с другой — расширением гистогематического барьера, в частности базальной мембраны капилляров. Поскольку в эндокринных железах степень капилляризации высока, то увеличение толщины базальных мембран должно быть учтено при морфометрических исследованиях эндокринных желез у лиц пожилого и старческого возраста точно так же, как и изменения размеров паренхиматозных клеток.

Объем клеток при старении также не постоянен даже при одинаковых средних показателях. Некоторые клетки уменьшаются в объеме, атрофируются, однако часть клеток паренхимы эндокринных желез увеличивается в объеме, что следует рассматривать как проявления адаптации в связи с уменьшением числа клеток и изменением условий их жизнедеятельности. Происходит увеличение и ядра, и цитоплазмы, но последняя увеличивается в большей степени, что приводит к уменьшению ядерно-цитоплазматического отношения (индекса). Это же наблюдается и при уменьшении объема ядра. Следует отметить, что в различных железах этот процесс выражен неодинаково.

В процессе старения происходят изменения структуры и функции всех компонентов клетки. Важными представляются изменения ядер клеток, поскольку, как известно, именно здесь хранится основной генетический материал клетки и осуществляются процессы, связанные с реализацией наследственной информации. Данные о том, что «хронометр» клеточного старения находится в ядре, а ход его может определяться как стохастически, так и запрограммированными событиями [Hayflick L., 1984], объясняют интерес исследователей к изучению свойств ядра и его компонентов. В литературе наиболее освещены данные молекулярной биологии о различиях в композиции хроматина, соотношениях РНК и ДНК, гистонов и негистоновых блоков, касающихся печени, миокарда. Ядра клеток эндокринных желез и гипоталамических структур в процессе старения изучены недостаточно.

При старении изменения размеров ядер клеток происходят в различных отделах нейроэндокринной системы неодинаково. Так, в области заднего гипоталамуса, по данным Н. А. Межиборской (1980), размеры ядер клеток статической популяции — нейронов — с возрастом увеличиваются за счет возрастания количества клеток с очень крупными ядрами. Установлено уменьшение размеров ядер нейросекреторных клеток, происходящее за счет увеличения числа клеток с мелкими ядрами. В клетках паренхимы эндокринных желез также происходят изменения объема ядер; если средние показатели их не изменяются, то при анализе распределения классов отмечаются различия гистограмм. В пределах одной железы могут наблюдаться

неодинаковые показатели. Наряду с уменьшением объема ядер, в других клетках появляются крупные ядра. При оценке функционального значения увеличения объема ядер необходимо учитывать состояние хроматина ядра, а также органелл цитоплазмы, их взаиморасположение. Только в активно функционирующей клетке увеличение объема ядра можно рассматривать как компенсаторное усиление функции клетки в ответ на уменьшение количества клеток, а также атрофию и дистрофические изменения.

Для процессов старения характерны изменения формы ядра, происходящие однонаправленно и однотипно в клетках различных популяций. В молодом возрасте ядра имеют сферическую или овальную форму и сравнительно ровную, гладкую кариолемму, показатель фактора формы близок к единице; в процессе же старения форма ядерных мембран резко усложняется. Ядро приобретает фестончатую форму за счет многочисленных инвагинаций ядерных мембран в глубь ядра; показатель фактора формы резко снижается и достигает в некоторых ядрах величины 0,3—0,4. Такие многочисленные глубокие инвагинации приводят к значительному увеличению площади поверхности ядерных мембран (рис. 1).

Увеличение площади ядерных мембран, принимающих участие в регуляции ядерно-цитоплазматических взаимоотношений и энергообеспечения ядра, можно рассматривать как адаптацию клеток к условиям существования в позднем онтогенезе. Это предположение подтверждается тем, что в ядерной мембране увеличивается количество поровых комплексов, а также нередко в участках цитоплазмы, инвагинированных в глубь ядра, определяется большая концентрация РНК (что указывает на функциональную активность в этих участках клетки). Следует отметить, что фестончатые очертания могут приобретать ядра дистрофически измененных и гибнущих клеток в связи с кариопикнозом. Это состояние клетки легко отличить от вышеописанных адаптационных перестроек мембран, неодинаково выраженных в нейронах, глиоцитах гипоталамуса, а также в клетках паренхимы разных эндокринных желез.

Представляются важными структурные и функциональные изменения генетического материала клетки, поскольку в основе большинства современных теорий старения лежат предположения о том, что возрастная модификация генетического материала — существенный фактор старения.

В клетках эукариот генетический аппарат представлен в виде сложных дезоксирибонуклеопротеидных комплексов, образующих главные в функциональном отношении структуры в ядре — хромосомы, на которых осуществляется передача генетической информации от ДНК к белку с помощью информационных РНК, регуляция этих синтетических процессов, а также редупликация

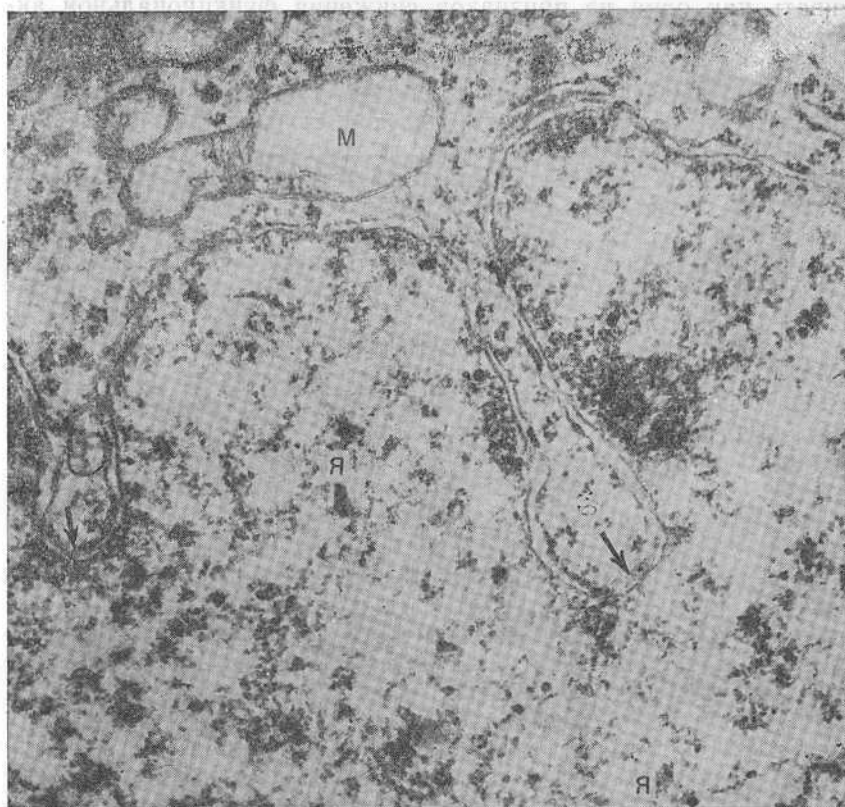


Рис. 1. Светлый нейрон заднего гипоталамуса старого животного. Глубокие инвагинации ядерных мембран, $\times 22\ 000$.

ДНК при клеточном делении. Большая часть этих процессов осуществляется в ядре в стадии интерфазы, когда хромосомный материал представлен конденсированным и деконденсированным хроматином [Ченцов В. Ю., 1974]. Это обуславливает интерес к возрастным изменениям именно интерфазного ядра. Как показали наши исследования, в том числе проведенные с Т. Н. Мозжухиной, в процессе старения происходят заметные изменения в хроматине: в большинстве клеток увеличивается доля плотного, конденсированного хроматина (гетерохроматина), тогда как объем неконденсированного (эухроматина) — уменьшается. Область эухроматина соответствует наиболее активной его зоне, где происходит синтез РНК, тогда как гетерохроматин — транскрипционно инертен, поэтому факт увеличения площади конденсированного хроматина можно рассмат-

ривать как один из признаков снижения функциональной активности ядра. Процесс гетерохроматизации демонстративен в части клеток паренхимы и эндотелиоцитах капилляров эндокринных желез, четко выражен в нейросекреторных клетках и наблюдается в отдельных относительно сохранных при старении клетках заднего гипоталамуса (в последнем он выражен в меньшей степени, чем в нейронах области коры).

Вместе с тем, несмотря на перестройку хроматина, количество ДНК в ядрах клеток при старении не меняется. Концентрация РНК в ядре нейронов заднего гипоталамуса, как показали исследования в нашей лаборатории, при старении снижается. Учитывая данные планиметрии, свидетельствующие об увеличении объема ядер, можно полагать, что падение концентрации РНК связано с увеличением ядра и является относительным. В этих же нейронах в ядрах отмечено изменение концентрации активных тиоловых групп — концентрация сульфгидрильных групп нарастает, тогда как концентрация дисульфидных связей снижается — это может свидетельствовать о нарушении структуры белковых молекул.

В клетках паренхимы эндокринных желез также наблюдаются некоторое снижение ядерной РНК и уменьшение гранулярного компонента ядрышка. Вместе с тем в части клеток, особенно гипертрофированных, объем ядрышек увеличен, нередко имеется по два ядрышка, что свидетельствует о развитии адаптационных процессов в ядре.

Нами отмечено появление в процессе старения клетки так называемых внутриядерных включений [Ступина А. С. и др., 1987]. В нейронах гипоталамической системы внутриядерные включения встречаются чаще, чем в ядрах клеток эндокринных желез. В литературе эти структуры описаны в ядрах различных тканей животных и человека, в том числе в нейронах, реже — в глиальных клетках, в эпителиальных клетках как в норме, так и в патологии [Tateshi J. et al., 1984].

Нами описаны истинные и ложные внутриядерные включения. Среди истинных включений встречаются фибриллярные, вакуолеобразные, мембранные и реже — липидные внутриядерные включения (рис. 2). Фибриллярные внутриядерные включения представляют собой фибриллы длиной до 5 мкм, толщиной 7...11 нм, отстоящие друг от друга на 4...6 нм и образующие пучки толщиной до 100...140 нм. Расположение фибрилл в пучке параллельное, веерообразное или щетковидное; пучки расположены свободно в кариоплазме и не связаны с другими структурами ядра. Вакуолеобразные включения имеют разнообразную форму, окружены четкой, одинарной мембраной, иногда утолщенной, иногда расслоенной; диаметр вакуолей — от 0,2 до 1,2 мкм, содержимое электронно-прозрачное, иногда содержатся пузырьки и мембраны. Если пучки фибрилл единичны,

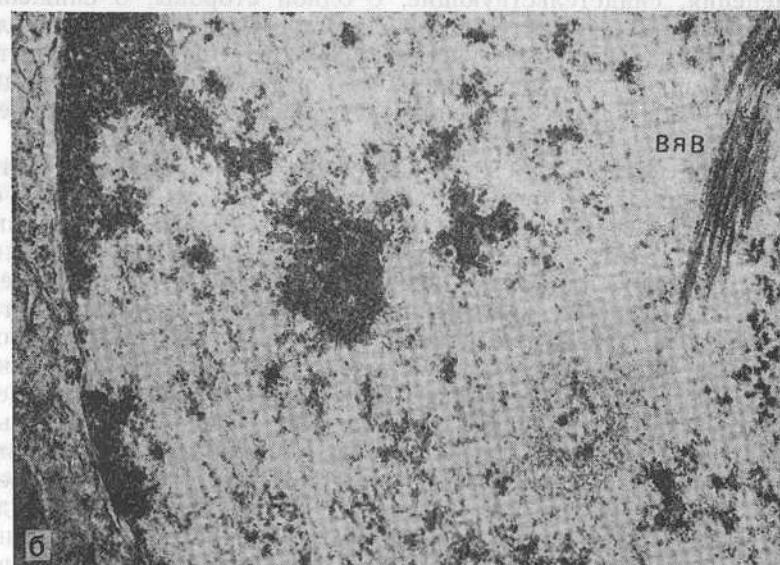
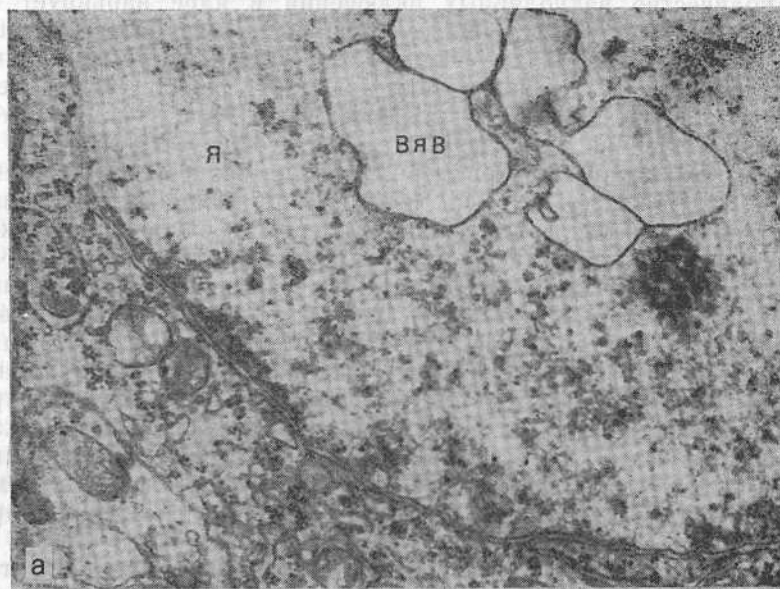
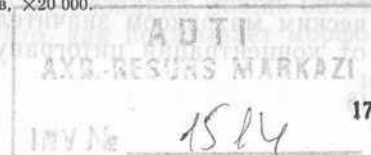


Рис. 2. Внутрядерные включения у старого животного.
 а — вакуолеобразные включения в ядре нейросекреторной клетки; б — фибриллярные включения в ядре спонгиозита коры надпочечников, $\times 20\,000$.



то количество вакуолярных включений в ядре варьирует от одиночных до 20, частично сливающихся. Такой вид чаще встречается в нейронах и нейросекреторных клетках. Липидные включения представлены в виде единичных капель, ограниченных одинарной мембраной, и выявлены в ядрах спонгиозитов коры надпочечников.

Происхождение внутриядерных видов включений неодинаково. Как показано I. Fukui (1978), фибриллярные включения являются негистоновой фракцией ядерных белков и содержат актин и тубулин, что позволяет предположить их участие во внутриядерных движениях. Наличие внутриядерных включений преимущественно в клетках старых животных позволяет связать их с возрастными особенностями метаболизма. Уменьшая «эффективный ядерный объем», включения нарушают полноценное функционирование клеток. Появление этих структур при патологических процессах дает основание рассматривать их как признаки гибели клеток [Brion I. et al., 1982]. К таковым можно отнести вакуолеобразные включения, являющиеся, по нашему мнению, начальными признаками глубоких изменений ядра с развитием вакуолизации.

Таким образом, в структуре ядра при старении развиваются изменения, свидетельствующие, с одной стороны, о снижении интенсивности белкового синтеза (гетерохроматизация, появление внутриядерных включений); с другой стороны, об адаптационных процессах, направленных на поддержание функции ядра (в части клеток увеличиваются объем ядер, площадь ядерных мембран).

В процессе старения происходят изменения во всех оргanelлах клетки, а также в цитоплазматическом матриксе; он приобретает неодинаковую электронную плотность в различных клетках, а также в различных участках одной клетки. Наблюдается очаговое или тотальное просветление матрикса (вследствие отека), или же уплотнение его. Эти состояния отличаются от существующей в нормальных условиях неодинаковой плотности цитоплазматического матрикса, дающей основание некоторым исследователям условно выделить так называемые светлые и темные клетки, что, как правило, связано с различным функциональным состоянием клеток. Например, цитоплазма темных клеток имеет большую электронную плотность вследствие обилия цитогранул — рибосом и гликогена, что свидетельствует о напряженных синтетических процессах, а так называемые светлые клетки бедны цитогранулами, что оценивается как результат окончания секреторного цикла. В отличие от «нормальных» светлых и темных клеток, при старении контраст между электронно-прозрачным и плотным цитоплазматическим матриксом значительно больший; плотность зависит не от концентрации цитогранул, а связана с гомогенизацией и

уплотнением матрикса, иногда вплоть до формирования парциальных некрозов. Вместе с тем прозрачность цитоплазматического матрикса светлых клеток при старении часто связана с очаговым или тотальным отеком цитоплазмы; при этом расстояние между органеллами увеличивается, нарушается внутриклеточная архитектура. Отмеченные изменения более демонстративны в нейросекреторных клетках, встречаются также в глиоцитах, реже — в нейронах заднего гипоталамуса и менее демонстративны в клетках паренхимы эндокринных желез и эндотелиоцитах кровеносных капилляров.

Среди органелл клетки при старении раньше других и наиболее постоянно изменяются энергообразующие структуры: меняются форма, величина, внутренняя структура митохондрий, а также их число. Матрикс митохондрий чаще просветлен неравномерно, кристы расположены неправильно, число их уменьшено вследствие разрушения, гомогенизации, фрагментации. Нередко происходят спирализация и утолщение внутренней митохондриальной мембраны с формированием миелоноподобных структур (рис. 3). Количество митохондрий нередко уменьшается. Вместе с тем появляются крупные митохондрии, процент их возрастает: возникают отдельные гигантские митохондрии — мегамитохондрии, сохраняющие структуру мембран и многочисленных плотно упакованных крист, умеренно просветленный матрикс. Оценивая функциональное значение отмеченных перестроек в митохондриях при старении, их можно условно разделить на три вида:

- 1) изменения, свидетельствующие о повышенной функциональной нагрузке — умеренное просветление матрикса митохондрий при сохранении структуры мембран и крист;

- 2) изменения, свидетельствующие о снижении функции и деструкции — спирализация и миелоноподобные перестройки внутренней мембраны, резкое набухание с вакуолизацией и разрушением крист;

- 3) адаптационно-компенсаторные перестройки — гипертрофия митохондрий, сохранивших большое количество крист, и формирование мегамитохондрий.

При оценке функционального значения перестроек митохондрий имеет значение не только структура органеллы, но и ее расположение в клетке. Так, активно функционирующие и гипертрофированные митохондрии, как правило, соседствуют с гранулярной эндоплазматической сетью либо с наружной ядерной мембраной; дистрофически измененные и гниущие митохондрии чаще располагаются вдали от ядра; нередко вблизи них располагаются первичные лизосомы, что указывает на возможность их гибели и включения в аутофагические тела. Несмотря на уменьшение количества митохондрий, общий объем их в клетке может не изменяться, что, как показывает морфо-

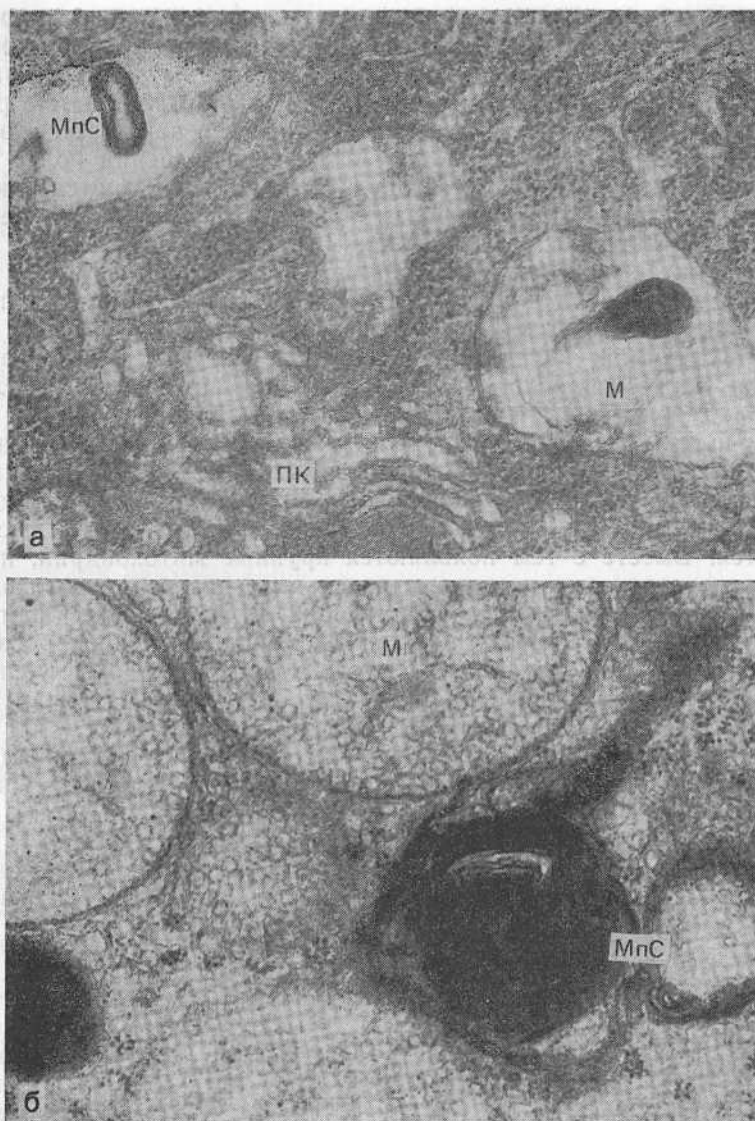


Рис. 3. Миелиноподобные структуры в митохондриях клеток старого животного.

а — в темном нейроне медиального мамиллярного ядра гипоталамуса; б — в спонгиозитах пучковой зоны надпочечника, $\times 17\,000$.

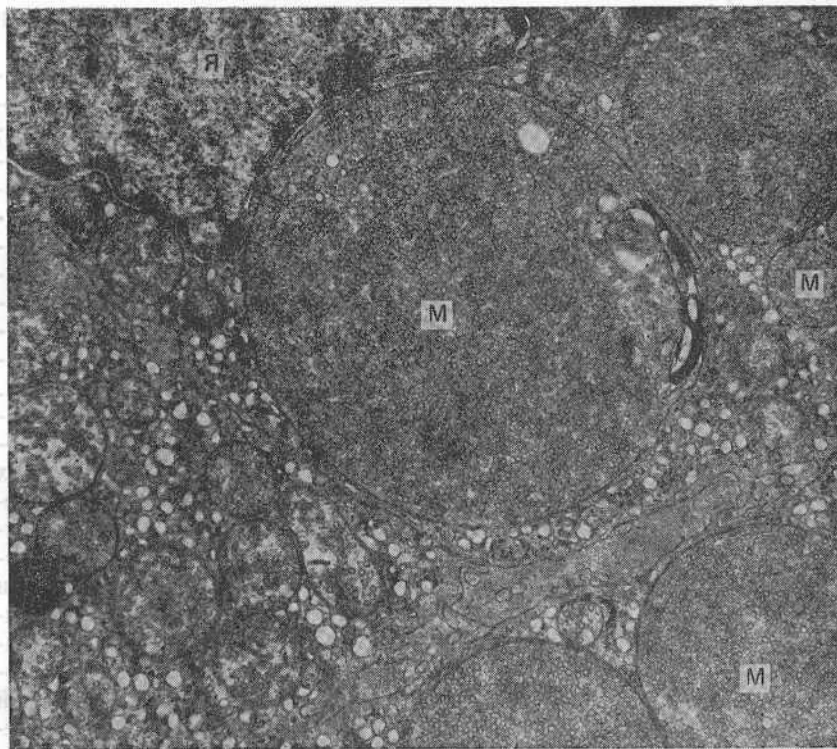


Рис. 4. Спонгиоцит коры надпочечников старого животного. Гипертрофия митохондрий с формированием мегамитохондрий; в одной из них — утолщение мембран с образованием миелиноподобных структур, $\times 12\,000$.

метрический анализ, является результатом увеличения объема каждой митохондрии или же количества крупных митохондрий. Следует также отметить, что изменения митохондрий гетерогенны и нередко рядом с деструктивно измененной органеллой располагается полностью сохранившаяся митохондрия.

При сопоставлении изменений митохондрий нейронов, клеток паренхимы и капилляров эндокринных желез следует выделить частоту гипертрофии митохондрий, а также размеры мегамитохондрий в спонгиоцитах коры надпочечников (рис. 4), что, по всей вероятности, связано с особенностями функции этих клеток, в которых митохондрии с трубчатыми кристами принимают участие в синтезе гормона; гипертрофия их отражает адаптацию клетки в ответ на гибель части митохондрий при необходимости высокого уровня выработки гормона.

Следует отметить, что все перестройки митохондрий клеток нейроэндокринной системы не являются специфичными только

для этой системы; они отмечены нами и в других органах и системах [Ступина А. С. и др., 1984, 1986].

Изменяются в процессе старения и белоксинтезирующие органеллы цитоплазмы: уменьшается площадь гранулярной эндоплазматической сети, цистерны ее, как правило, расширены; снижается плотность расположения рибосом на мембранах ретикулума. Вместе с тем в отдельных клетках структурная организация гранулярной эндоплазматической сети имеет признаки высокой степени синтетических процессов — обилие канальцев и цистерн, мембраны которых богаты рибосомами, близость их к митохондриям и ядерной мембране. Характер перестройки гранулярного эндоплазматического ретикулума в определенной степени зависит от особенностей его структуры в различных клетках и функциональных особенностей самих клеток. Так, комплекс цистерн со скоплением свободных рибосом в нейронах, как известно, формирует хроматофильное вещество — телеца Ниссля. Возрастное уменьшение РНК в этих клетках на светооптическом уровне проявляется хроматолизом, снижением интенсивности окраски телец Ниссля. Степень выраженности этого процесса в нейронах гипоталамуса невелика, отмечается гетерогенность процесса. Электронно-микроскопически в нейронах заднего гипоталамуса выявляется уменьшение рибосом на мембранах гранулярного эндоплазматического ретикулума и свободных рибосом между цистернами. В клетках паренхимы эндокринных желез гранулярный эндоплазматический ретикулум представлен цистернами различной величины, в результате чего уменьшение рибосом в цитоплазме и на мембранах неравномерно выражено в различных клетках.

Неоднозначны при старении перестройки пластинчатого комплекса: нередко в рядом расположенных клетках наряду с атрофией его канальцев и везикул в некоторых встречаются гиперплазия и гипертрофия структур пластинчатого комплекса, увеличиваются объем и площадь элементов комплекса, что также можно рассматривать как адаптационную реакцию. Наиболее демонстративны гипертрофия и гиперплазия пластинчатого комплекса гипоталамической области, где в отдельных нейронах пластинчатый комплекс располагается не только вблизи ядра, но и в нескольких участках перикариона, занимая значительный объем цитоплазмы.

Весьма характерны для процессов старения изменения лизосомального аппарата. Наблюдается увеличение числа первичных лизосом, располагающихся в различных участках цитоплазмы, преимущественно вблизи или в непосредственном контакте с поврежденными органеллами (чаще митохондриями), что позволяет рассматривать увеличение числа первичных лизосом как реакцию на повреждение. Нередко первичные лизосомы обнаруживаются в области пластинчатого комплекса, что

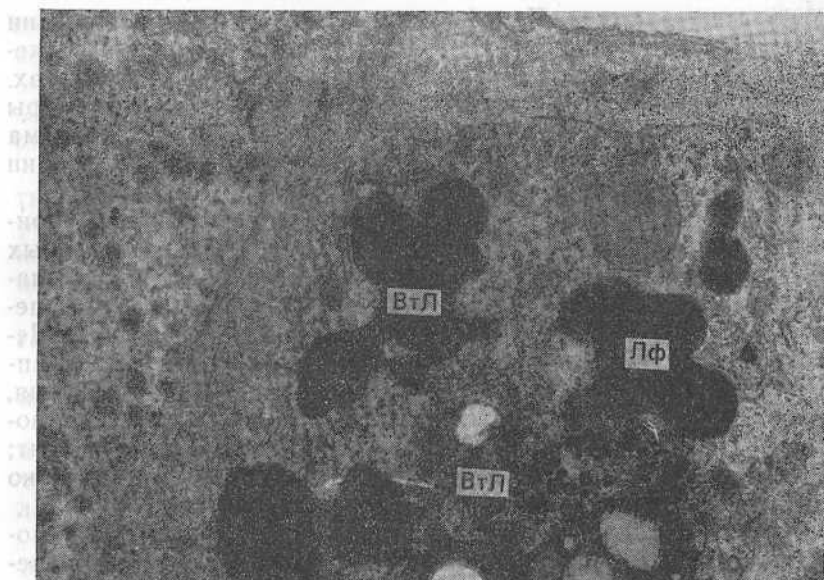


Рис. 5. Хромаффинная клетка надпочечника старой крысы. Скопления вторичных лизосом с включениями липофусцина в периферической части цитоплазмы, $\times 15\,000$.

указывает на процесс их формирования. Наиболее постоянный признак старения клетки — появление вторичных лизосом и постлизосом в виде остаточных телец и миелиноподобных структур. Вторичные лизосомы встречаются в различных участках цитоплазмы, чаще — на периферии клетки, и имеют сложное строение, включая липидные капли, электронно-плотный материал, гомогенный или волокнистый, а также зерна липофусцина (рис. 5). В настоящее время имеются многочисленные исследования, посвященные накоплению липофусцина в клетках нервной системы в процессе старения [Агафонов В. А., 1977; Ikeda H. et al., 1985]. В зависимости от типа клетки, от локализации их в различных отделах нервной системы степень накопления липофусцина неодинакова, что в некоторой мере соответствует выраженности других морфологических признаков старения и свидетельствует о темпе этого процесса. Н. А. Межиборская (1980) при электронно-микроскопическом изучении показала, что в нейронах заднего гипоталамуса также встречаются зерна липофусцина, однако накопление его значительно меньше, чем в клетках коры и спинном мозге. Т. Ю. Квитницкая-Рыжова отметила значительно большую степень содержания липофусцина в нейросекреторных клетках, чем в нейронах среднего и

заднего гипоталамуса. Липофусцинные включения при старении появляются в цитоплазме клеток паренхимы эндокринных желез. Степень этого процесса неодинакова в различных железах. Наиболее выражены накопления липофусцина в клетках коры надпочечников, что обусловлено особенностями метаболизма железы, секретирующей липосодержащие гормоны; липофусцин в клетках надпочечника содержится и в молодом возрасте.

Появление липофусцина в клетках при старении рассматривается как накопление балластных веществ — недоокисленных продуктов липидного распада. При этом липофусцин включается в состав вторичных лизосом и может выводиться из клеток; его можно видеть в перикапиллярных пространствах. Некоторые исследователи считают накопление липофусцина адаптивной реакцией клетки. Мы не разделяем эту точку зрения, так как активные ферменты определяются не в самом липофусцине, а в лизосомах, в состав которых входит пигмент; когда же формируются остаточные тельца, содержащие только липофусцин, то никакие ферменты не определяются.

В процессе старения несколько изменяется структура гормональных гранул — наблюдаются некоторый полиморфизм, неодинаковые размеры гранул, кристаллоидные включения.

Изменения поверхностной мембраны клеток не демонстративны, однако наряду с сохранением ее непрерывности и целостности иногда наблюдаются очаговое уплотнение, повышенное сродство к осмию. В паренхиме эндокринных желез при старении также отмечаются особенности структуры межклеточных контактов. При этом площадь поверхностных мембран клеток увеличивается не только за счет увеличения объема клетки, но и за счет формирования многочисленных микровыростов и микроворсин в межклеточных промежутках, что весьма демонстративно в перикапиллярных зонах. Увеличение площади поверхности клеток в области контакта с капиллярами позволяет предположить адаптационное значение такой перестройки в некоторых эндокринных железах.

В гипоталамусе так же, как и вообще в нервной системе, описаны возрастные изменения структуры межклеточных контактов — синапсов. Отмечено уменьшение количества аксодендритических и аксосоматических синапсов в различных областях мозга старых животных [Bondareff W., 1979] с увеличением денродендритических [Hasan M., Glees P., 1973] и уменьшением синапсов на дендритных шипиках. Развиваются структурные изменения синапсов (на клетках, имеющих возрастные изменения) в виде уменьшения количества синаптических пузырьков, уменьшения площади «активных» зон, наличия отростков глиальных клеток в синаптических щелях. Вместе с тем нейроны без выраженных возрастных изменений имеют большое количество активных, богатых синаптическими пузырьками

синапсов с выраженными активными зонами на синаптической поверхности мембран.

Таким образом, можно выделить три типа структурных изменений в клетках эндокринной системы, развивающихся при старении:

1) умеренное просветление матрикса митохондрий и контактирование их с цистернами эндоплазматического гранулярного ретикулума, эухроматизация ядра, увеличение числа поровых комплексов в ядерной мембране свидетельствуют о **повышенном функциональном состоянии**;

2) деструкция, атрофия и дистрофия, т. е. **повреждения органелл и клетки**;

3) гипертрофия и гиперплазия органелл свидетельствуют об **адаптационных перестройках в клетках**.

Вышеописанные изменения в ядре и цитоплазме выражены в различных клетках неодинаково и встречаются не во всех клеточных элементах; рядом с измененными клетками или органеллами присутствуют полностью сохранившиеся структуры.

Возрастные изменения не носят специфического характера для нервной и эндокринной систем; аналогичные изменения при старении развиваются в клетках и других органов. Можно лишь отметить, что возрастные изменения в клетках эндокринных желез менее выражены, чем в необновляющихся клетках — нейронах. Вместе с тем развитие адаптационных перестроек эндокринных желез достаточно демонстративно, что, по-видимому, связано с их функциональными особенностями.

ИЗМЕНЕНИЯ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Гистогематический барьер в области гипоталамуса (за исключением района серого бугра и инфундибулума) складывается из элементов стенки капилляра и перикапиллярной муфты, состоящей из отростков астроцитов. Капилляры по своей тонкой структуре относятся к 1А типу — со сплошной эндотелиальной выстилкой без фенестраций и пор, с непрерывной базальной мембраной [Шахламов В. А., 1971]. Внутренняя выстилка капилляра представлена двумя-тремя эндотелиальными клетками, плотно соединяющимися между собой, с выраженными на значительном протяжении полями облитерации. В местах стыков соседних клеток формируются пальцевидные выступы в просвет капилляра. В цитоплазме эндотелиоцитов, преимущественно у базальной поверхности, содержится обилие мелких пиноцитозных пузырьков диаметром 25...40 нм. Органоиды встречаются как в участках, непосредственно прилежащих к ядру, так и на периферии клетки. Базальная мембрана непрерывна, имеет равномерную толщину до 160...190 нм и одинаковую электронную плотность по всему периметру сосуда.

Гистогематический барьер в эндокринных железах складывается из компонентов стенки капилляра и перикапиллярного пространства. Капилляры эндокринных желез по особенностям структуры относятся ко 2А типу по той же классификации; эндотелиальные клетки их в периферической части значительно истончены и содержат фенестры, затянутые мембраной. В местах стыков эндотелиальных клеток формируются маргинальные складки, на остальном протяжении люминальная поверхность сравнительно ровная. Органеллы содержатся, как правило, в области перикариона, имеющего довольно широкую зону. Базальный слой непрерывен, представлен неклеточным компонентом толщиной до 50...100 нм и включает отдельные перициты.

Органеллы эндотелиальных клеток немногочисленны. Митохондрии округлой и овальной формы в количестве 2—3 располагаются в перикарионе; кристы и межкристные промежутки равномерны, матрикс митохондрий умеренной электронной плотности. Митохондрии однообразны по форме и размерам, полиморфизм их в эндотелиоцитах молодого организма не выражен. В цитоплазме содержатся единичные цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума, на мембранах которых имеется обилие рибосом, а также выражены свободные рибосомы. Пластинчатый комплекс представлен плотно упакованными цистернами и везикулярным компонентом. Лизосомы в эндотелиоцитах в молодом возрасте не характерны.

В процессе старения наблюдаются изменения во всех компонентах стенки капилляра. Вместе с тем тип капилляров остается прежним — с непрерывным слоем эндотелия в гипоталамической области и фенестрированным эндотелием в эндокринных железах. При старении среди эндотелиоцитов выявляются так называемые темные и светлые клетки, что связано с гидратацией одних и уплотнением цитоплазматического матрикса других клеток. В гидратированных эндотелиоцитах наблюдаются рассредоточение органелл, уменьшение числа микропиноцитозных везикул, набухание митохондрий. При уплотнении цитоплазматического матрикса определяются участки гомогенизации, миелинизации мембран органелл. В цитоплазме появляются первичные и вторичные лизосомы. Вместе с тем в значительной части эндотелиоцитов возрастные изменения отсутствуют, и клетки ничем не отличаются от таковых в молодом возрасте. В части клеток эндотелия при старении выражены адаптационные перестройки в виде гипертрофии митохондрий и пластинчатого комплекса. Как адаптацию можно рассматривать и наблюдающиеся при старении увеличение числа фенестр периферической части эндотелиоцитов капилляров ряда эндокринных желез, увеличение числа микропиноцитозных везикул в перикарионе вблизи люминальной поверхности, а также формирование на этой поверхности многочисленных микровыростов

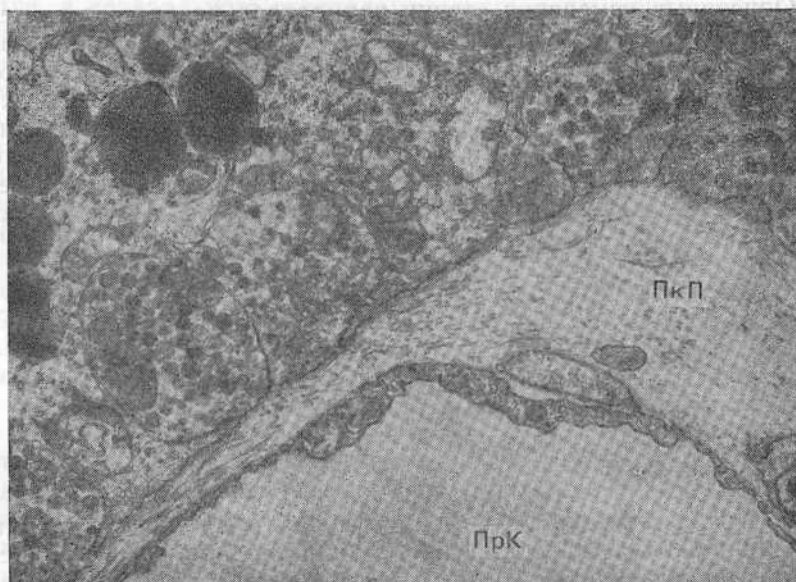


Рис. 6. Нейрогипофиз старого животного.
Расширение перикапиллярного пространства и формирование волокнистых структур.
Х7000.

и микроворсин. Наличием этих адаптационных перестроек изменения эндотелиоцитов в эндокринных железах отличаются от таковых в эндотелиоцитах гипоталамической области.

Для процессов старения капилляров характерны изменения базального слоя в виде утолщения его, очагового уплотнения либо очагового отека. Особенность базального слоя капилляров гипоталамической области проявляется в сглаживании волокнистой структуры среднего слоя базальной мембраны. В эндокринных железах демонстративно расширение перикапиллярного пространства с накоплением в нем белоксодержащих структур и частиц разрушенных клеточных органелл с последующим формированием волокнистых структур, ведущим к развитию перикапиллярного фиброза (рис. 6). Наш сотрудник В. М. Шапошников описал в надпочечниках пучки коллагеновых волокон, вплетающихся в базальную мембрану капилляра; автор рассматривал их как фиксирующие «якорные» структуры в перикапиллярном пространстве на фоне отека и нарушения архитектоники железы при старении. В гипоталамической области и в эндокринных железах изменения стенки капилляров гетерогенны и в определенной степени подобны таковым в других органах [Ступина А. С. и др., 1981]. Возрастные изменения более выражены в условиях повышенной функциональной нагрузки.

Описанные изменения стенки капилляров не являются специфичными только для старения. Подобные перестройки базальной мембраны и эндотелиоцитов наблюдаются при патологии, в частности при диабете, причем они выражены даже больше, чем при старении [Vrasko R., 1982]. Необходимо подчеркнуть, что при старении степень выраженности изменений в клетках и в базальном слое капилляров не одинакова в пределах одной железы и имеет свои особенности в каждой из желез.

Глава 2

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЦЕНТРОВ РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТАРЕНИИ

ГИПОТАЛАМУС

Ролью гипоталамуса, осуществляющего регуляцию функции эндокринной системы, объясняется пристальное внимание исследователей к его роли в процессе старения. Существуют различные, нередко прямо противоположные, представления о гипоталамическом механизме старения. Так, отдельные авторы, предполагая, что в гипоталамусе расположен «центр старения», считают, что функция гипоталамуса при старении снижается; старение связывают с истощением гипоталамического механизма регуляции [Everitt A., 1980]. В противоположность этому выдвинута концепция о старости как синдроме повышения порога возбудимости гипоталамуса и резко увеличивающейся в пожилом возрасте инкреции либеринов гипоталамуса, тропных гормонов гипофиза [Дильман В. М., 1976, 1987]. Эти противоречия могут быть объяснены, по мнению В. В. Фролькиса (1982), тем, что многие представления о роли гипоталамуса основаны на косвенных показателях — сходстве клинических проявлений патологии гипоталамуса с процессами старения. Гипоталамус не является монофункциональным, а, как известно, состоит из различных зон (ядер), имеющих неодинаковое функциональное значение. В связи с этим особое значение представляют исследования, позволяющие дифференцированно судить о функциональных и структурных изменениях, развивающихся в процессе старения в различных отделах и ядрах гипоталамической области. Так, В. В. Безруковым показано, что электровозбудимость различных структур гипоталамуса кролика изменяется неодинаково: возбудимость переднегипоталамического, медиального мамиллярного ядер и рострального отдела супраоптического ядра растет, каудальной части супраоптического ядра и медиального преоптического — не изменя-

ется, а латерального гипоталамического поля — снижается. Эти исследования подтверждают положение о необходимости дифференцированного изучения функциональной морфологии ядер гипоталамуса.

В обширной литературе, посвященной структуре гипоталамуса, основное внимание уделено нейросекреторным ядрам. Вместе с тем в регуляции вегетативных функций и эндокринной системы показано участие и других ядер. Мы не будем подробно останавливаться на современных представлениях о структуре гипоталамуса, а отошлем читателя к монографиям, посвященным этому вопросу [Алешин Б. В., 1971; Поленов А. Л., 1968; Акмаев И. Г., 1979]; отметим лишь моменты, необходимые для дальнейшего изложения особенностей морфологии гипоталамуса при старении.

Структурная организация ГТ у наземных млекопитающих в основном соответствует общему плану. Однако формирование отдельных ядерных групп в процессе эволюции происходит неодновременно. Нейросекреторные элементы супраоптического и паравентрикулярного ядер филогенетически наиболее древние, они же в ходе онтогенеза закладываются раньше. В процессе онтогенеза строение гипоталамуса усложняется, что проявляется в разделении его на ядра, совершенствовании citoархитектоники с увеличением полиморфизма клеточного состава и наибольшей разреженностью клеточных элементов. Относительные размеры гипоталамуса в процессе онтогенетического развития уменьшаются, а абсолютный объем нарастает вплоть до зрелого возраста [Боголепова И. Н., 1968].

Изучение функциональной морфологии гипоталамуса привело к необходимости систематизации его ядер. Среди многочисленных классификаций (в основу которых положены топографический, филогенетический, citoархитектонический и другие принципы) наиболее оптимальна классификация, выделяющая передний, средний и задний отделы гипоталамуса и учитывающая не только топографию групп ядер, но и их функциональные различия, а также данные о сроках закладки и формирования отдельных ядер; при этом различаются еще латеральная и медиальная области.

Согласно классификации Я. Сентаготти и др. (1965), в гипоталамусе выделяются:

преоптическая область (перивентрикулярное, медиальное и латеральное преоптические ядра);

передняя группа (супраоптическое, супрахиазматическое, диффузное супраоптическое и паравентрикулярное ядра);

средняя группа (вентромедиальное и дорсомедиальное ядра);

наружная группа (латеральное гипоталамическое ядро и ядро серого бугра);

задняя группа (заднее гипоталамическое ядро, перифорнатное, премамиллярное, супрамамиллярное, медиальное и латеральное мамиллярные ядра).

Изменения в ядрах, наступающие при старении, прежде всего отличаются своей неравномерностью. При светооптическом исследовании можно отметить лишь наиболее демонстративные процессы. Так, с помощью морфометрии у самок крыс установлено, что самое значительное возрастное уменьшение числа нейронов происходит в медиальной преоптической области (на 30 %), в передней гипоталамической области (на 23 %), аркуатном ядре (на 30 %) [Hsu H., Peng M., 1978]. Именно с этими отделами гипоталамуса связана регуляция репродуктивной функции.

При незначительных гистологических изменениях в медиобазальном гипоталамусе В. А. Грантынь (1985) у лиц в возрасте старше 60 лет отметила снижение активности моноаминоксидазы в нейропиле и снижение активности щелочной фосфатазы в микрососудах наружной зоны срединного возвышения, на основании чего автор делает вывод о тенденции к снижению активности комплекса аркуатное ядро — срединное возвышение.

Наша сотрудница Н. А. Межиборская при изучении морфологии и цитохимии возрастных особенностей ядер заднего гипоталамуса у самцов крыс обнаружила наибольшую потерю клеток (достоверное снижение плотности) в заднем гипоталамическом поле и в премамиллярном ядре — филогенетически более новых ядрах.

Данные литературы и наши собственные исследования показывают, что в ядрах заднего и среднего гипоталамуса при оценке возрастных изменений с помощью светооптической микроскопии требуется большая осторожность в трактовке реактивных, возрастных и патологических процессов, поскольку необходимо учитывать локальные особенности нейронов этой области, а именно многообразие типов нейронов; с другой стороны, нейроны заднего гипоталамуса в норме могут иметь необычные для других областей, так называемые псевдодегенеративные черты. К ним относятся вакуолизация цитоплазмы, наличие зоны перинуклеарного псевдоахромотоза, расположения вещества Ниссля по периферии клеточного тела, гиперхромотоз клеточных тел при сохранении размеров ядра, сателлитоза; при этом отростки их не прослеживаются в отличие от сморщенных клеток.

В связи с таким многообразием клеток судить об их функциональной активности можно только с учетом результатов гистохимических реакций и состояния окружающей глии.

Н. А. Межиборская у 1-месячных животных в нейронах различного типа отмечала высокую концентрацию РНК, белков и тиогрупп, а также обилие «темных» и «вакуолизированных»

нейронов и наличие клеток-сателлитов, что свидетельствует о высокой функциональной активности клеток гипоталамической области в этот период бурного роста и развития физиологических функций. У взрослых животных (крысы 12 мес) снижается, по сравнению с месячными, концентрация цитоплазматической РНК (на 15 %), сульфгидрильных групп (на 42 %) и дисульфидных связей (на 33 %); в ядре нейронов концентрация сульфгидрильных групп снижается на 29 %, однако концентрация дисульфидных связей не изменяется. Параллельно уменьшается число «вакуолизированных» и «темных» нейронов, а также клеток-сателлитов, на основании чего можно судить об уменьшении функциональной активности нейронов изучаемой области, что связано, по всей видимости, с замедлением роста тела и стабилизацией обменных процессов.

У старых животных, наряду с уменьшением числа нейронов, в некоторых ядрах встречаются нейроны с дистрофическими изменениями, формирование клеток-теней и нейронофагия, чего не наблюдается у взрослых особей. В оставшихся неизмененных клетках не происходит достоверного снижения РНК; концентрация сульфгидрильных групп нарастает в цитоплазме на 30 %, а в ядре — на 13 % (по сравнению со взрослыми). Однако при этом концентрация дисульфидных групп значительно уменьшается (на 55 % в ядре и цитоплазме), что свидетельствует о снижении резервных возможностей нервных клеток в этом возрасте. Статистически достоверное снижение плотности расположения нейронов отмечается лишь в отдельных ядрах — в мамиллярном латеральном (на 7,3 %) и в перифорникатном ядре (на 6,1 %), что подтверждает положение физиологов об устойчивости функций гипоталамуса у старых животных. Если же происходит снижение этой функции, то изменения становятся необратимыми, нарушается регуляция физиологических систем организма [Фролькис В. В., 1983]. Это подтверждается тем, что у дряхлых животных (в возрасте 34—36 мес) процессы гибели нервных клеток, реакция глии с нейронофагией более выражены. В цитоплазме клеток резко снижается интенсивность реакций на РНК, белки и тиогруппы; при этом «темных» и «вакуолизированных» нейронов почти нет, что позволяет предположить о снижении функциональной активности и резервных возможностей нейронов заднего гипоталамуса у дряхлых животных.

Причину гибели нервных клеток у старых животных многие исследователи объясняют ухудшением питания мозга вследствие изменения кровоснабжения. Наблюдения Н. А. Межиборской показали, что с возрастом в приносящих сосудах заднего гипоталамуса происходит утолщение стенок за счет гиперплазии соединительной ткани и накопления межуточного вещества, богатого сульфатированными гликозаминогликанами. Отмечено снижение интенсивности гистохимической реакции на щелочную

фосфатазу в сосудах у людей после 61 года [Иванова Г. В., 1985].

Наряду с изменениями, свидетельствующими о снижении функциональных особенностей клеток в отдельных ядрах, у старых животных развиваются адаптационные процессы, протекающие как по пути интенсификации обменных реакций по соседству с погибшей клеткой (мамиллярное латеральное ядро), так и по пути увеличения числа и размеров ядер и ядрышек, гипертрофии клеточных тел (супрамамиллярное латеральное ядро, заднее гипоталамическое поле).

Для выявления резервных возможностей нейронов заднего гипоталамуса и выяснения особенностей реактивности клеточных элементов у старых животных, по сравнению с молодыми, Н. А. Межиборская применяла фармакологическую нагрузку адреналином (внутримышечно из расчета 50 γ на 100 г массы животного). Установлено, что у животных обеих возрастных групп через 30 мин наступает усиление функциональной активности нейронов заднего гипоталамуса; через 2 ч у молодых особей нарастает концентрация РНК, сохраняется высокая концентрация функциональных групп белка, что свидетельствует об усиленном синтезе белка, направленном на восстановление исходного уровня; у старых это выражено в меньшей степени. Через 6 ч у молодых восстанавливается исходное состояние, в то время как у старых наблюдаются изменения, сопровождающиеся нарастанием дистрофических процессов в клетках.

Представляют также несомненный интерес возрастные изменения ядер среднего гипоталамуса, принимающих участие в регуляции аденогипофизарного гормонального баланса, в образовании факторов, обеспечивающих секрецию различных тропных гормонов [Поленов А. Л., 1968; Алешин Б. В., 1971; Акмаев И. Г., 1979]. Имея обилие связей с другими ядрами гипоталамуса, осуществляя обширную регуляторную деятельность, будучи связанным с тропными функциями, средний гипоталамус играет существенную роль в поддержании постоянства внутренней среды на всех этапах онтогенеза.

Вентромедиальные и дорсомедиальные ядра, составляющие средний гипоталамус, отличаются не только по своему расположению и по морфологическим особенностям нейронов, но также по интенсивности гистохимических реакций на РНК. В вентромедиальном ядре выделяют два типа клеток: наиболее крупные округлые, полигональные, от 8...10 до 11...13 мкм сосредоточены в центре, более мелкие — в медиальной части. Дорсомедиальное ядро в медиальном отделе также содержит более мелкие, а в латеральном — более крупные нейроны полигональной, веретенообразной и округлой формы, размером 7...8 мкм. В нашем коллективе Т. Ю. Квитницкой-Рыжовой отмечено, что дорсомедиальное ядро менее четко отграничено,

чем вентромедиальное; клетки его мельче и ярче окрашены; отмечена большая плотность расположения клеток. В вентромедиальном ядре отростки нейронов ориентированы в дорсальном направлении, в дорсомедиальном — четкой ориентации отростков нет. В зависимости от функционального состояния нейронов отмечается различная интенсивность гистохимических реакций на РНК, однако в дорсомедиальном реакция в нейронах на РНК более интенсивна, чем в вентромедиальном. В последнем в части нейронов наблюдается умеренная, реже интенсивная, вакуолизация цитоплазмы.

Исследования Т. Ю. Квитницкой-Рыжовой показали, что при старении в ядрах среднего гипоталамуса изменения неглубокие. В частности, в вентромедиальном и особенно в дорсомедиальном ядрах меняется взаиморасположение нервных клеток, выражающееся в более часто встречающемся попарном их расположении и образовании групп из 3—4 клеток. Здесь же увеличивается количество глиальных элементов. Иногда нейроны тесно соседствуют, чаще же между ними имеются свободные промежутки. У старых животных в этих ядрах встречаются те же типы нейронов, что и у молодых, однако клетки их часто приобретают угловатую форму, отростки прослеживаются лучше и на большем протяжении. В вентромедиальном ядре нарастает число гиперхромных клеток, с плохо различимым ядром, но обычных размеров. Нередко встречаются нейроны резко уменьшенных размеров с гиперхромной цитоплазмой и далеко прослеживающимся извитым отростком — так называемые сморщенные нейроны. В цитоплазме отдельных клеток у старых животных уменьшается субстанция Ниссля, вплоть до наступления тигролиза; реакция на РНК слабая.

С возрастом существенно изменяются количество и расположение глиальных элементов и их взаимоотношения с нервными клетками. У молодых животных количество глиальных элементов в ядрах гипоталамуса незначительно, явления сателлитоза редки; у старых — наблюдаются пролиферация макроглиальных элементов и значительное нарастание явлений сателлитоза.

Таким образом, морфологические данные свидетельствуют об усилении активности части нейронов изучаемой области. На это указывает наличие большого числа гиперхромных и «вакуолизированных» нейронов наряду с высокой концентрацией в них РНК, белков, а также клетки-сателлиты.

Для более полного выяснения резервных возможностей этих ядер у взрослых и старых крыс Т. Ю. Квитницкая-Рыжова использовала метод фармакологической нагрузки аминазином (5 мг/кг). Обнаружено, что изменения нервных клеток более выражены в вентромедиальном ядре и сводятся в основном к хроматолизу и вакуолизации цитоплазмы нейронов, а также

к набуханию ядер. Сосудистая реакция проявляется гиперемией. Через 30 мин после введения аминазина реакция нейронов среднего гипоталамуса у взрослых и старых животных однотипна, однако при этом у старых животных наблюдается нарастание числа дистрофически измененных нервных клеток.

Через 6 ч после введения аминазина у взрослых животных вышеописанные изменения значительно уменьшаются, и морфологическая картина изучаемых ядер постепенно приближается к норме. В их вентральной части этот процесс несколько замедлен. У старых животных к этому сроку изменения еще достаточно выражены, хотя и наблюдается некоторая тенденция к нормализации.

Подводя итог исследованиям на светооптическом уровне, можно говорить о неоднородности морфологических изменений при старении в различных ядрах гипоталамуса. Структурные возрастные изменения в нейронах и глиоцитах в этой области велики и в определенной мере носят характер адаптационной перестройки. В то же время фармакологические нагрузки позволяют судить о несовершенстве возрастных адаптационных перестроек, что проявляется более выраженными дистрофическими изменениями и более длительной реакцией на воздействие.

При электронно-микроскопическом исследовании в нейронах заднего гипоталамуса старых животных, в частности в области мамиллярных ядер, обнаружены изменения, характерные для процессов старения вообще. Выраженность этих изменений, по сравнению с нейронами коры головного мозга, невелика [Ступина А. С. и др., 1986]. Как показано Н. А. Межиборской, в нейронах мамиллярных ядер увеличивается число митохондрий с просветленным матриксом. Кристы и мембраны митохондрий при этом сохраняются, что говорит о функциональной активности органелл. Вместе с тем в клетке появляются митохондрии с резко просветленным матриксом, разрушенными кристами (рис. 7, а); встречаются отдельные вакуолеподобные структуры, окруженные двойной мембраной, что свидетельствует об их митохондриальном происхождении. Изменения митохондрий выражены почти в каждой клетке — это наиболее ранние признаки старения. Наряду с этим в нейронах увеличивается число крупных митохондрий, а также появляются отдельные очень крупные (гипертрофированные) *мегамитохондрии*, что свидетельствует об адаптационных перестройках энергообразующей системы в клетке. В цитоплазме нейронов отмечается усложнение строения пластинчатого комплекса, элементы которого занимают значительную площадь цитоплазмы клетки, причем пластинчатый компонент превалирует над везикулярным. Элементы пластинчатого комплекса располагаются не только у ядра, но и в различных участках цитоплазмы. Увели-

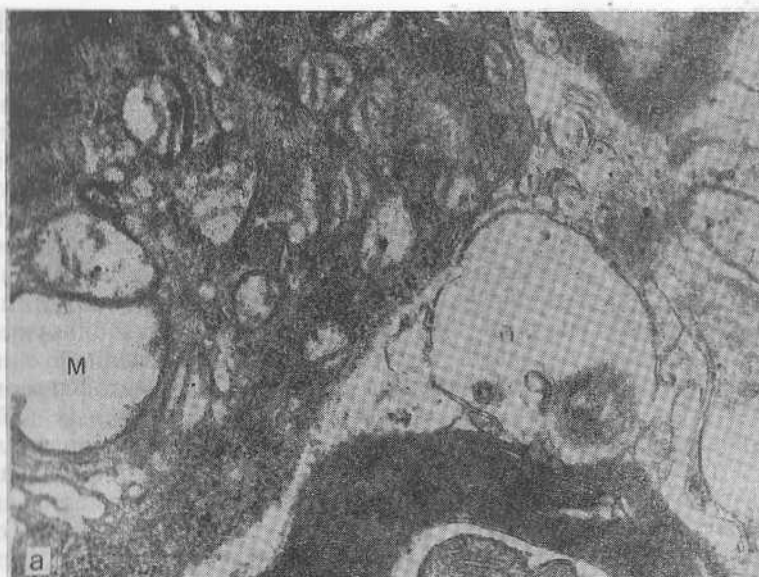


Рис. 7. Участок цитоплазмы нейрона латерального мамиллярного ядра старого животного.

а — резкое просветление матрикса отдельных митохондрий с разрушением крист, $\times 17\ 000$; б — включение липофусцина, просветление цитоплазматического матрикса, небольшое количество рибосом, $\times 22\ 000$.

чивается площадь гладкой эндоплазматической сети, цистерны ее имеют расширенный просвет и вакуолеобразные расширения. Гранулярный эндоплазматический ретикулум у старых животных в нейронах формирует менее демонстративные скопления, соответствующие тельцам Ниссля; при этом мембраны содержат меньшее количество рибосом, чем у молодых животных. В этих областях цитоплазмы меньше свободных рибосом. Выраженность этих процессов неодинакова, и в отдельных клетках можно обнаружить хорошо развитый белоксинтезирующий аппарат цитоплазмы. В целом число рибосом и полисом в нейронах не изменяется. В нейронах заднего гипоталамуса при электронно-микроскопическом исследовании обнаруживаются первичные лизосомы, а также липидные и липофусциновые включения; последние чаще содержатся в аутофагосомах (рис. 7, б). Цитоплазматический матрикс в различных нейронах неодинаков: в отдельных клетках он просветлен, органеллы при этом несколько разобщены друг от друга — так называемый светлый нейрон; в других клетках цитоплазматический матрикс уплотнен как за счет значительного количества свободных рибосом, так и за счет гомогенизации и появления плотных парциальных некробиотических очагов. Последние в клетках изучаемой области встречаются не часто.

Ядра большинства нейронов имеют причудливую форму в связи с формированием многочисленных инвагинаций ядерных мембран в глубь ядра. Участки цитоплазмы, инвагинирующие в ядро, богаты рибосомами; реже в них встречаются сохраненные митохондрии. Ядрышки расположены большей частью эксцентрично; они увеличиваются в размерах, иногда значительно, структура их сохранена.

Таким образом, наряду с изменениями дистрофического характера (редукция крист митохондрий, уменьшение доли зернистой цитоплазматической сети и преобладание гладкого ее компонента), весьма существенно усиление функциональной активности клеток, носящее, очевидно, компенсаторный характер (гипертрофия митохондрий, усложнение пластинчатого комплекса, изменение контуров ядра и увеличение размеров ядрышка). Следует отметить, что набухание и гипертрофия митохондрий и особенно гиперплазия пластинчатого комплекса — наиболее заметные и постоянные изменения органоидов нейронов изученной области старых животных. Появление *мегамитохондрий* — обычное проявление старения и других тканей [Ступина А. С. и др., 1984, 1986], а усложнение пластинчатого комплекса — часто встречающийся признак старения нейронов различной локализации [Межиборская Н. А., 1980]. И хотя ни один из описанных признаков не является строго специфичным для старения, совокупность их создает определенный «облик» нейронов старого организма.

Что касается возрастного накопления пигмента, то роль этого процесса в развитии старческих изменений функций нейронов заднего гипоталамуса незначительна, так как площадь цитоплазмы, занимаемая отложениями липофусцина, в большинстве клеток относительно невелика.

Представляет интерес изучение ультраструктуры глиальных клеток гипоталамуса в процессе старения. Данные электронной микроскопии, полученные Н. А. Межиборской, подтверждают результаты светооптического изучения. В глиоцитах наблюдаются изменения, аналогичные таковым в нейронах; вместе с тем эти изменения неодинаково выражены в различных глиоцитах. Так, в цитоплазме сателлитов — олигодендроцитов старых животных — наблюдается обилие свободных рибосом и полисом. Канальцы эндоплазматической сети умеренно расширены, содержат неодинаковое количество рибосом. Энергообразующие структуры изменены незначительно, большей частью они мелкие с четкими кристами, плотным матриксом (рис. 8). Лишь в отдельных клетках глии наблюдаются набухшие митохондрии с дискомплексацией крист. Увеличивается число первичных лизосом, нередко вблизи измененных митохондрий появляются различного размера липофусциновые включения, аутофагосомы. Ядра содержат плотный гетерохроматин на значительной площади. Перинуклеарное пространство несколько расширено. Поверхность ядра неровная за счет единичных инвагинаций ядерной мембраны. В свободно располагающихся глиоцитах ядра нередко гиперхромны, цитоплазма имеет плотный матрикс, богатый рибосомами. Перикапиллярные астроциты имеют, как правило, просветленный матрикс цитоплазмы. Размеры околосоудистой муфты увеличены, отмечается гиперплазия фибриллярных структур. Органеллы немногочисленны, сохраняют в большинстве клеток обычное строение. Дистрофические изменения в глиоцитах встречаются редко. Таким образом, при старении в перинейрональных сателлитах наблюдаются изменения, свидетельствующие о повышении функциональной активности клеток. Вместе с тем напряжение метаболических процессов в них приводит к накоплению аутофагосом, деструкции отдельных митохондрий. Изменение структуры перикапиллярных астроцитов свидетельствует об участии их в процессах, связанных с функцией гистогематического барьера, структура которого при старении изменяется.

В условиях эксперимента, проведенного Н. А. Межиборской, у взрослых животных через 30 мин и через 2 ч после введения адреналина наблюдаются перестройки, свидетельствующие об усилении функциональной активности нейронов: явлений дистрофии и деструкции не отмечено. У старых животных в эти же временные промежутки также наблюдаются признаки повышения функциональной активности клеток: усложнение кон-

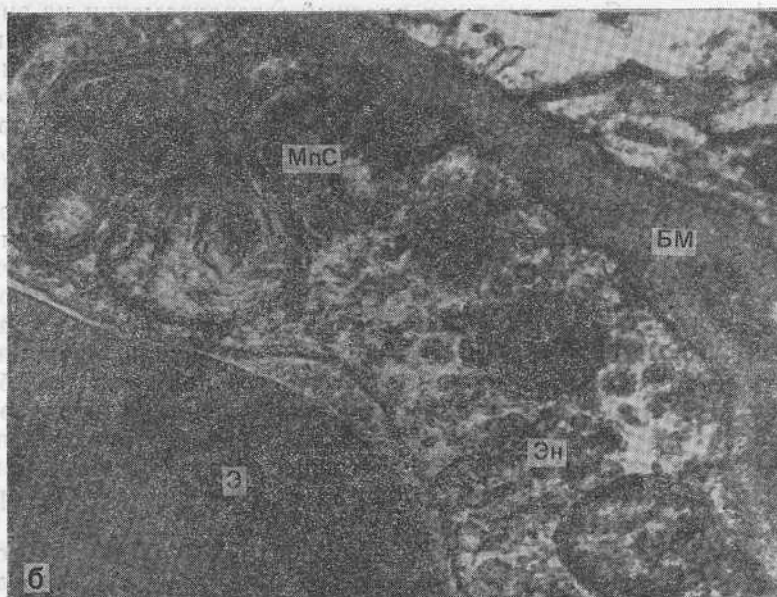
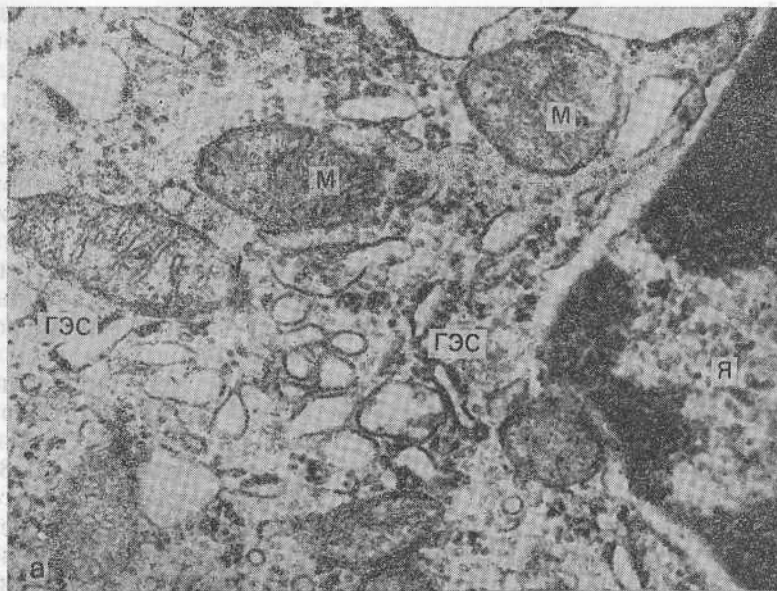


Рис. 8. Клетки мамиллярных ядер старого животного.
а — в цитоплазме олигодендроглиота митохондрии с четкими кристами, цистерны ГЭС несколько расширены; б — в эндотелиоците капилляра разрушенные митохондрии, миелиноподобноизмененные мембраны; утолщение базального слоя капилляра, $\times 22\ 000$.

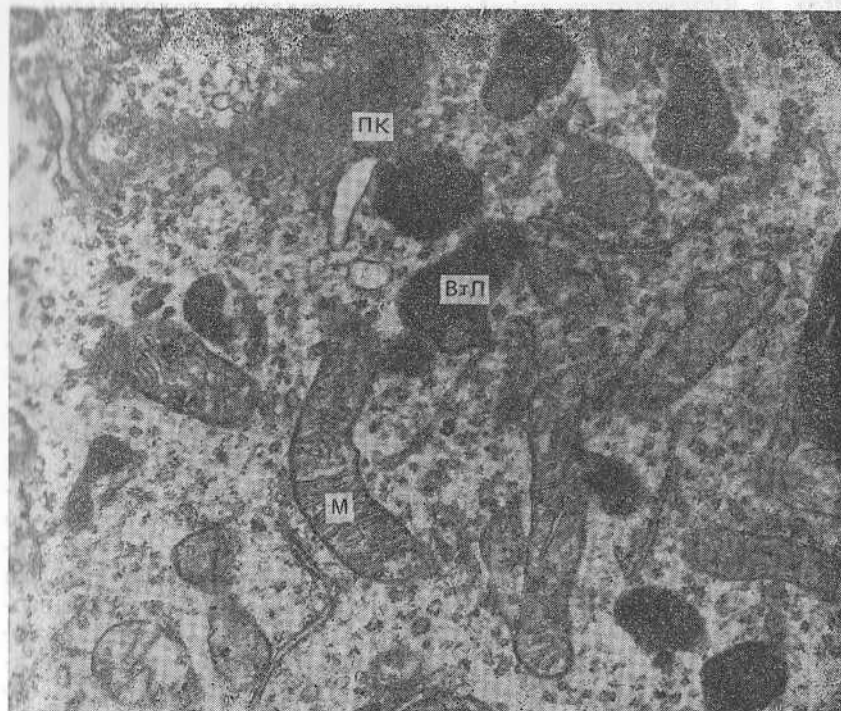


Рис. 9. Состояние нейронов мамиллярного медиального ядра старого животного после введения адrenaлина.

Гипертрофированные митохондрии, накопление вторичных лизосом, $\times 22\,000$.

туров ядер, эксцентричное расположение крупных ядрышек, гиперплазия пластинчатого комплекса, гипертрофия отдельных митохондрий. Наряду с этим у старых животных нарастает деструкция, появляется обилие липофусциновых включений, аутофагосом (рис. 9).

Базальная мембрана капилляров изучаемой области так же, как и в капиллярах других органов и тканей, при старении претерпевает большие изменения, чем эндотелиоциты и перicyты [Ступина А. С., и др., 1981]: она утолщается, становится более гомогенной — теряет упорядоченность, характерную для базальной мембраны капилляров молодых животных. Иногда определяется соприкосновение кровеносных капилляров с телами нейронов и глиальных клеток, т. е. оголяется муфта астроцитарных отростков. Таким образом, изменения базальной мембраны и эндотелиоцитов в процессе старения являются морфологическим субстратом нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера.

У старых животных структура капилляра сохраняется — эндотелиоциты формируют сплошной непрерывный внутренний слой. На внутренней поверхности нередко вырастают, образуя при смыкании крупные вакуоли, у мембраны содержится обилие пиноцитозных пузырьков. Контакты между эндотелиоцитами хорошо выражены, прослеживаются на значительном расстоянии. Клеточные органоиды часто имеют обычную структуру. Вместе с тем встречаются отдельные митохондрии с дисккомплексацией крист, иногда с формированием миелоноподобных телец (рис. 8, б). Наблюдается расширение профилей гранулярного и гладкого эндоплазматического ретикулума, цистерн пластинчатого комплекса; появляются первичные лизосомы и отдельные аутофагосомы с липофусцином. Ядра имеют неровную форму за счет многочисленных складок и инвагинаций в глубь ядра; гетерохроматин расположен у ядерной мембраны. Эухроматин занимает небольшую центральную область.

Через 6 ч после введения адреналина у взрослых животных ультраструктура клеток мамиллярных тел близка к контрольным, а у старых животных отмечается дальнейшее нарастание дистрофических процессов: резкое просветление матрикса цитоплазмы, обеднение ее органеллами, снижение числа рибосом и митохондрий, обилие липидных вакуолей и вторичных лизосом. Полученные данные свидетельствуют о том, что развивающиеся в процессе старения адаптационные процессы недостаточны для поддержания функции и структуры нейронов в условиях усиленного функционирования.

Демонстративны также возрастные особенности реактивных изменений гистогематического барьера в изучаемой области в условиях введения адреналина и аминазина: через 30 мин после введения препаратов эндотелиальная выстилка капилляров истончается; усложняются контуры эндотелиальных клеток как со стороны просвета, так и со стороны базального слоя; резко усиливается микропиноцитоз. Эти изменения, свидетельствующие о повышении процессов проницаемости и усилении функции эндотелиальных клеток, наблюдаются и у взрослых, и у старых животных. Степень выраженности отека у старых животных больше; у них же чаще, чем у интактных животных того же возраста, отмечаются дисккомплексация крист и просветление матрикса митохондрий, что свидетельствует о функциональном напряжении. Неклеточный компонент базального слоя приобретает неравномерную электронную плотность. Через 2 ч после введения как аминазина, так и адреналина у взрослых животных сохраняются те же структурные изменения, однако в части сосудов реактивные изменения отсутствуют. У старых животных в эти сроки происходят резкое расширение и гидратация неклеточного компонента базального слоя, а также явления отека в окружающих капил-

ляр отростках астроцитов; в эндотелиальных клетках и перипитах капилляров наблюдается обилие митохондрий с резко просветленным матриксом и редуцированными кристами, иногда с образованием вакуолей.

Наиболее демонстративны возрастные различия через 6 ч после начала эксперимента. У взрослых животных основные ультраструктурные характеристики в большинстве капилляров близки к норме. У старых животных, напротив, изменения нарастают: отек матрикса эндотелиальных клеток, обеднение органеллами, расширение профилей эндоплазматической сети, появление миелиноподобных структур, в базальном слое — явления гидратации. Следует подчеркнуть, что различные по своей фармакодинамике вещества (адреномиметические и адренолитические) оказывают однонаправленное воздействие на структуру стенки капилляра — под их влиянием происходит активация эндотелиальных клеток. Эти признаки развиваются и при других экспериментальных воздействиях, например при гипоксии. Очевидно, это стереотипный ответ стенки капилляра в условиях стимуляции нервных клеток. Признаки повышенной функциональной активности, по сравнению с возрастной нормой, более выражены у взрослых животных, что свидетельствует о большем диапазоне приспособительных реакций у них. У старых животных развиваются дистрофические и деструктивные изменения в стенках капилляров, что приводит к более затяжному периоду восстановления.

Несомненный интерес представляет характер возрастных перестроек структуры и ультраструктуры ядер переднего гипоталамуса — нейросекреторных клеток. Данные литературы по этому поводу неоднозначны. В противоположность мнению об относительной сохранности нейросекреторных клеток [Богданович Н. К., 1974; Hsu H., Peng M., 1978] появились сведения об изменениях их структуры при старении. Накопление в клетках липофусцина доказано гистохимическими, флюоресцентными, электронно-микроскопическими методами [Hasan M., Glees P., 1974]. Установлено увеличение числа нейронов с пикнотичными ядрами и дистрофическими изменениями, появление мембранных включений в ядрах клеток [Davies I., Tothringham A., 1980]. С возрастом происходят изменения самих нейросекреторных гранул [Nordmann J., Laboness J., 1981; Wilkinson A., Davies I., 1981], резкое понижение норадренергической иннервации супраоптического ядра, а также изменения архитектуры соматодендритических профилей нейросекреторных клеток — набухание и сморщивание клеточных тел, укорочение дендритов, уменьшение их ветвления, исчезновение шипиков [Machado-Salas J. et al., 1977]. Описаны возрастание количества дегенерирующих нейросекреторных клеток старых животных, преобладание депонирования нейросекрета во всех отде-

лах нейросекреторной системы на фоне снижения функциональной активности секретирующих нейронов.

Анализ возрастных изменений нейросекреторных клеток затруднен в связи с рядом обстоятельств. Во-первых, они находятся на разных стадиях нейросекреторного цикла, что создает морфологически пеструю картину. Во-вторых, нейросекреторные клетки подвержены постоянной физиологической дегенерации в большей степени вследствие напряженного секреторного процесса, а не старения [Поленов А. Л., 1974]. Таким образом, на поздних этапах онтогенеза различаются два самостоятельных этапа жизненного пути этих клеток, соответственно отражающих два процесса — их старение и физиологическую дегенерацию. В отличие от обычных нейронов, нейросекреторные клетки вырабатывают значительные количества высокомолекулярных пептидных нейрогормонов, что, естественно, отражается на всех сторонах жизнедеятельности этих клеток. Нейросекреторные клетки недолговечны, по сравнению с обычными нейронами, и в большей степени подвержены физиологической дегенерации, но процесс этот не всегда служит прямым отражением старения [Поленов А. Л., 1974].

При гистологическом и электронно-микроскопическом изучении нейросекреторных клеток гипоталамуса Т. Ю. Квитницкая-Рыжова показала, что у взрослых животных они определяются во всех стадиях нейросекреторного цикла. Преобладают крупные, светлые нейроны с хорошо контурирующимся пузырьковидным ядром и крупным ядрышком. У старых животных кариоплазма несколько темнее. Чаше наблюдаются гиперхромные клетки вытянутой формы с трудно различимыми ядрами. На светооптическом уровне более заметны различия между темными и светлыми клетками. Кариометрия продемонстрировала уменьшение размеров нейросекреторных клеток с возрастом; средняя величина объема ядер клеток супраоптического ядра у взрослых животных составляет 488,48 мкм³, у старых животных этот показатель ниже — 438,77 мкм³. Анализируя спектр распределения нейросекреторных клеток по величине их ядер, можно отметить уменьшение процентного содержания нейронов с крупными ядрами при старении. Таким образом, средний объем ядер секреторных нейронов старых животных падает не за счет уменьшения всех клеточных ядер, а за счет появления большего количества малоактивных нейронов с мелкими ядрами. При этом у значительного числа клеток сохраняются крупные ядра.

Ультраструктура нейросекреторных клеток также разнообразна, что отражает различные фазы секреторного цикла. Для взрослых животных наиболее типичны крупные клетки с большим ядром и хорошо развитым ядрышком. Ядра в основном округлые, нередко ядерная мембрана образует инвагинации

различной глубины. В среднем показатель фактора формы ядер нейросекреторных клеток взрослых животных — $0,7 \pm 0,16$. Кариоплазма электронно-светлая; мелкозернистый хроматин располагается диффузно; небольшие скопления гетерохроматина концентрируются в основном у ядерной мембраны. В «темных» клетках форма ядер намного сложнее, чем в светлых; контуры ядер извилистые. Показатель фактора формы составляет $0,4 \pm 0,2$. Причем коэффициент варибельности фактора формы намного выше, чем для светлых нейросекреторных клеток. Кариоплазма значительно более электронно-плотная и гомогенная, чем в светлых клетках. Здесь также наблюдаются скопления интерхромативных гранул и перихроматиновые гранулы. Ядрышко, как правило, крупное.

Ультраструктура цитоплазмы значительно меняется в зависимости от периода и фазы нейросекреторного цикла. У взрослых животных эти клетки содержат большое количество оргanelл, густо расположенных в цитоплазме. Хорошо развиты гранулярная эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс, многочисленны свободные рибосомы и пузырьки. В зоне пластинчатого комплекса и в других участках цитоплазмы встречаются элементарные нейросекреторные гранулы (рис. 10).

Митохондрии в нейросекреторных клетках в основном мелкие, с мелкогранулярным матриксом, умеренной электронной плотности и довольно многочисленными кристами; находятся митохондрии в различных функциональных состояниях. Много оргanelл с умеренным набуханием матрикса, подковообразной или гантелевидной формы.

У старых животных ультраструктура части нейросекреторных клеток остается малоизмененной. В светлых клетках сохраняются крупные, округлые, светлые ядра с неровными контурами. Показатель фактора формы таких клеток мало изменяется с возрастом и составляет $0,6 \pm 0,16$. Коэффициент варибельности факторов формы несколько выше, по сравнению с аналогичным показателем у взрослых животных; кариоплазма электронно-светлая с мелкозернистым эухроматином, крупных скоплений гетерохроматина не наблюдается. Скопления интерхроматиновых и перихроматиновых гранул реже, чем у взрослых. Ядрышко хорошо развито, чаще располагается у ядерной мембраны. Возрастные изменения в виде накопления липофусцина проявляются более демонстративно в цитоплазме таких клеток, чем в ядре (см. рис. 10, б).

В некоторых клетках старых животных складчатость ядерной поверхности заметно увеличивается, что происходит параллельно с уплотнением кариоплазмы, расширением перинуклеарного пространства. Следует подчеркнуть морфологическую «пестроту» — рядом с малоизмененными светлыми нейросекреторными клетками с крупными ядрами располагаются

клетки с развитой сетью, скоплениями гранул и липофусцина, развитым перинуклеарным пространством. ЖЗР-505

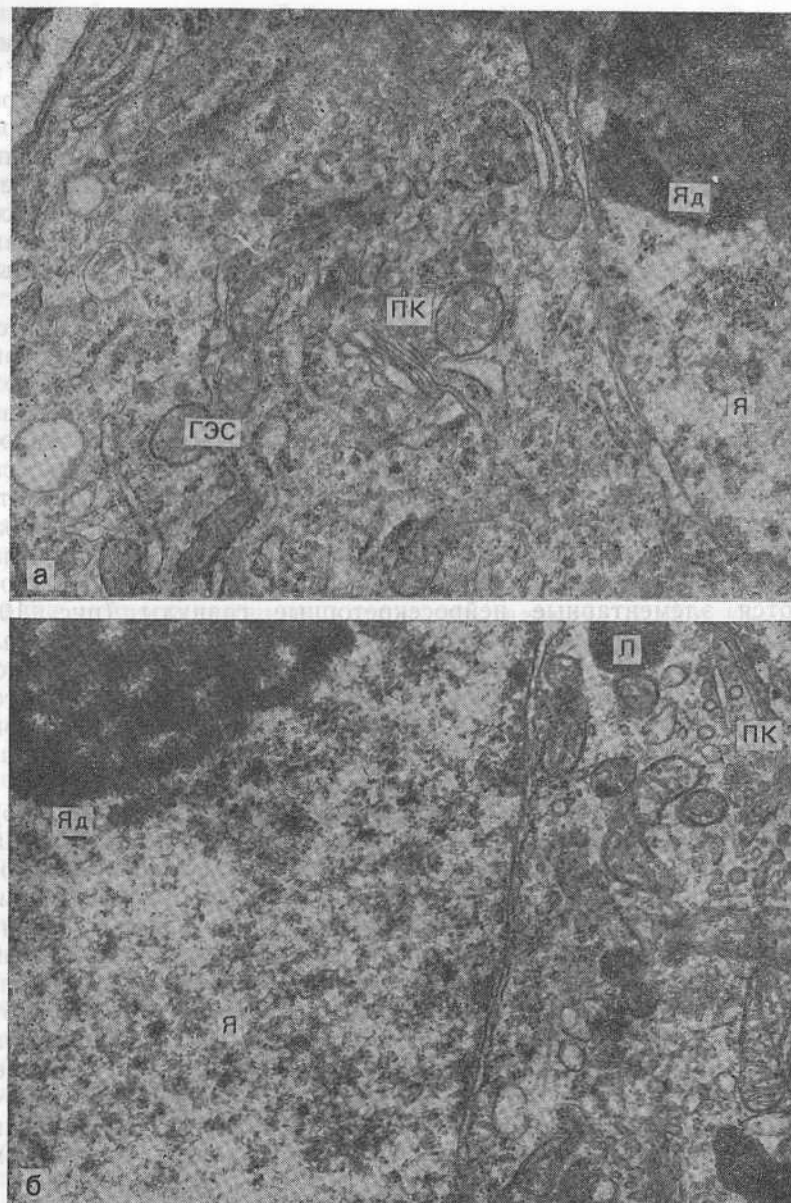


Рис. 10. Нейросекреторные клетки супраоптического ядра.

а — нейросекреторная клетка взрослого животного. В цитоплазме содержится большое количество рибосом и полисом, крупное ядрышко расположено у ядерной мембраны, $\times 20\,000$; б — нейросекреторная клетка старого животного. В цитоплазме обилие вторичных лизосом с включениями липофусцина, уменьшено количество свободных рибосом и полисом, гиперплазия пластинчатого комплекса, $\times 20\,000$;

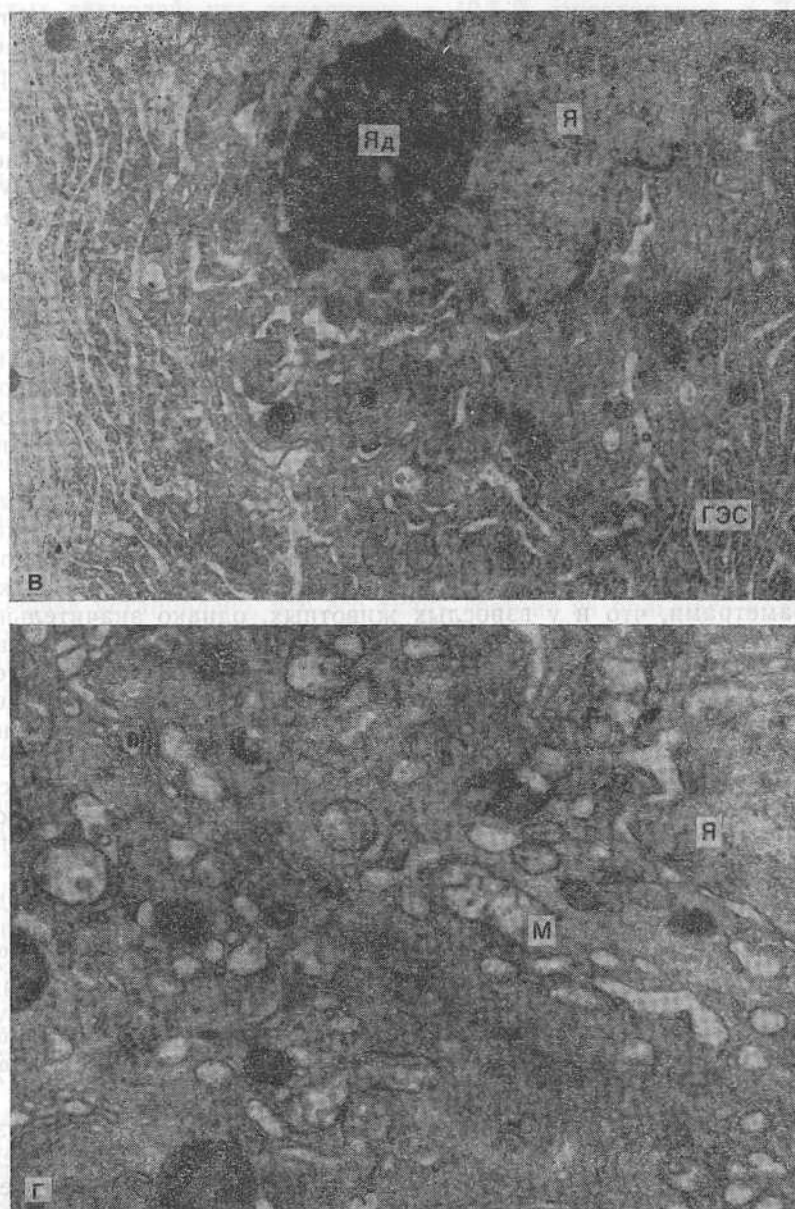


Рис. 10. Продолжение.

в — темная нейросекреторная клетка старого животного. Инвагинации ядерной мембраны, крупное ядрышко, расширение просветов цистерн гранулярной эндоплазматической сети, $\times 12\,000$; г — нейросекреторная клетка старого животного, набухание митохондрий с разрушением крист, снижение числа рибосом и полисом, расширение перинуклеарного пространства, $\times 20\,000$.

темные клетки, находящиеся на различных стадиях жизненного цикла — от активно функционирующих до деструктивно измененных (рис. 10, в). В темных клетках складчатость ядерной мембраны велика. Показатель фактора формы — $0,38 \pm 0,14$; кариоплазма электронно-плотная, при этом ядерные структуры хорошо различимы. Скопления гетерохроматина невелики, интерхроматиновых и перихроматиновых гранул меньше, чем в темных клетках у взрослых животных, ядрышко крупное. В части темных клеток ядра претерпевают резкие деструктивные изменения в виде дезинтеграции ядерных структур, гомогенизации кариоплазмы, пикноза. Таких клеток у старых животных значительно больше, чем у взрослых. Увеличивается число клеток с внутриядерными включениями: в большинстве случаев это вакуоли различных размеров с электронно-прозрачным содержимым, окруженные плотной мембраной (рис. 8, а); реже встречаются фибриллярные внутриядерные включения.

В цитоплазме нейросекреторных клеток старых животных наблюдается более выраженная гетерогенность митохондрий. В клетках, находящихся в состоянии высокой функциональной активности, структура митохондрий характеризуется теми же параметрами, что и у взрослых животных, однако значительно чаще встречаются умеренно или значительно набухшие органеллы; кристы менее четкие. В клетках, в той или иной степени подвергающихся дистрофии, структура митохондрий претерпевает разительные изменения (рис. 10, г): большинство митохондрий набухшие, с выраженной дискомплексацией и разрушением крист; в некоторых митохондриях формируются разнообразные миелоноподобные структуры, иногда занимающие большую часть органеллы; встречаются гипертрофированные митохондрии.

Количественная оценка различных форм митохондрий подтверждает их выраженную гетерогенность, нарастание доли набухших и деструктивно измененных форм. Так, лишь 36,3 % митохондрий у старых животных характеризовались обычным строением; 30,9 % — находились в состоянии умеренного набухания; 15,2 % — оказались значительно набухшими; 16,6 % митохондрий подвергались деструктивным процессам; в 1 % митохондрий формировались миелоноподобные включения.

Для большей демонстрации гетерогенности структурных изменений в клетках различных ядер гипоталамуса приведем данные, касающиеся митохондрий нейронов мамиллярных тел старых животных. Так, неизмененные митохондрии в нейронах мамиллярных тел старых животных составляют 51 %; органеллы, в которых отмечается набухание с просветлением матрикса, — 30 %. Нарастание деструктивных процессов сопровождается полной редукцией крист, формированием оптически пу-

стых вакуолей, что отмечается в 12,5 % митохондрий; в 3,7 % происходят спирализация, миелинизация мембран крист; в 2,8 % митохондрий — формирование миелиноподобных структур и электронно-плотных телец. Таким образом, в нейросекреторных клетках митохондрии изменены в большей степени.

НЕЙРОГИПОФИЗ

Нейрогипофиз представляет собой часть нейросекреторной системы. Не являясь автономной железой ни в анатомическом, ни в функциональном плане, он выполняет важную роль резервуара, в котором происходят временная аккумуляция нейросекреторных продуктов и последующая передача их в кровь. Наряду с вазопрессинсодержащими нейросекреторными терминалями здесь содержатся окситоцинсодержащие терминалы в соотношении 9:1, а также дофаминергические синапсы [Pelletier G., 1983]. Таким образом, нейрогипофиз обеспечивает прямые контакты секретирующих нейронов и микроциркуляторного русла и одновременно служит гормональным депо организма.

При электронно-микроскопическом исследовании нейрогипофиза установлено, что его ткань состоит из большого количества накопительных нейросекреторных телец, являющихся продолжением отростков нейросекреторных клеток. Они имеют округлые или грушевидные профили (размеры их — 3...15 мкм) и ограничены мембраной. Содержимое телец аналогично составу аксоплазмы, это — нейросекреторные гранулы с плотным осmioфильным центром и ограничивающей мембраной; размер крупных гранул — 130...240 нм, более мелких — 50...100 нм. Большинство телец не имеют контакта со стенками капилляров, но сохраняют его с отростками нейронов и питуицитов; можно проследить, как от накопительных телец начинаются тонкие короткие отростки, продолжающиеся в более узкую периваскулярную терминаль [Зурнаджи Ю. Н., 1983]. В ампулообразных концевых вздутиях терминалей, прилежащих к базальному слою сосудов нейрогипофиза, наряду с нейросекреторными гранулами отмечаются митохондрии, обилие резидуальных микровезикул.

В нейрогипофизе, наряду с нейросекреторными отростками, накопительными тельцами, терминалями и сосудами, содержатся крупные отростчатые клетки — *питуициты*. Их форма и размеры варьируют и зависят от функционального состояния клетки. Неправильной формы ядро занимает центральное положение в сравнительно узкой отростчатой цитоплазме, имеющей умеренно-плотный матрикс. Гранулярный эндоплазматический ретикулум представлен небольшим числом коротких цистерн, внутренняя структура митохондрий хорошо сохранена

(немногочисленные четкие кристы). В цитоплазме питуицитов содержится различное количество липидных включений, имеющих округлую и овальную форму. Отростки питуицитов и микроворсинки огибают периваскулярные нервные терминали, контактируют с базальным слоем сосудов и накопительными тельцами. Строма нейрогипофиза представлена немногочисленными капиллярами; эндотелиоциты уплощены, в периферической части фенестрированы, на люминальной поверхности содержат многочисленные микроворсинки, пиноцитозная активность умеренно выражена. Перициты немногочисленны.

В процессе старения в нейрогипофизе также развиваются структурные изменения. Отмечено увеличение числа базофильных клеток [Kovacs Kalman, 1984]. Стереологический анализ величины, числа, относительного объема гормонсодержащих везикул в клетках нейрогипофиза позволил установить выраженное снижение количества их в терминалях аксонов и в накопительных тельцах. Снижается относительная объемная фракция гормонсодержащих везикул с 4,8 % у взрослых до 1,1 % у старых крыс [Rechardt Leena et al., 1982], увеличивается внеклеточное пространство вокруг нервных терминалей и вокруг аксонов. При электронно-микроскопическом изучении установлено, что нейрогипофиз старых животных имеет те же структурные компоненты, что и нейрогипофиз взрослых животных, однако архитектура его несколько изменена.

Увеличенное пространство вокруг аксонов и накопительных телец (отмеченное на светооптическом уровне) соответствует расширениям отростков питуицитов, отделяющих и изолирующих эти структуры от кровеносного русла (рис. 11, а). В терминалях содержатся резидуальные везикулы (рис. 11, б).

Структура питуицитов свидетельствует о функциональной активности клетки — сферическое или овоидной формы ядро, крупное ядрышко, диффузный хроматин. В умеренно светлом цитоплазматическом матриксе содержатся цитогранулы; митохондрии имеют различные размеры, часть органелл гипертрофирована; пластинчатый комплекс гиперплазирован; немногочисленные цистерны гранулярного ретикулума иногда расширены (рис. 12, а). Вместе с тем в единичных питуицитах возрастные изменения более выражены и проявляются просветлением цитоплазматического матрикса, нарушением структуры митохондрий с разрушением крист, уплотнением внутренней мембраны, миелинизацией их и гибелью отдельных органелл, накоплением вторичных лизосом (рис. 12, б).

В большинстве капилляров отмечается расширение перикапиллярного пространства с развитием коллагеновых волокон. Структурная перестройка стенки капилляра аналогична таковой в других эндокринных железах. Эндотелиоциты имеют

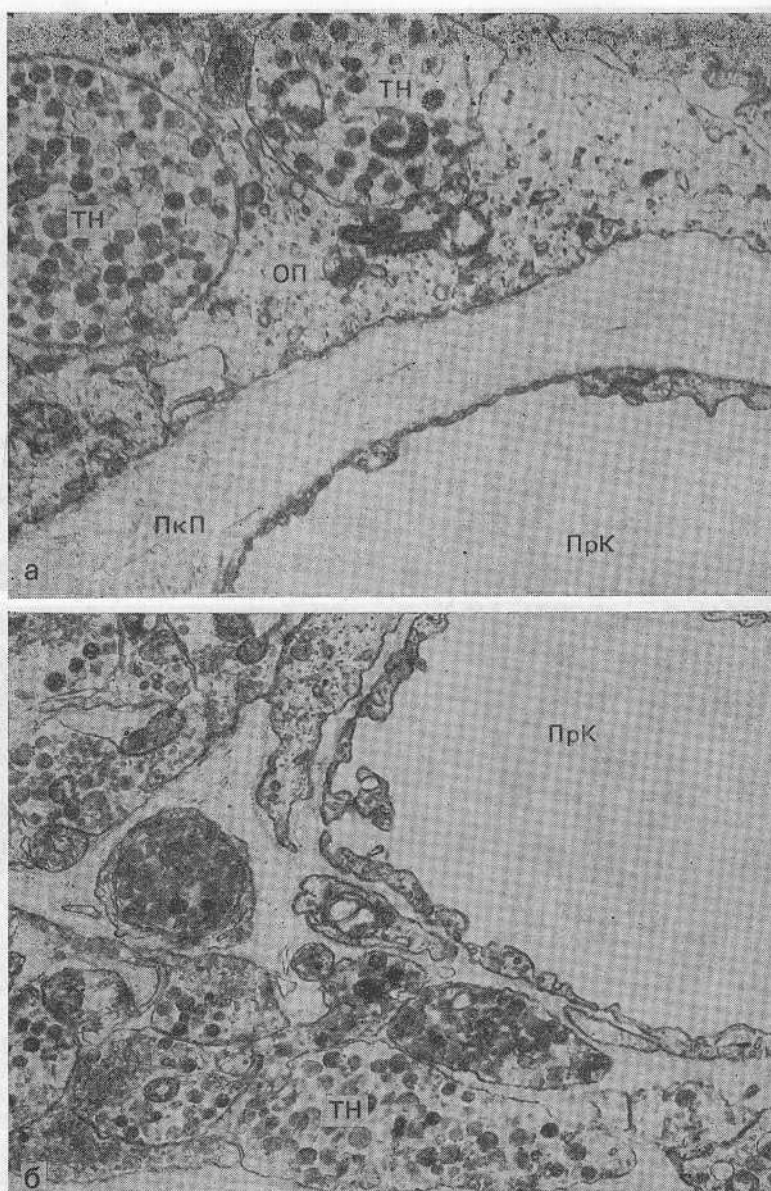


Рис. 11. Нейрогипофиз старой крысы.

а — между нейросекреторными терминалями и стенкой капилляра располагаются отростки питуицита. Перикапиллярное пространство расширено, с волокнистыми структурами; б — в периваскулярных нейросекреторных терминалях большое количество резидуальных телец. В периферических отделах цитоплазмы эндотелиоцитов капилляров поры и фенестры, $\times 7000$.

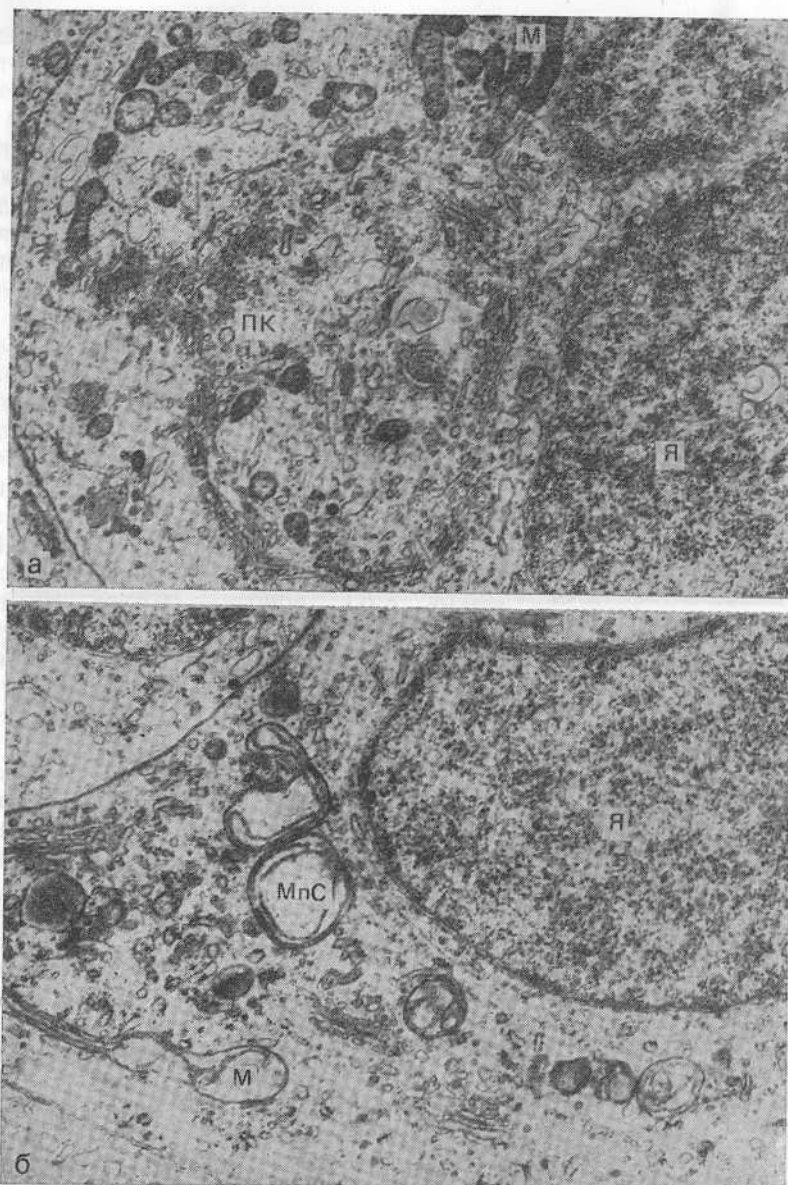


Рис. 12. Питуициты старого животного.
 а — в ядре диффузный хроматин, митохондрии различной величины, ПК гиперплазирован; б — разрушение митохондрий, спирализация, миелинизация внутренней мембраны, $\times 8500$.

в периферических участках очень узкий слой цитоплазмы с большим количеством фенестр (см. рис. 11).

Таким образом, светооптическое и электронно-микроскопическое исследования позволяют отметить у старых животных функциональную активность питуцитов при снижении фракции гормонсодержащих везикул. Представляют интерес данные Vratislav Zbuzen и соавт. (1984), определивших радиоиммунным методом уровень вазопрессина, освобождающегося из изолированных, помещенных в перфузионную среду, нейрогипофизов молодых, взрослых и старых крыс; базальный уровень освобождения вазопрессина, его выделение при стимуляции электрическим током и химическими агентами и общий уровень освободившегося вазопрессина за весь период культивирования из нейрогипофизов старых крыс был ниже, чем из нейрогипофизов молодых и взрослых. Отмечено, что отношение количества вазопрессина, освобожденного в инкубационную среду за весь период культивирования, к количеству вазопрессина, оставшегося в нейрогипофизе, значительно ниже у старых; кроме того, освобождение вазопрессина у старых животных имеет значительно более длительный латентный период в ответ на химические стимуляторы. Отсюда можно сделать вывод, что в процессе старения у крыс уменьшается освобождение вазопрессина из нейрогипофиза.

Данные о снижении освобождения вазопрессина и об изменениях тонкой структуры нейрогипофиза представляют несомненный интерес в свете современных представлений, согласно которым нейропептиды — вазопрессин и окситоцин — следует рассматривать не только как гормоны, но и как нейромодуляторы, вызывающие сложные поведенческие и метаболические эффекты. Эти нейропептиды вовлечены в физиологическую регуляцию процессов научения и памяти, что находит и клиническое применение [Montastruc P., 1984].

Таким образом, полученные данные о структурных и ультраструктурных изменениях в гипоталамической и гипофизарной областях свидетельствуют о некотором снижении функции нейронов в процессе старения. При этом следует отметить, что, наряду с уменьшением РНК в части нейронов, появлением и накоплением вторичных лизосом и остаточных телец, выражены адаптационные перестройки в каждой клетке в виде гипертрофии митохондрий, гиперплазии пластинчатого комплекса, увеличения площади ядерной мембраны, которые компенсируют недостаточность функциональной деятельности нейронов. Именно устойчивость функции гипоталамуса обеспечивает сохранение гомеостаза при старении. Вместе с тем эти адаптационные перестройки не являются полноценной компенсацией, и в условиях повышенной функциональной нагрузки более демонстративно выступают деструктивные процессы, сви-

детельствующие о снижении функции отдельных клеток. Следует отметить, что при старении изменяются не только тела нейронов области перикариона, но и шипиковый аппарат, и синаптические структуры в отростках нейронов. Этот факт представляет особый интерес, поскольку функциональные изменения в гипоталамусе объясняются понижением чувствительности обратных связей в гипоталамо-гипофизарной системе.

Как известно, в гипоталамусе вырабатываются полипептиды, которые по своему физиологическому действию являются либо стимуляторами, либо ингибиторами гормонов аденогипофиза. Стимулируя или угнетая биосинтез и секрецию гормонов передней доли гипофиза, гипоталамус осуществляет регуляторную функцию обменных процессов. Это возможно вследствие высокой чувствительности гипоталамических нейронов к нейромедиаторам и гормонам периферических желез. В условиях старения регуляторные влияния на обменные процессы осуществляются гипоталамусом и аденогипофизом, проявляясь единством их взаимодействия [Фролькис В. В., 1982].

АДЕНОГИПОФИЗ

Интерес к изучению аденогипофиза в процессе старения объясняется его ролью в регуляции функции периферических эндокринных желез, в тесном взаимодействии с гипоталамусом. В последние годы обсуждается роль гипофиза в регуляции процессов старения через его влияние на гормональную индукцию транскрипции и трансляции определенных участков генома клеток [Bolla R., 1982]. Автор полагает, что гипофиз прямо или косвенно влияет на генетический аппарат клетки.

Как известно, в аденогипофизе происходит синтез ряда гормонов белковой природы. Три из них — гормон роста (соматотропин), пролактин (лактотропин) и адренокортикотропный гормон (кортикотропин) представляют собой простые белки, тогда как гонадотропные гормоны (фолликулостимулирующий гормон — фолликулотропин и лютеонизирующий гормон — лютеотропин), а также тиреотропный гормон (тиреотропин) представляют собой гликопротеиды.

В процессе старения в гипофизе не происходят значительные морфологические изменения. На аутопсийном материале с использованием иммуноморфологических методов установлено, что с возрастом уменьшается количество паренхиматозных клеток в гипофизе, хотя масса его не меняется [Sun Yu-Kai et al., 1984]. А. Н. Нехорошев на светооптическом уровне выявил значительные изменения в соединительнотканном каркасе гипофиза. Обнаружены огрубение стромы, гиалиноз ее, утолщение фиброзной капсулы. Параллельно редуцируются кровенос-

ные капилляры; структура капиллярной сети изменяется с 65—70 лет, более значительные изменения наступают после 80 лет. У людей старше 60 лет снижается интенсивность гистохимической реакции на щелочную фосфатазу в сосудах гипофиза [Мусакова Г. В., 1985].

В литературе сведения об изменении клеточного состава аденогипофиза при старении однозначны: у лиц пожилого и старческого возраста происходит относительное и абсолютное увеличение количества базофильных клеток. Нами было отмечено уменьшение количества и объема ацидофильных клеток, уменьшение зернистости в этих клетках, а также изменение тинкториальных свойств цитоплазмы. Выявлены возрастное увеличение количества главных клеток и изменения тинкториальных свойств их цитоплазмы. Наблюдались также дистрофические изменения, вакуолизация цитоплазмы, дисконплексаия клеток аденогипофиза, формирование капель коллоида между базофильными клетками или же на границе долей, что рассматривается как следствие изменяющихся условий продукции гормонов. Сходное увеличение относительного содержания коллоида отмечено у летучих мышей в передней доле гипофиза в вентральном направлении [Antony Edyth L., Gustafson Alvar W., 1984].

Как у человека, так и у лабораторных животных с возрастом чаще встречаются очаги гиперплазии клеток типа аденоматозных структур, которые могут формироваться из различных клеток: эозинофильных, базофильных, главных. У человека и животных аденомы гипофиза чаще наблюдались в позднем онтогенезе. У человека аденомы гипофиза отмечены в 14 % случаев на секционном материале, с максимальной частотой в возрасте 50—70 лет [De Stephano Don B. et al., 1984]. У лабораторных животных аденомы гипофиза выявлены у 39 % старых самцов и у 75 % старых самок [Chen H., 1984]. У лабораторных крыс в возрасте 2—3 лет у 18 из 36 самцов определены узлы в гипофизе, состоящие из пролактинсекретирующих клеток, что сопровождалось гиперплазией этих клеток и в прилежащих к узлам участках [Lee Arthur K. et al., 1982].

Как показала наша сотрудница Н. М. Манизер, при гистологическом исследовании аденогипофиз взрослых людей имел преимущественно трабекулярное или трабекулярно-ячеистое строение. Капсула железы у молодых людей представлена тонкими соединительнотканными волокнами, между которыми располагались фиброциты, у лиц среднего и пожилого возраста она постепенно утолщалась. Коллагеновые волокна имели неодинаковую ширину, наблюдалась их гомогенизация, ретикулиновые волокна огрубевали, количество эластических волокон уменьшалось. Все хромофильные клетки гипертрофировались. После 60 лет в цитоплазме как ацидофилов, так и

базофилов отмечалась нерезко выраженная вакуолизация. Нарастающая с возрастом гиперплазия базофильных клеток сочеталась с миграцией базофилов в заднюю долю. После 60 лет в аденогипофизах и мужчин, и женщин преобладали хромофобы. Коллоид в промежуточной части располагался в кистовидных полостях, выстланных мелкими уплощенными клетками с базофильной цитоплазмой. С возрастом коллоид уплотнялся. Размеры кист, количество коллоида варьировали очень широко. Гистохимические изменения были выражены слабо и заключались в снижении содержания РНК в цитоплазме клеток. После 60 лет количество гликопротеидов в аденогипофизе снижалось.

Морфометрическое исследование показало, что с возрастом отмечалось увеличение размеров всех хромофильных клеток в аденогипофизе у мужчин и женщин до 59 лет. Графическое изображение полученных данных выявило строго однозначную, функциональную зависимость между размерами клетки и возрастом каждого человека. Аналогичная зависимость была получена и при графическом изображении размеров цитоплазмы, составлявшей большую часть клетки. Закономерности в колебании размеров ядер выявить не удалось.

Таким образом, при светооптическом исследовании гипофиза в процессе старения большинством авторов выявлены однотипные изменения: уменьшение количества оксифильных клеток, увеличение количества базофильных клеток, вакуолизация хромофильных клеток, увеличение числа хромофобных при одновременном уменьшении хромофильных, преимущественно за счет эозинофилов. Эти данные не могут быть сопоставлены с результатами функциональных изменений гипофиза, поскольку на светооптическом уровне нельзя идентифицировать вид клеток и оценить ту роль, которую играют структурные изменения при старении. Электронно-микроскопический метод в сочетании с иммуноморфологическим позволяет идентифицировать клетки, секретирующие определенные гормоны гипофиза [Shirasawa N., Yoshimura F., 1982].

При изучении аденогипофиза методом электронной микроскопии [Гордиенко В. М., Козырницкий В. Г., 1978; Зуфаров К. А. и др., 1982; Del Conte E., 1980, 1981, 1982] на основании формы и размеров клеток и ядер, размеров, структуры и распределения секреторных гранул, характеристики органелл клетки, а также связи клеток с кровеносными капиллярами выделено 7 типов клеток, установлена их связь с секрецией гормонов, что было подтверждено иммуноморфологическими исследованиями [Inoue K., Nagino N., 1984]. Различают соматотропные клетки — соматотропоциты, лактотропные — лактотропоциты, или пролактиновые клетки, кортикотропные — кортикотропоциты, гонадотропные клетки — фолликулостимулирующие и лютеинизирующие, тиреотропные и агранулярные клетки.

Выявленные нами ультраструктурные особенности различных клеток гипофиза у взрослых крыс мы излагаем кратко, так как наши данные полностью согласуются с ранее приведенными в литературе описаниями ультраструктуры тропных клеток гипофиза. Описания развивающихся при старении ультраструктурных особенностей различных видов клеток в литературе скудны, поэтому мы излагаем их более подробно с тем, чтобы на основании их судить о функциональном состоянии клеток и сопоставить эти результаты с данными литературы о биохимических и функциональных возрастных изменениях.

У взрослых животных *соматотропные клетки* при исследовании в электронном микроскопе имеют округлую форму и округлое, центрально расположенное ядро. Хроматин равномерно распределен в ядре, гетерохроматин не выражен. Ядрышко часто располагается эксцентрично. Секреторные гранулы имеют высокую электронную плотность, расположены по всей цитоплазме, имеют округлые профили, в диаметре составляют 300...350 нм. В процессе старения форма соматотропных клеток не изменяется. Имеется тенденция к гипертрофии ядер. Увеличивается площадь, занимаемая гетерохроматином, который расположен неравномерным слоем у кариолеммы, а также в некоторых участках в центре ядра, чередуясь с эухроматином; ядрышки крупные, располагаются эксцентрично. Если в ядрах соматотропоцитов взрослых животных поровые комплексы не демонстративны, то у старых животных на фоне гетерохроматизации ядра они отчетливо выявляются в довольно большом количестве (до 15—20 на срез ядра).

Матрикс цитоплазмы умеренной электронной плотности. В цитоплазме содержится обилие секреторных гранул (того же размера, что и у взрослых — 300...350 нм), расположенных по всей цитоплазме и отличающихся большой электронной плотностью. Количество секреторных гранул неодинаково и зависит от функционального состояния; в клетках с более выраженной гетерохроматизацией ядра и более плотным цитоплазматическим матриксом определяется их меньшее количество. Клеточные органеллы в соматотропных клетках немногочисленны: на срезе определяются 3—4 митохондрии овальной или округлой формы с матриксом умеренной электронной плотности и с немногочисленными кристами. Вместе с тем встречаются единичные крупные митохондрии с большим количеством крист, а также деструктивно измененные — с разрушением и вакуолизацией крист. Гранулярный эндоплазматический ретикулум представлен несколькими цистернами, содержащими на мембранах умеренное количество рибосом. Пластинчатый комплекс имеет обычный для этих клеток вид.

Следует отметить появление пикноморфно-измененных клеток с уплотнением ядра и цитоплазмы, а также включений, не

свойственных клеткам взрослых животных, в виде липидных капель диаметром более 1 мкм и вторичных лизосом (рис. 13, а).

Так же, как и у взрослых животных, соматотропные клетки располагаются вблизи капилляров и их клеточная мембрана прилежит к базальной мембране капилляров. При этом следует отметить, что у старых животных базальная мембрана утолщается и уплотняется, а также формируется так называемая лабиринтообразная мембрана между клетками, имеющая такую же структуру, как и базальная мембрана.

Таким образом, в гипофизе старых животных соматотропные клетки, сохраняющиеся в большом количестве, имеют ту же структуру и форму, что и у взрослых животных. Наблюдаются лишь гетерохроматизация ядра, изменение отдельных митохондрий и накопление вторичных лизосом, т. е. изменения, свойственные при старении всем клеткам.

Хорошо известно, что соматотропин — гормон роста, участвующий в регуляции почти всех видов обмена веществ, регулирует процессы роста развивающегося организма. У человека содержание соматотропина в ткани гипофиза с возрастом меняется незначительно, но пересчет на массу тела показывает, что обеспеченность им организма уменьшается; содержание гормона в крови с возрастом падает.

С возрастом снижается реакция периферических тканей на введение соматотропного гормона. Отмечено ослабление секреции гормона, вплоть до полного отсутствия его, у лиц старше 60 лет в ответ на стимуляцию клонидином, что связывается с ослаблением чувствительности адренорецепторов в головном мозге и уменьшением уровня половых стероидных гормонов при старении [Gil-Ad Irit et al., 1984]. Выявлена более слабая реакция при стимуляции синтеза этого гормона у старых крыс по сравнению с молодыми [Sonntag W. et al., 1981, 1982, 1983]; авторы связывают это со снижением числа и сродства рецепторов. Таким образом, механизм снижения уровня гормона сложен и связан не только с функцией клетки, но составляет конечный результат взаимодействия в регулирующей системе центральных механизмов и периферических эффекторных органах.

В целом данные электронно-микроскопического исследования, показывающие обилие секреторных гранул в цитоплазме соматотропных клеток, увеличение числа поровых комплексов, тенденцию к гипертрофии ядра клеток, признаки гипертрофии митохондрий, свидетельствуют о компенсаторных перестройках на фоне возрастных изменений клеток, т. е. об относительной сохранности соматотропных клеток.

Лактотропные клетки гипофиза, продуцирующие гормон пролактин, у взрослых животных имеют удлиненную, реже —

чашеобразную, форму, ядра овальные с четко выраженным эухроматином. Отличает эти клетки полиморфизм секреторных гранул, имеющих округлые, овальные, бобовидные, удлинённые профили и относительно большие размеры (600...700 нм). Хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть. Так же хорошо представлен пластинчатый комплекс в виде многочисленных цистерн и везикул, вблизи которого сосредоточены секреторные гранулы. Немногочисленные митохондрии овальной формы с большим количеством крист, матрикс их умеренной электронной плотности. Клетки контактируют с капилляром. В условиях функционального напряжения у лактирующих животных количество лактотропных клеток увеличивается, их органеллы гипертрофируются. Ядро содержит почти только эухроматин [Saverio S. et al., 1985].

Как показало иммуногистохимическое исследование, количество этих клеток у человека при старении не уменьшается [Sun Yu—Kai et al., 1984], также сохраняются форма и характерные черты клеток. Клетки имеют удлинённый и овальный профили. Ядро изменяет форму—становится часто удлинённым, с неровными волнообразными очертаниями. У ядерной мембраны и в центре ядра содержится гетерохроматин. Различимы поровые комплексы. Перинуклеарное пространство расширено. Значительная часть цитоплазмы лишена секреторных гранул и занята гранулярной эндоплазматической сетью, цистерны которой расширены, заполнены электронно-светлым содержимым. В цитоплазме выражены свободные рибосомы. Пластинчатый комплекс хорошо различим в виде 3—4 параллельных цистерн; везикулярный компонент представлен небольшим количеством везикул. В области этой органеллы сконцентрированы секреторные гранулы, отличающиеся полиморфизмом,—бобовидной, вытянутой, округлой и неправильной формой, и достигающие 600...700 нм (рис. 13, б). В отдельных клетках гетерохроматизация ядра более выражена: расширены профили цистерн эндоплазматической сети и пластинчатого комплекса; митохондрии крупные с разрушенными кристами, некоторые с набуханием и отеком матрикса, матрикс цитоплазмы и ядра уплотнен (рис. 13, в). Клетки, как правило, прилегают к базальной мембране капилляров. Базальная мембрана в капиллярах утолщена, местами с очаговыми разрыхлениями и отеком. Таким образом, лактотропные клетки встречаются в гипофизе старых животных и сохраняют свои характерные особенности; в них демонстративны возрастные особенности; вместе с тем выражены изменения, свидетельствующие о функциональном напряжении клетки,—гипертрофия и гиперплазия эндоплазматической сети. Наши данные согласуются с результатами исследований ряда авторов [Haji M., Roth G., Blackman M., 1984], отметивших увеличение уровня пролактина

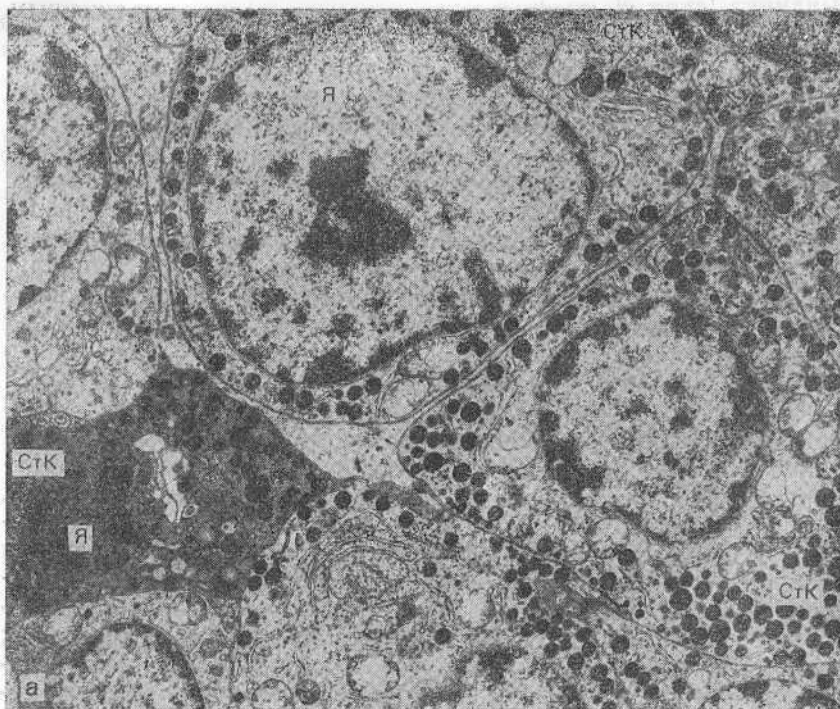


Рис. 13. Аденогипофиз старой крысы.
а — активные и пикноморфные соматотропные клетки, $\times 7000$; б — полиморфизм секреторных гранул в области ПК лактотропной клетки; гранулярный эндоплазматический ретикулум хорошо выражен. В ядре гетерохроматин расположен у мембраны, $\times 15\,000$; в — гетерохроматизация ядра пролактиновой клетки, расширение просвета цистерн ГЭР, $\times 15\,000$.

в сыворотке крови старых крыс после овариэктомии и в контрольной группе. Снижение уровня гормона в последующие дни отмечено только у молодых. Данные о достаточной функциональной активности этих клеток при старении представляются особенно важными в свете сведений о способности их к захвату дофамина гипоталамического происхождения и к инкорпорированию его в секреторные гранулы, что свидетельствует об участии этих клеток в механизмах регуляции гормональной секреции [Ajika K. et al., 1982]. В процессе старения также сохраняется циркадный ритм пролактина в крови [Lakata David J. et al., 1984].

Кортикотропоциты секретируют кортикотропный гормон, они имеют неправильную форму, звездчатую, с отростчатыми участками цитоплазмы. Цитоплазматический матрикс прозрачный, светлый; на светооптическом уровне их расценивают как

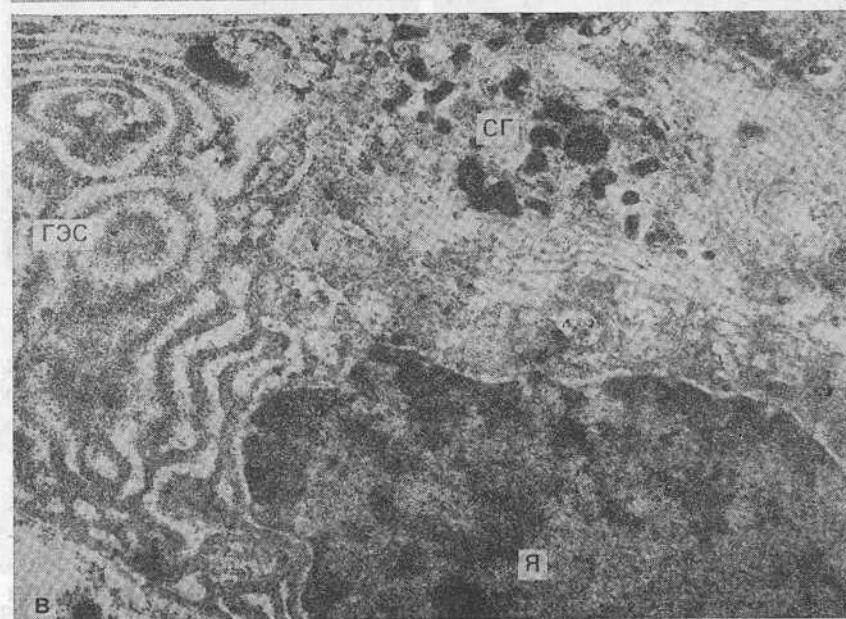
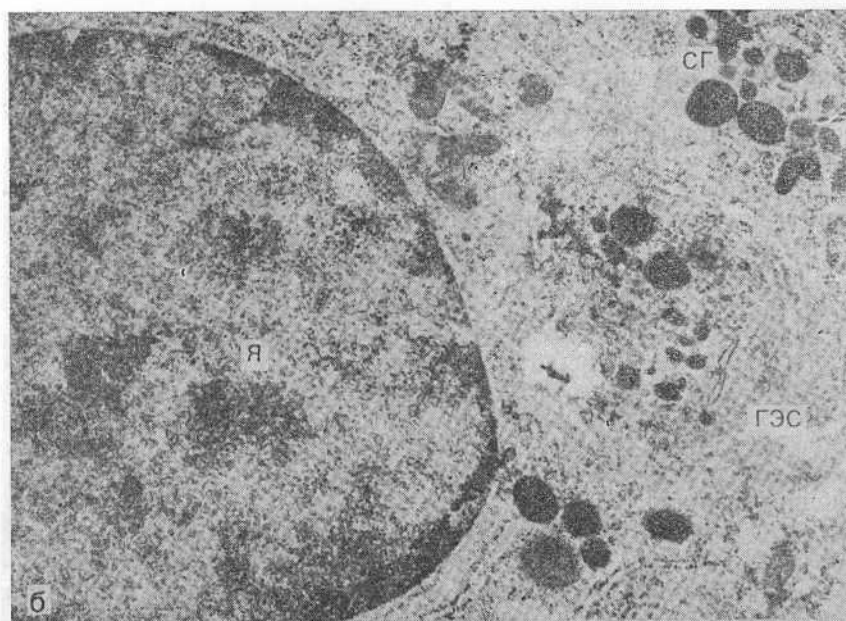


Рис. 13. Продолжение.

хромофобные или главные клетки. Ядро клеток крупное, сферической формы, с ровными краями, содержит в основном эухроматин. В цитоплазме органеллы немногочисленны — гранулярная эндоплазматическая сеть представлена в виде небольших канальцев, на мембранах которых содержатся рибосомы, которые также свободно расположены в цитоплазме. Митохондрии овальные, круглые; в электронно-плотном матриксе плотно упакованные кристы. Секреторные гранулы немногочисленны, сферической формы, небольших размеров, в диаметре 200...220 нм, часто располагаются вдоль плазмолеммы.

При старении кортикотропные клетки сохраняют неправильную форму, нередко имеют клиновидные отростки; отличаются от окружающих клеток прозрачностью цитоплазматического матрикса, с редкими включениями рибосом и полисом. Ядро сохраняет округлые очертания и ровные края. Площадь и объем ядер имеют тенденцию к увеличению. Гетерохроматин сконцентрирован у ядерной мембраны, но не отличается плотностью; хорошо выражены поровые комплексы — до 20 через срез ядра (рис. 14, а). В ядре много перихроматиновых гранул. Ядрышко крупное, часто располагается эксцентрично; на наружной ядерной мембране располагаются мелкие рибосомы. Митохондрии сохраняют обычный для этих клеток вид, однако у старых животных встречаются крупные и мегамитохондрии, превышающие обычные в 5—6 раз. Матрикс митохондрий плотнее цитоплазматического; кристы, по сравнению с таковыми у взрослых крыс, немногочисленны. Морфометрический анализ показал в митохондриях этих клеток при старении изменение соотношения длины наружной мембраны и длины внутренней: у взрослых оно составляет $0,45 \pm 0,09$, у старых равно $0,59 \pm 0,09$, что свидетельствует об уменьшении площади крист. В отдельных митохондриях отмечено набухание с разрушением крист. Гранулярная эндоплазматическая сеть представлена очень мелкими цистернами, содержащими на мембранах небольшое количество рибосом; органелла встречается в различных участках цитоплазмы. Профили пластинчатого комплекса часто расширены. Секреторных гранул в большинстве клеток немного, меньше, чем у взрослых, часть их располагается вдоль клеточной мембраны; секреторные гранулы имеют округлый профиль, в диаметре 180...200 нм, электронно-плотные; в цитоплазме встречаются вторичные лизосомы, имеющие в диаметре до 2 мкм и содержащие липидные включения; изредка определяются мультивезикулярные тельца. Таким образом, ультраструктура кортикотропоцитов при старении сохраняется, остаются активными ядро и органеллы. Незначительно выраженные возрастные изменения проявляются уменьшением количества крист в митохондриях на фоне ги-

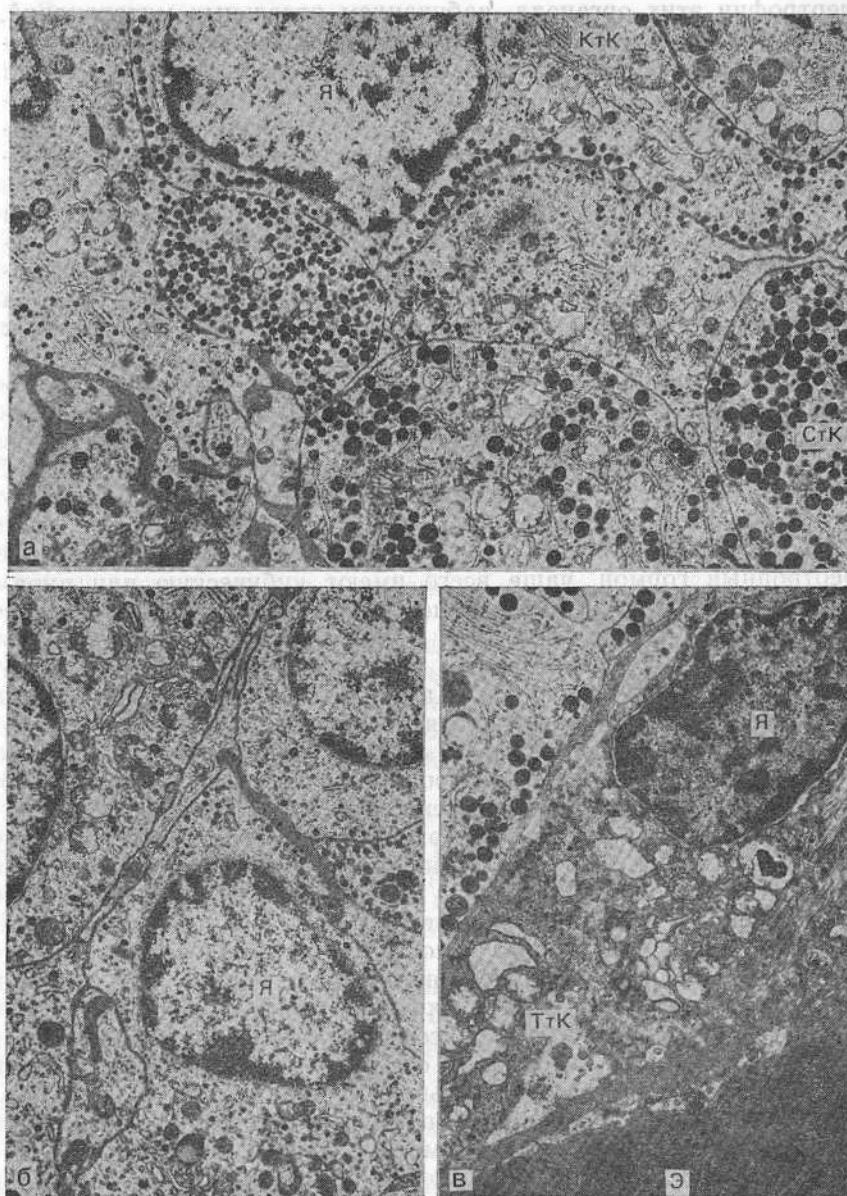


Рис. 14. Аденогипофиз старой крысы.
а — мелкие секреторные гранулы, единичные митохондрии, короткие расширенные цистерны ГЭС, единичные липидные капли в цитоплазме кортикотропной клетки; б — различные по размерам и плотности секреторные гранулы, расширенные профили ПК, вакуоли в цитоплазме тиреотропных клеток; в — пикноморфное ядро, уплотненный цитоплазматический матрикс, расширение профилей ГЭС в тиреотропной клетке, $\times 7000$.

пертрофии этих органелл, набуханием отдельных митохондрий, формированием одиночных остаточных телец и вторичных лизосом, уменьшением количества секреторных гранул. Отсюда можно заключить об относительной сохранности кортикотропоцитов при старении, что согласуется с биохимическими данными. Эти клетки, синтезирующие тропный гормон по отношению к корковому веществу надпочечников, активируют выработку кортикостероидных гормонов в сетчатой и пучковой зоне коры надпочечников. В настоящее время большинство исследователей склоняются к мнению о незначительных изменениях содержания и концентрации кортикотропного гормона в крови в процессе старения у человека и экспериментальных животных [Tang P., Phillips J., 1978; Hylka V. et al., 1984]. Сохранение функциональной активности кортикотропоцитов гипофиза в старости рассматривается как приспособительная реакция, связанная с изменением коркового слоя надпочечников [Ragser L. et al., 1983]. Установлено, что с возрастом у крыс существенно меняется реакция аденогипофиза на периферические гормоны [Ставицкая Л. И., 1983].

Тиреотропоциты, или тиреотропные клетки, продуцируют тиреотропный гормон, чаще всего имеют кубическую или пирамидальную форму, центрально расположенное сферической формы ядро, богатое плотным хроматином; их цитоплазматический матрикс сравнительно электронно-светлый, клеточные органеллы выражены слабо. Характерны некрупные секреторные гранулы, располагающиеся на периферии цитоплазмы и отличающиеся разнообразием по величине и плотности.

У старых животных тиреотропоциты имеют кубическую или неправильную форму с умеренно плотным цитоплазматическим матриксом. Ядро овальной формы с неровными очертаниями. Размеры ядер не увеличиваются, гетерохроматин выражен у ядерной мембраны и в центре ядра. Ядрышко плотное, чаще расположено эксцентрически. Демонстративно большое количество поровых комплексов. Перинуклеарное пространство и профили гранулярной эндоплазматической сети расширены. Митохондрии крупные, округлой или удлиненной формы, с электронно-светлым матриксом и четкими немногочисленными кристами. В цитоплазме определяются секреторные гранулы, сохраняющие отличительные черты для этих клеток — они различны по размерам и по электронной плотности. Как и у взрослых крыс, имеются мелкие гранулы в диаметре до 100 нм, менее электронно-плотные с зернистой структурой. Крупные гранулы достигают размеров 150...180 нм, они более электронно-плотные. В цитоплазме определяются вакуолеподобные структуры с однослойной четкой мембраной и электронно-прозрачным содержимым (размеры их 100...300 нм), а также аутофагосомы и липиды (рис. 14, б).

Вместе с тем встречаются пирамидальные клетки с уплотненным пикноморфным ядром. Цитоплазматический матрикс таких клеток уплотнен, профили цистерн ретикулума и пластинчатого комплекса резко расширены, вакуолизированы, секреторные гранулы единичны. Клетки прилежат к утолщенной базальной мембране капилляров, выделяются среди окружающих уплотнением цитоплазматического матрикса и пикнотическим ядром. Структура их свидетельствует о некробиозе (рис. 14, в). Таким образом, тиреотропные клетки, по сравнению с другими клетками гипофиза, изменяются более демонстративно, что согласуется с результатами биохимического определения их гормона в крови.

Тиреотропный гормон, вырабатываемый этими клетками, является тропным в отношении щитовидных желез и регулирует скорость образования тироксина из дийодтирозина, а также стимулирует выделение тироксина в ток крови. В ткани аденогипофиза в процессе старения количество тиреотропного гормона уменьшается [Gregerman R., 1983]. Уровень его в крови у людей в процессе старения снижается [Szabo J. et al., 1981]. Имеются данные о снижении до минимальных величин уровня гормона в плазме крови у старых крыс в возрасте 28—36 мес. Концентрация тиреотропного гормона в сыворотке крови после стимуляции релизинг-гормоном была также меньшей у старых животных [Chen H., 1984]. Существует мнение о качественных изменениях гормона: при трехкратном повышении содержания его высокомолекулярной формы одновременно уменьшается содержание биологически активного гормона в крови.

Гонадотропные клетки. Как известно, фолликулостимулирующий гормон, отвечающий за рост и созревание фолликулов в яичниках и выработку ими эстрогенов у женщин, а также за развитие семенных канальцев и семенников, регулирующий сперматогенез у мужчин, вырабатывается фолликулостимулирующими клетками. Они имеют овальную форму, эксцентрически расположенное округлое или овальное ядро, в котором преобладает гетерохроматин. Цитоплазма богата органеллами — хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть, просветы цистерн расширены, демонстративно представлены элементы пластинчатого комплекса. Секреторные гранулы обильны, округлой формы, крупные (диаметр — 250...300 нм), располагаются преимущественно у плазмолеммы; наблюдается некоторая вариабельность их формы.

У старых животных фолликулостимулирующие клетки чаще располагаются группами, имеют овальную или удлиненную форму с эксцентрически расположенным ядром, с выраженным гетерохроматином по периферии ядра; эухроматин сравнительно плотный. Ядрышки расположены чаще эксцентрично.

Поровые комплексы отчетливо видны. Цитоплазматический матрикс сравнительно плотный, содержит рибосомы, гранулярная эндоплазматическая сеть хорошо развита, на мембранах эндоплазматической сети содержатся рибосомы. В цитоплазме обилие цитогранул. Митохондрии на срезе через клетку единичны, округлой формы, с умеренно светлым матриксом, четкими немногочисленными кристами. Секреторные гранулы имеют округлые контуры, электронно-плотные, крупные (диаметр — 200...250 нм); в отдельных клетках встречаются более крупные гранулы (диаметр — 250...300 нм). Кроме того, в цитоплазме формируются единичные вторичные лизосомы (рис. 15, а).

Лютеинизирующий гормон, стимулирующий выработку эстрогенов и андрогенов в интерстициальных клетках яичников и семенников, а также формирование желтого тела, вырабатывается лютеинизирующими клетками. Они имеют кубическую или округлую форму, контактируют с капиллярами. Органеллы менее выражены. Митохондрии мелкие с электронно-плотным матриксом, плотно упакованным кристами. Секреторные гранулы многочисленны, расположены по всей цитоплазме, диаметр их — 150...200 нм.

У старых животных эти клетки сохраняют ультраструктурные особенности, имеют овальную форму, овальное небольшое ядро с плотным хроматином; секреторные гранулы тех же размеров, что и у взрослых. Встречается много клеток переходного вида между двумя типами гонадотропных клеток, с расширенными профилями, крупными митохондриями, переменными секреторными гранулами. Сохранение ультраструктуры гонадотропных клеток у старых животных свидетельствует об их функциональной активности, что согласуется с данными об одинаковых базальных концентрациях гормона в плазме крови у молодых и старых самцов. После иммобилизационного стресса и кровопускания концентрация его у старых повышается в меньшей степени, что свидетельствует о недостаточных адаптационных перестройках [Kaler L., Critchlow V., 1984].

Таким образом, гонадотропные клетки так же, как и пролактиновые, в процессе старения сохраняют характерную структуру, отличающуюся хорошо развитыми гранулярной эндоплазматической сетью, пластинчатым комплексом и митохондриями, наличием характерных гранул, что свидетельствует о сохранении их функциональной активности. Это согласуется с биохимическими данными об увеличении концентрации гонадотропных гормонов в циркулирующей крови, а также о нарастании уровня гонадотропных гормонов в ткани гипофиза с возрастом [Баранов В. Г. и др., 1972].

Агранулярные клетки у взрослых животных имеют овальную или округлую форму, являются хромофобными, не содер-

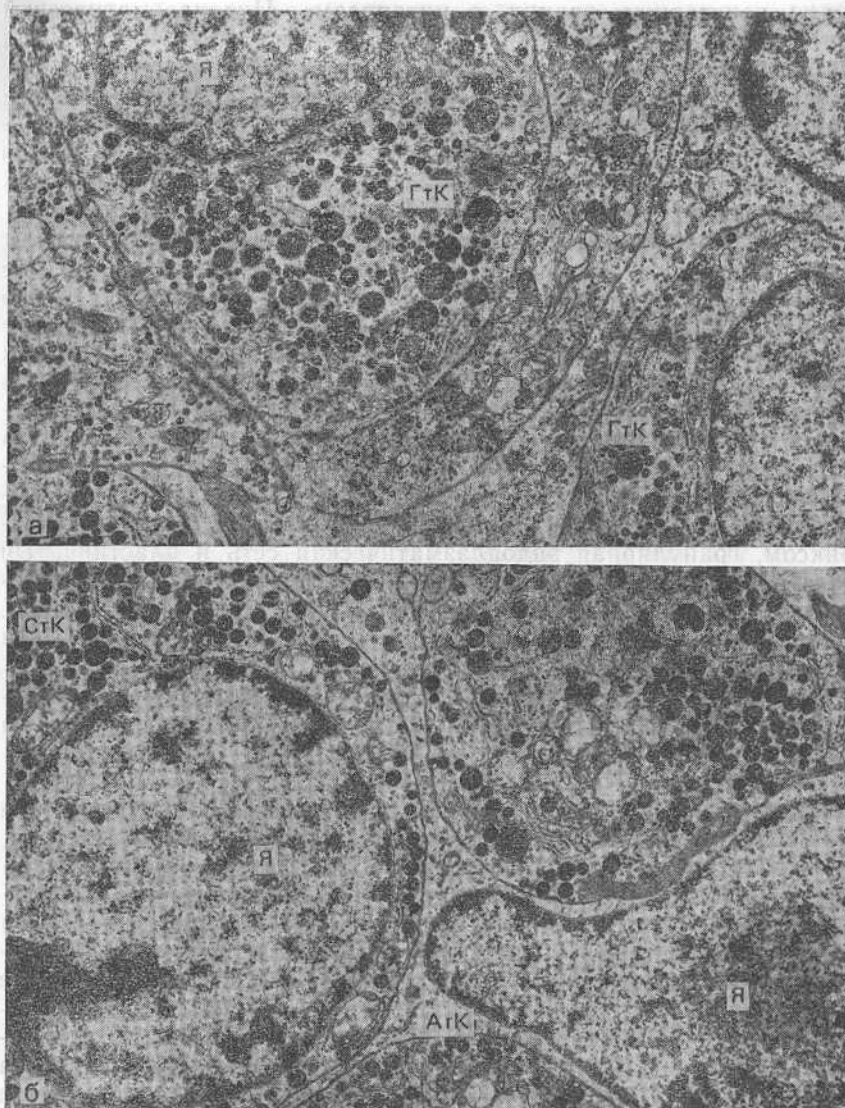


Рис. 15. Аденогипофиз старой крысы.
 а — обилие округлых крупных секреторных гранул в цитоплазме гонадотропных клеток; б — агранулярная клетка с крупным ядром и узким ободком цитоплазмы, $\times 7000$.

жат секреторных гранул в цитоплазме. Цитоплазматический матрикс электронно-прозрачен, содержит мало цитогранул; цитоплазма бедна органеллами — встречаются единичные цистерны эндоплазматической сети, единичные мелкие митохондрии с матриксом средней электронной плотности. Отличительная особенность этих клеток — крупное сферической формы ядро, содержащее эухроматин. Эти клетки рассматривают как камбиальные, способные к дальнейшей дифференцировке.

У старых животных агранулярные клетки нередко имеют отростчатую форму. Среди клеточной массы гипофиза они выделяются светлой, электронно-прозрачной цитоплазмой и очень крупным эухроматиновым ядром, занимающим большую площадь клетки. В отдельных клетках цитоплазма представлена узким ободком вокруг крупного ядра. Ядро сферической формы; перинуклеарное пространство не выражено; на наружной ядерной мембране содержатся рибосомы. Весь объем ядра заполнен эухроматином с большим количеством перихроматиновых РНК-гранул. Цитоплазматический матрикс электронно-прозрачен. Митохондрии единичны с умеренно плотным матриксом, гранулярная эндоплазматическая сеть и пластинчатый комплекс слабо выражены. Вместе с тем в цитоплазме отдельных клеток обнаруживаются единичные липидные капли. Клетка контактирует с гонадотропными и другими клетками (рис. 15, б).

Таким образом, у старых животных еще сохраняются мало-дифференцированные клетки, о чем свидетельствует структура их ядра и цитоплазмы.

Помимо секреторных клеток, в гипофизе с возрастом увеличивается число Т-лимфоцитов, что свидетельствует об участии гипофиза в развитии иммунного ответа [Vede T., et al., 1981].

Как известно, в гипофизе стенка капилляров сформирована фенестрированными эндотелиоцитами и непрерывным базальным слоем, т. е. капилляры гипофиза аналогичны капиллярам других эндокринных желез. При старении в капиллярах гипофиза отмечаются изменения эндотелиальных клеток в виде вакуолизации и резкого набухания митохондрий, снижения интенсивности микропиноцитоза, появления в цитоплазме первичных лизосом. Структура ядра изменяется мало — усиливается лишь фестончатость краев ядра. Демонстративны изменения базального слоя капилляров — неравномерное его утолщение и уплотнение, местами с выраженным разрыхлением и отеком. Отмечаются расширение перикапиллярного пространства и развитие фибриллярных структур типа коллагена. Изменения эндотелия и особенно базального слоя капилляров ухудшают условия трансапиллярного обмена. Вместе с тем в капиллярах гипофиза нами отмечены и адаптационные перестройки, проявляющиеся увеличением фенестрации и формированием

пор в истонченной периферической части цитоплазмы эндотелиальной клетки, а также формированием лабиринтообразной мембраны, как бы ответвляющейся от базальной мембраны капилляра и проникающей между секреторными клетками, что обеспечивает больший объем контактов клеток гипофиза с капиллярами.

Оценивая и обобщая результаты изучения ультраструктуры гипофиза, следует отметить, что большинство клеток, вырабатывающих тропные гормоны, при старении изменяется незначительно. Сохраняются их характерные черты — форма клетки и ядер, размеры и структура секреторных гранул, степень развития и выраженности клеточных органелл, структуры цитоплазматического матрикса. Общими для большинства клеток (исключая агранулярные) являются умеренная гетерохроматизация ядра, некоторое нарушение структуры внутренних мембран отдельных митохондрий, набухание, вакуолизация отдельных органелл. Изменение ультраструктуры митохондрий, свидетельствующее о снижении окислительно-восстановительных процессов в клетке, согласуется со снижением интенсивности гистохимической реакции на сукцинатдегидрогеназу. В клетках аденогипофиза при старении обнаружено также формирование в цитоплазме единичных вторичных лизосом и липидных капель. В большинстве клеток наблюдалось уменьшение количества секреторных гранул; резко выступал контраст между так называемыми темными и светлыми клетками. Отмечены пикноморфные тиреотропные и соматотропные клетки. В клетках гипофиза развиваются адаптационные перестройки в виде увеличения количества поровых комплексов в ядерных мембранах, через которые осуществляется ядерно-цитоплазматический обмен, развивается гипертрофия митохондрий. В части клеток, особенно в пролактиновых, заметна гиперплазия элементов пластинчатого комплекса. Следует подчеркнуть гипертрофию кортикотропных клеток, которая служит прямым показателем функциональной активности клеток. Развитие этих адаптационных перестроек обеспечивает достаточный уровень функционирования большинства крупных клеток аденогипофиза.

Вместе с тем в условиях функционального напряжения наблюдаются ненадежность и несовершенство адаптационных перестроек, что проявляется развитием дистрофических изменений в клетках, которые в нормальных условиях при старении не изменяются. Наши сотрудники В. М. Шапошников и Н. С. Верхратский показали, что после эмоционально-болевого стресса в кортикотропоцитах взрослых и старых крыс во все сроки исследования (через 3, 7, 14, 21 и 28 сут опыта) происходят перестройки с формированием двух разновидностей клеток. Первая разновидность — клетки с хорошо развитыми ор-

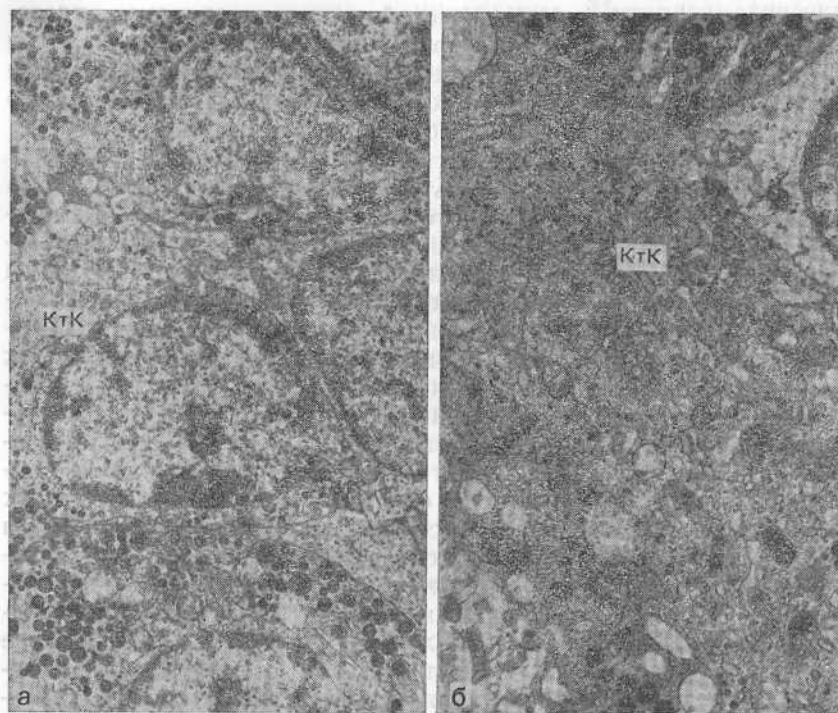


Рис. 16. Кортикотропоциты аденогипофиза при эмоционально-болевого стрессе. а — в клетке взрослого животного немногочисленные секреторные гранулы, хорошо выражены органеллы; б — в клетке старого животного расширение профилей ГЭС и ПК, участки уплотнения цитоплазматического матрикса, накопление вторичных лизосом с включением липофуцина, $\times 5700$.

ганеллами, гипертрофированным пластинчатым комплексом, многочисленными цистернами гранулярной эндоплазматической сети, митохондриями с плотно упакованными кристами; ядра увеличены, содержат преимущественно эухроматин. В них наблюдается нарастание количества свободных рибосом и полисом в цитоплазме. Другая разновидность — клетки с очень светлой, отеочной цитоплазмой; отмечаются просветления матрикса митохондрий и дезорганизация их крист. В цитоплазме этих клеток определяется небольшое количество секреторных гранул (рис. 16, а). У старых животных, в отличие от взрослых, в таких клетках развиваются деструктивные изменения органелл (рис. 16, б). Таким образом, при эмоционально-болевого стрессе аденокортикотропные клетки находятся в состоянии функционального напряжения; в них выражена фаза секреторного процесса, что способствует повышенному

выбросу адренокортикотропного гормона в кровеносное русло. Эти изменения происходят как у взрослых, так и у старых животных на всем протяжении опыта, однако у старых животных в этих условиях развиваются деструктивные изменения в органеллах кортикотропоцитов.

Сопоставляя выраженность изменений в различных клетках гипофиза, следует отметить, что наибольшие деструктивные и дистрофические изменения определяются в тиреотропных клетках, тогда как в кортикотропных клетках при старении наблюдается внутриклеточная гипертрофия органелл. Представляет интерес тот факт, что гонадотропные клетки, а также пролактиновые клетки сохраняют высокую функциональную активность. При этом количество гонадотропных и пролактиновых клеток возрастает. Именно эти клетки, имеющие хорошо развитую гранулярную эндоплазматическую сеть и обилие свободных рибосом и полисом, на светооптическом уровне представляются базофильными (благодаря РНК); увеличение числа базофильных клеток, отмеченное на светооптическом уровне, может быть объяснено увеличением именно гонадотропных и пролактиновых клеток.

Можно также отметить, что в аденогипофизе компенсаторные процессы в различных клетках протекают неодинаково: в некоторых более выражены внутриклеточные перестройки в виде гипертрофии ядра и органелл (кортикотропные клетки); в других клетках компенсация функций осуществляется за счет увеличения количества клеток (гонадотропные клетки). И, наконец, заслуживает внимания тот факт, что в гипофизе старых животных сохраняются агранулярные клетки, представляющие собой камбиальные элементы, хотя в них также наблюдаются возрастные изменения в виде липидных включений.

ЭПИФИЗ

Клетки паренхимы эпифиза, или шишковидной железы, — *пинеоциты*, или *пинеалоциты*, макроглиальной природы, продуцируют биологически активные вещества, в том числе серотонин и мелатонин. В настоящее время появилась достаточно большая литература, посвященная структуре и функции этой эндокринной железы, что объясняется ее влиянием на гипофиз и периферические железы [Слепушкин В. Д., Пашинский В. Г., 1982]. Возрастные особенности структуры железы достаточно полно изучены в периоде эмбриогенеза и раннего онтогенеза, а также в период старения. У людей пожилого возраста масса эпифиза относительно стабильна; уменьшение массы эпифиза отмечается лишь после 8-й декады жизни [Gusek W., 1983]. Большинство исследователей обращают внимание на увеличение соединительной ткани железы, особенно на периферии и

в прослойках между железистой тканью, что приводит к изменению архитектоники, увеличению дольчатости [Garcia-Mauginó J., Boya J., 1984]. Вместе с тем чаще встречается альвеолярное строение железы, что связывается с улучшением кровоснабжения сохранившейся паренхимы в старческом возрасте. Авторы отмечают уменьшение общего количества пинеоцитов при сохранении прежнего объема железы, что приводит к менее компактному расположению ядер пинеоцитов и увеличению объема цитоплазмы клеток. Увеличивается количество хроматофоров; после 60 лет они могут быть обнаружены в 60 % эпифизов, по данным автора. В цитоплазме пинеоцитов увеличивается количество пигментных зерен, главным образом липофусцина.

Наша сотрудница Э. К. Бойко исследовала эпифизы людей от 30 до 92 лет, умерших насильственной смертью, и отметила значительные колебания массы железы. В каждом конкретном случае это было связано с наличием патологических процессов (кисты, глиозы и т. д.), но не с возрастом. На светооптическом уровне выделено три типа пинеоцитов: 1) клетки с округлым или овальным ядром, имеющим рыхлый, слабо окрашенный хроматин; 2) клетки с меньшим по размеру ядром, с плотным, компактным интенсивно окрашенным хроматином; 3) клетки промежуточные — этот тип превалировал у взрослых. В процессе старения при сохранении гистологической структуры железы и уменьшении общего количества пинеоцитов преобладание какого-либо типа клеток не отмечено; наблюдались лишь уменьшение размеров ядер и некоторый полиморфизм их. Нарастало количество клеток, содержащих пигмент, который определялся также в очагах глиоза и между клетками, а также в соединительной ткани. Пигмент хорошо окрашивался по Цилю—Нильсену, по Массону—Фонтана, не окрашивался по Перлсу. В прослойках соединительной ткани пигмент имел иные тинкториальные особенности — он не окрашивался этими красителями. Происходило изменение цитоархитектоники железы в виде «поляризации» ядер пинеоцитов вследствие формирования «розеток» и фолликулов, найденных автором в 61 % наблюдений. Отмечено не только увеличение элементов соединительной ткани, но и качественные изменения — увеличение в ней коллагеновых волокон.

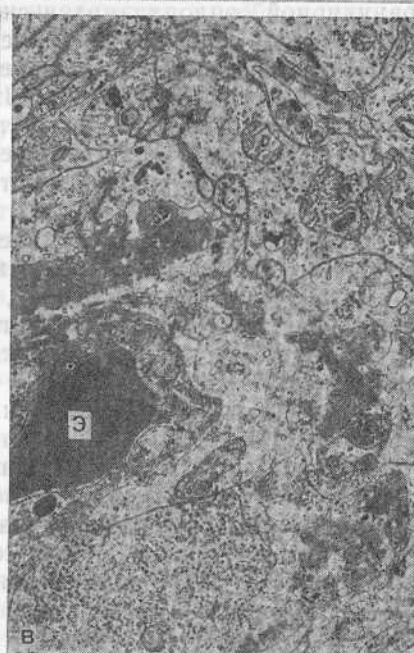
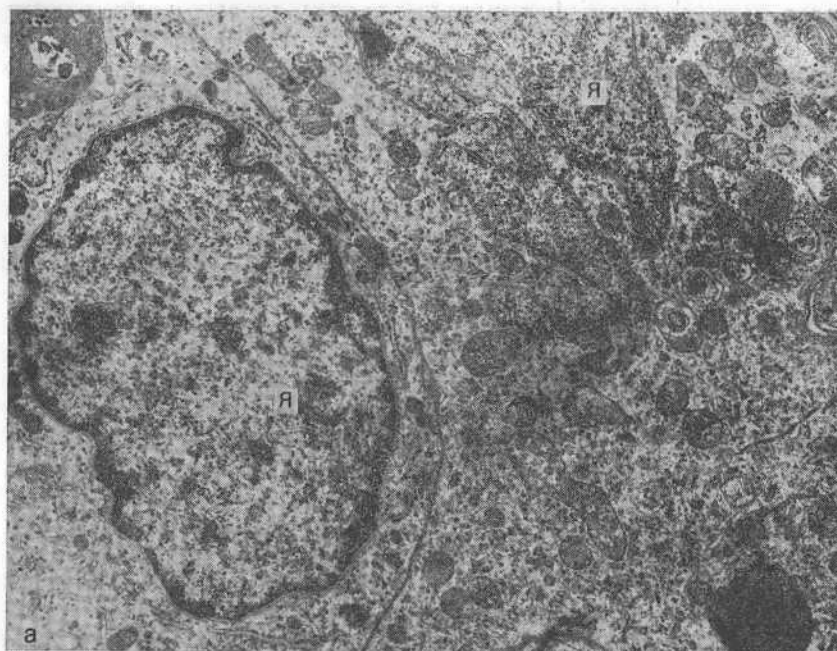
Электронно-микроскопическое исследование подтверждает данные светооптической микроскопии о неоднотипности клеток паренхимы эпифиза. Среди пинеоцитов выделяют два типа клеток в зависимости от их формы, структуры ядра и органелл, плотности цитоплазматического матрикса и расположения клеток по отношению к соединительной ткани. Пинеоциты первого типа имеют округлую или неправильную форму профилей цитоплазмы; крупное ядро этих клеток содержит в основном диффузный хроматин, отличается более светлой карноплазмой,

имеет неправильную форму за счет многочисленных инвагинаций ядерной мембраны. Ядрышко крупное, расположено чаще по центру ядра. Цитоплазматический матрикс сравнительно электронно-светлый с небольшим количеством цитогранул. Митохондрий много, они имеют округлые или овальные профили, содержат неплотно упакованные, поперечно расположенные кристы. Гранулярная цитоплазматическая сеть представлена цистернами, содержащими на мембранах значительное количество рибосом, расположена чаще вблизи ядра. Пластинчатый комплекс находится также в перикарионе, имеет хорошо выраженный ламеллярный компонент. Элементы гладкой эндоплазматической сети в значительном количестве располагаются в цитоплазме на периферии клетки у мембраны.

Пинеоциты второго типа, их также называют плотными, или глиальными [Calvo J., Boya J., 1983], отличаются удлинённой формой, наличием цитоплазматических отростков, которые не формируют сплошного поля, а проникают между пинеоцитами первого типа. Клетки второго типа располагаются часто между паренхимой и стромой железы, как бы обрамляя капилляры своими отростками. Ядро пинеоцитов второго типа электронно-плотное, содержит гетерохроматин, располагающийся у ядерной мембраны. Цитоплазматический матрикс сравнительно электронно-плотный, содержит цитогранулы; выражены цистерны гранулярной эндоплазматической сети, митохондрии имеют сравнительно плотный матрикс и поперечно расположенные кристы; в цитоплазме на периферии клетки и в отростках встречаются секреторные гранулы. Иммуноморфологическими методами показано наличие в отростках пинеоцитов серотонина, который захватывается норадренергическими нервами эпифиза и накапливается в варикозных терминалях [Matsuura T. et al., 1983].

В процессе старения изменения развиваются в пинеоцитах первого и второго типа. В клетках первого типа ядра приобретают еще более неправильную, порой причудливую, форму за счет увеличения количества и глубины инвагинаций клеточной мембраны в глубь ядра, содержащего эухроматин; ядрышко остается крупным. Пластинчатый комплекс выражен. Отдельные митохондрии гипертрофируются. Некоторые наблюдали уменьшение количества элементов гладкой эндоплазматической сети вблизи клеточной мембраны [Calvo J., Boya J., 1984], однако мы этого не отметили. Заметно увеличивается количество первичных и вторичных лизосом, связанных с аутофагическими вакуолями и липидными каплями (рис. 17, а).

Возрастные изменения в пинеоцитах второго типа проявляются изменением формы ядра, которое также становится фестончатым за счет инвагинаций ядерной мембраны. Увеличивается доля гетерохроматина в ядре, которое становится еще



более плотным. В части митохондрий просветляется цитоплазматический матрикс, встречаются единичные набухшие органеллы. Характерно накопление зерен и глыб пигмента липофусцина, аутофагосом (рис. 17, б).

Проведя морфологическое, гистохимическое и электронно-микроскопическое исследования эпифиза у людей в возрасте от 30 до 95 лет, С. В. Петров (1984) пришел к выводу, что наиболее ранние возрастные изменения — это нарушения структуры сосудистой сети. Автор показал, что при старении функциональная активность клеток паренхимы снижается, о чем свидетельствуют статистически достоверное уменьшение объемов ядер, ядрышек, ядрышкового коэффициента пинеоцитов, снижение содержания в них РНК, уменьшение активности МАО, интенсивности реакции Гримелиуса, а также снижение количества свободных и связанных с мембранами рибосом, появление значительных по размерам включений липофусцина и липидов. Автор отмечает, что у лиц пожилого возраста секреторные гранулы в цитоплазме клеток встречаются редко, в незначительном количестве и располагаются в основном в отростках.

Возрастные перестройки стенки капилляров аналогичны таковым в других эндокринных железах — происходит расширение базальной мембраны, расширение перикапиллярного пространства с формированием в нем волокнистых структур. Описывают формирование двуслойной мембраны наряду с увеличением объема соединительной ткани [Boya J., Calvo J., 1984]. Мы также наблюдали накопление плотных белковых масс в перикапиллярном пространстве (рис. 17, в).

Таким образом, электронно-микроскопическое исследование подтверждает данные светооптической микроскопии о значительных изменениях структуры эпифиза и о сохранении части специфической паренхимы в старческом возрасте. В железе наблюдаются значительные изменения, которые можно считать общими и характерными для процессов старения. Особенность возрастных изменений — это выраженная перестройка формы ядра за счет инвагинаций, кстати, отмеченная еще на светооптическом уровне в виде полиморфизма ядер. Такая перестройка ядерной мембраны сопровождается увеличением ее площади, что можно рассматривать как адаптационный процесс. Вместе с тем в этой железе аналогичные формы ядра встречаются в клетках первого типа и у взрослых животных, что может ука-

Рис. 17. Эпифиз старой крысы.

а — ядро пинеалоцита 1-го типа причудливой формы, в цитоплазме накопление плотных масс пигмента, хорошо развиты органеллы; б — гетерохроматизация ядра и накопление липидных капель, вторичных лизосом с включениями липофусцина в цитоплазме пинеалоцита 2-го типа; в — отложение плотных белковых масс в межклеточной ткани, $\times 7000$.

зывать на развитие адаптационных перестроек в более раннем возрасте; это согласуется с фактом уменьшения общего числа пинеоцитов с возрастом, ранним появлением пигмента и кальцификатов. Однако это может быть и органоспецифической особенностью клеток железы.

Исключительный интерес вызывают данные S. Pang и соавт. (1984), полученные радиоиммунным методом у крыс в возрасте 3—17 мес (юных и взрослых), показавшие снижение уровня меланотонина и N-ацетилсеротонина в эпифизе у животных уже в возрасте 17 мес. При этом было отмечено, что уровень секретируемых эпифизом биологически активных веществ в железе максимален в темный и минимален в светлый период суток. Концентрация меланотонина в сыворотке крови также обладала циркадной периодичностью и уменьшалась с возрастом животных, что согласуется с данными M. Fevre-Montange и соавт. (1987). Это позволило автору говорить о снижении секреции меланотонина в эпифизе с увеличением возраста.

Таким образом, в эпифизе возрастные изменения начинают проявляться значительно раньше, чем в других железах внутренней секреции и в других системах организма, что само по себе представляет большой интерес и вполне оправдывает дальнейшие исследования в этом направлении.

Глава 3

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТАРЕНИИ

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Как известно, главная функция тиреоидного эпителия (тиреоцитов) — синтез, накопление и секреция в крови двух йодированных гормонов — тироксина и трийодтиронина. *Тиреоциты* в отличие от клеток других эндокринных желез имеет три периода секреторного цикла — биосинтез, выделения продуктов в просвет фолликула и выведение тиреоидного гормона в циркуляторное русло.

Согласно данным литературы, при старении происходит инволюция щитовидной железы, протекающая в нескольких основных вариантах [Быков В. Л., 1979]: I — железа представлена очень крупными фолликулами, которые растянуты плотным коллоидом с высоким содержанием нейтральных мукополисахаридов. Подобная картина связана с тем, что в этом случае резорбционные процессы страдают в большей степени, нежели синтетические. Эпителиальные клетки уплощены; относительный объем стромы чаще всего увеличен, но может быть и не изме-

ней или даже снижен по сравнению со зрелым возрастом. Этот вариант наиболее типичен для большинства животных, а также возможен для человека; II — железа состоит из сравнительно мелких фолликулов, выстланных уплощенными клетками. Объем стромы резко увеличен. Этот вариант наиболее характерен для человека, но описан и у животных; III — в железе, наряду с инволютивными процессами в собственно тиреоидной паренхиме, наблюдается резкое разрастание ультимабранхиальных кист.

В целом, в любом из вариантов снижается относительный объем эпителия, в нем падает активность ключевых ферментных систем. Интерфолликулярный эпителий почти полностью исчезает, митозы крайне редки. Кариометрические исследования тиреоцитов выявляют снижение диаметра и объема ядер, а также снижение параметров митотического цикла. Описанные признаки свидетельствуют о снижении функциональной активности органа, что подтверждено многочисленными биохимическими и радиоизотопными исследованиями. Необходимо подчеркнуть, что инволюция органа может протекать у человека неравномерно: в некоторых участках определяется неизменная структура.

Наша сотрудница З. А. Власова, изучавшая щитовидные железы у практически здоровых коренных жителей Ленинграда в пожилом возрасте, отмечала прежде всего уменьшение массы. Изменяется гистологическая структура паренхимы — выражены утолщения и фиброз капсулы, развитие межфолликулярной соединительной ткани. Уплотняется эпителий, отмечается тенденция к уменьшению диаметра ядер тиреоцитов, снижается интенсивность гистохимической реакции на РНК в цитоплазме тиреоцитов. Большая часть фолликулов, особенно в периферической части железы, увеличивается в диаметре. Изменяются тинкториальные свойства коллоида — он приобретает глыбчатый, зернистый вид, окрашивается в различные тона красного цвета; редко наблюдается ШИК-положительная реакция в отличие от взрослых. У лиц после 70 лет происходит накопление коллоида в лимфатических сосудах.

Аналогичные изменения — уменьшение массы железы, снижение высоты эпителия, увеличение диаметра фолликулов, уплотнение коллоида, снижение концентрации белка и нейтральных мукополисахаридов — отмечены и у лабораторных животных [Быков В. Л., 1976].

В. Л. Быковым (1976, 1977) на основании морфометрического анализа и применения гистохимических методов показано, что в щитовидной железе мышей при старении, помимо увеличения размеров фолликулов, накопления коллоида, уменьшения относительного объема интерфолликулярной ткани, уплотнения клеток фолликулярного эпителия, происходит формирование

крупных кист, выстланных различными неодинаковыми гетероморфными эпителиальными клетками, в том числе реснитчатыми; в этих клетках определяется различная интенсивность гистохимических реакций. Гетероморфизм клеток, выстилающих эти кисты, дает основание автору считать их ульטיмабранхиальными по происхождению. Формирование кист из фолликулов ульטיмабранхиального происхождения автор связывает с нарушением равновесия в системе «эпителий тиреоидного генеза — ткань ульטיмабранхиального генеза», совпадающего со снижением функциональной активности железы.

На светооптическом уровне при старении также показано снижение уровня транспортных процессов в щитовидной железе. Отмеченное при этом уменьшение васкуляризации соответствует снижению функциональной активности органа. Ряд авторов снижение васкуляризации связывают с наблюдающейся при старении редукцией капилляров. В. Л. Быков в результате морфометрического исследования пришел к выводу о снижении васкуляризации за счет уменьшения интенсивности транспортных процессов в системе «капилляр — тиреоцит» при практически стабильном объеме сосудов.

В течение последних десятилетий, благодаря использованию методов электронной микроскопии и гистоавторадиографии, уточнены многие важные моменты функциональной морфологии щитовидной железы. Показано, что секреторный процесс в тиреоцитах начинается поглощением исходных аминокислот из крови и аккумуляцией в гранулярной эндоплазматической сети, где под влиянием РНК формируется первичный полипептид, к которому присоединяются углеводы; гликолизация завершается в пластинчатом комплексе, в результате формируется тиреоглобулин, еще не содержащий йода [Туракулов Я. Х., 1980]. Пузырьки пластинчатого комплекса, содержащие тиреоглобулин, смещаются к апикальной поверхности клеточной мембраны и сливаются с ней путем экзоцитоза, при этом содержимое пузырьков переходит в просвет фолликула. Тиреоглобулин, накапливаясь и конденсируясь, становится основной частью интрафолликулярного коллоида. Путем активного транспорта в просвет фолликула поступает йод (в виде йодида). Йодирование тиреоглобулина происходит на наружной поверхности апикальной клеточной мембраны и микроворсинок, т. е. на границе между тиреоцитами и просветами фолликула. Йодиды предварительно окисляются с помощью пероксидазы, находящейся в мембранах пузырьков пластинчатого комплекса и пероксисомах. Выведение коллоида осуществляется различным путем: или с помощью псевдоподий на апикальной поверхности тиреоцита и формирования капель внутриклеточного коллоида (в начале функциональной активности), или же с помощью микропиноцитоза с последующим воздействием на фагоцитированные

вещества протеолитических ферментов лизосом. Освободившиеся йодтиронины (тироксин и трийодтиронин) в вакуолях транспортируются в базальную часть тиреоцита и высвобождаются через базальную мембрану в перикапиллярное пространство, а затем в кровеносные и лимфатические капилляры.

При исследовании на электронно-микроскопическом уровне тиреоциты у взрослых животных имеют кубическую форму, плотно прилегают друг к другу, формируют непрерывный слой, выстилающий фолликул. Межклеточные контакты в апикальной зоне представлены замыкательными пластинками, плотными зонами слияния и десмосомами. Боковые поверхности также формируют интердигитации. Высота эпителия зависит от функционального состояния. В тиреоцитах выражена полярность в расположении органелл и в строении клетки. Апикальная поверхность, обращенная к коллоиду, формирует ворсинки (в количестве от 7—8 до 10—12) на продольном срезе. Базальная плазмолемма гладкая или формирует несколько различных по глубине инвагинаций и выпячиваний — экстрезий. Ядра сочные, округлой или овальной формы, расположены ближе к базальной поверхности. Хроматин представлен в основном эухроматином. Конденсированный хроматин узким прерывистым слоем расположен у ядерной мембраны (рис. 18). Ядрышки крупные, занимают различное положение. На наружной ядерной мембране содержится большое количество рибосом. Гранулярная эндоплазматическая сеть хорошо развита, формирует в апикальной части удлиненные и широкие цистерны, просвет которых электронно-светлый или заполнен веществом умеренной электронной плотности; мембраны густо усеяны рибосомами. Митохондрии многочисленные, овальной и округлой формы, с умеренно электронно-плотным матриксом; кристы четкие, не очень плотно упакованные, расположены в поперечном направлении.

Митохондрии локализуются чаще вблизи ядра в тесном контакте с цистернами гранулярной эндоплазматической сети. Пластинчатый комплекс представлен везикулами и комплексом ламеллярных структур. Цитоплазма богата рибосомами и полисомами. Содержится много микровезикулярных структур, встречаются мультивезикулярные тельца. В перинуклеарной зоне постоянно присутствуют мелкие и более крупные первичные лизосомы. Встречаются единичные, округлой формы, капли коллоида, окруженные мембраной. Базальная часть плазмолеммы тиреоцитов прилежит к базальной мембране, которая контактирует с базальной мембраной капилляра. Перикапиллярное пространство не выражено, нередко базальные мембраны капилляра и тиреоцита сливаются; базальная мембрана капилляров толщиной до 200 нм, имеет сравнительно плотный матрикс. Фибриллярный компонент базальной мембраны не выражен.

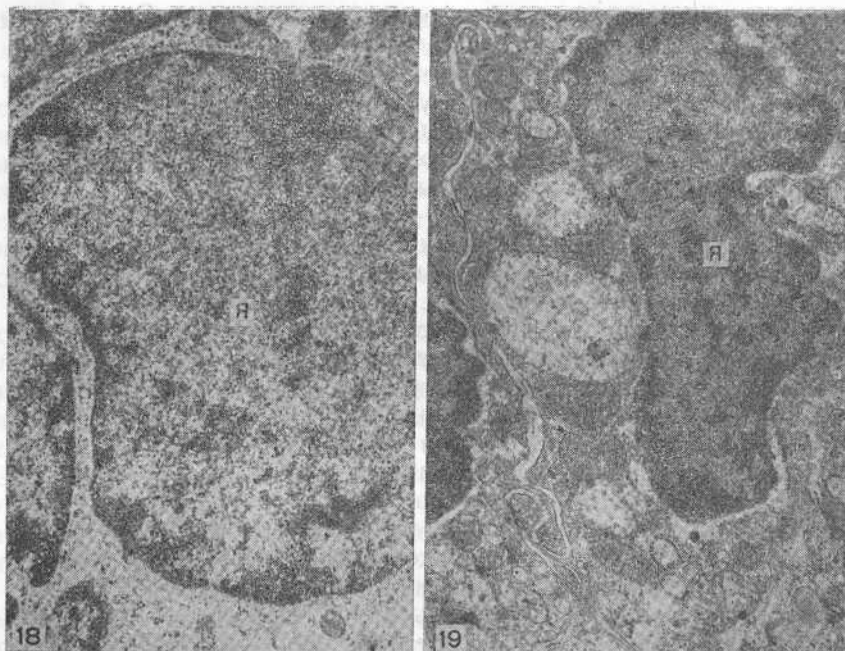


Рис. 18. Тиреоциты взрослого животного. В ядре содержится эухроматин, контуры ядра ровные, $\times 15\,000$.

Рис. 19. Тиреоциты старого животного. Ядра меньших размеров с неровными контурами и более плотным гетерохроматином; в цитоплазме содержатся крупные вакуоли, $\times 15\,000$.

У старых животных прежде всего обращает внимание изменение citoархитектоники эпителия. Тиреоциты имеют неправильную форму, изменяются взаимоотношения между клетками, нарушается внутриклеточная архитектура, полярность не выражена. Характерна гетерохроматизация ядра с усложнением контуров ядерной мембраны и формированием многочисленных инвагинаций, порой придающих ядру причудливую форму (рис. 19). Объем ядер значительно уменьшается. Так, на рис. 18 и 19 приведены в сравнении ядра клеток тиреоцитов взрослого и старого животного, снимки сделаны при одном увеличении. На рисунках хорошо прослеживается не только уменьшение размеров ядер у старых животных, но и увеличение доли гетерохроматина. Происходят изменения в цитоплазме в виде накопления полиморфных вакуолей, расширения профилей гранулярной эндоплазматической сети, изменения плотности цитоплазматического матрикса, набухания митохондрий, появления первичных и вторичных лизосом.

Следует отметить, что характер возрастных изменений в различных тиреоцитах не одинаков. Так, в части клеток изменения развиваются по атрофическому типу. Клетка приобретает уплощенную форму; уменьшение ее объема происходит в основном за счет цитоплазмы, ядерно-цитоплазматическое отношение возрастает, ядро составляет значительную часть объема клетки. На апикальной поверхности редуцируются микроворсинки; базальная поверхность клетки сглажена, не образует складок. Цитоплазма содержит незначительное количество цитогранул РНК. Митохондрии набухшие, с разрушенной внутренней мембраной. Содержатся лизосомы. Ядро чаще неправильной формы, в нем расположен широкий слой гетерохроматина. Базальная мембрана прилежит к расширенному перикапиллярному пространству, в котором формируются фибриллярные структуры. Эти изменения свидетельствуют об атрофических процессах.

В других тиреоцитах изменения идут по иному типу. В них также нарушается внутриклеточная архитектура; происходит эксквизитное расширение цистерн гранулярной эндоплазматической сети, что придает клетке ажурный вид. В просвете расширенных цистерн содержится умеренно электронно-плотный глыбчатый материал. Между расширенными цистернами видны небольшие островки цитоплазматического матрикса умеренной электронной плотности с большим количеством цитогранул, а также гипертрофированные в виде жгутов и цилиндров митохондрии, имеющие четкие, плотно упакованные кристы. Митохондрии прилежат к мембранам цистерн гранулярной эндоплазматической сети; они содержатся по всей цитоплазме — и в апикальном, и в базальном, и в боковых отделах. Хорошо представлены везикулярный компонент пластинчатого комплекса и его ламеллы. Ядра таких клеток обычных размеров, нередко с неровными краями вследствие инвагинации ядерной мембраны. Хроматин четко распределяется на гетерохроматин, расположенный у ядерной мембраны, и эухроматин, занимающий центральную часть ядра. Ядрышки, как правило, крупные. В цитоплазме в апикальной части клетки содержатся вакуоли, заполненные электронно-светлой зернистой массой, обрамленные плотной мембраной в диаметре до 0,6 мкм. Нередко к ним прилежат первичные лизосомы. В апикальной части клетки мембрана формирует многочисленные ворсинки, под мембраной содержатся микропиноцитозные везикулы. Базальная поверхность, как правило, неровная, с многочисленными извилинами, выступами и выростами (рис. 20, а). На боковых поверхностях клетки отмечены многочисленные контакты в виде десмосом, интердигтаций, зон слипания, плотных контактов. Необходимо отметить распространенность изменений гранулярной эндоплазматической сети, что важно, поскольку именно здесь начинается синтез секрета. Следует обратить внимание на богат-

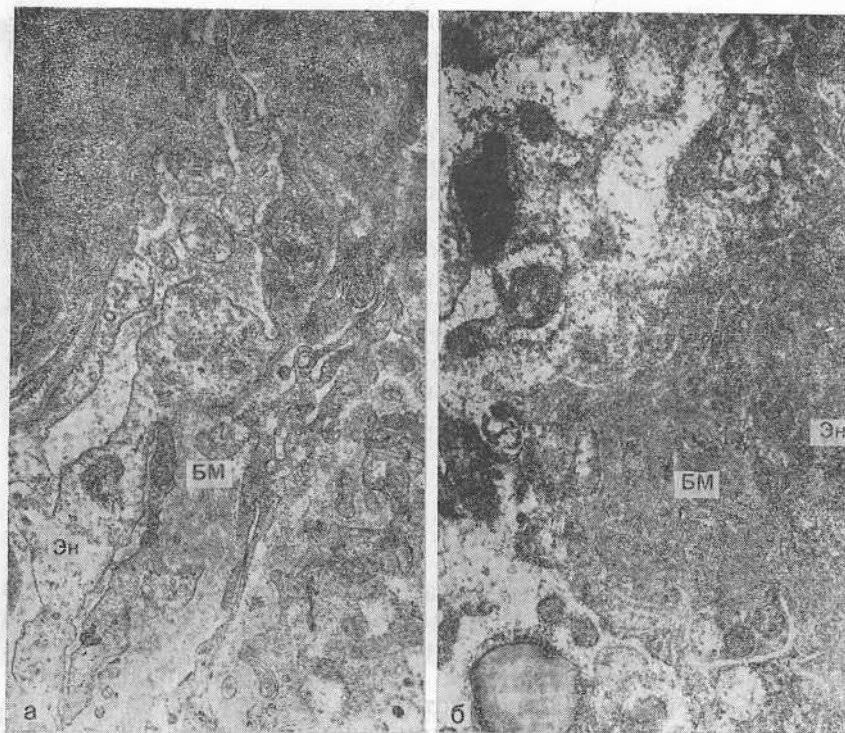


Рис. 20. Щитовидная железа старого животного.

а — многочисленные инвагинации и лабиринтообразные выступы плазмолеммы на базальной поверхности клетки. Просветление цитоплазматического матрикса эндотелиоцитов капилляров, выражены фенестры в периферической части эндотелиоцитов; б — расширение цистерн ГЭР, накопление вторичных лизосом в цитоплазме тиреоцита, базальная поверхность клетки сглажена. Расширение перикапиллярного пространства и базального слоя капилляра. $\times 15\,000$.

ство цитоплазмы вакуолями и микропиноцитозными везикулами, обилие рибосом и полисом, гипертрофию митохондрий, контакт их с мембранами гранулярной эндоплазматической сети и, наконец, на многочисленные экстрезии на базальной поверхности клетки, что свидетельствует об активной фазе выведения секрета в циркуляторные пути. Вместе с тем отмечаются признаки напряжения как в органеллах, участвующих в синтезе секрета (резкое расширение цистерн гранулярной эндоплазматической сети), так и в путях выведения секрета.

Как атрофированные, так и функционально напряженные клетки чаще расположены группами; процесс, их характеризующий, распространяется на весь фолликул или же на группу клеток вокруг одного капилляра. Следует отметить, что в части клеток на фоне изменений, свидетельствующих о функциональ-

ном напряжении клетки, развиваются дистрофические изменения с кистовидным расширением цистерн, разрушением крист митохондрий, формированием вторичных лизосом и аутофагосом. Резко сглаживается базальная поверхность. Как правило, этому способствуют расширение перикапиллярного пространства и утолщение базальной мембраны капилляра (рис. 20, б). Наряду с указанными процессами встречаются группы клеток, изменения в которых сводятся к резкому набуханию митохондрий (с разрушением крист), отеку цитоплазматического матрикса.

Таким образом, в процессе старения в тиреоцитах происходят изменения, характерные для старения вообще, — гетерохроматизация ядра, набухание митохондрий, снижение РНК и т. д. Вместе с тем особенностью возрастных изменений этих клеток является выраженность атрофических изменений в одних клетках и следы напряжения и застоя секрета — в других. Незмененных тиреоцитов мало — во всех клетках в той или иной степени выражены возрастные изменения.

Следует отметить, что и у старых животных тиреоциты, находящиеся в составе фолликула, но не связанные с просветом фолликула, изменяются в меньшей степени. Прежде всего выделяются их крупное, с гладкой поверхностью и крупным ядрышком ядро и узкий ободок цитоплазмы, в которой мало органелл, имеющих обычный вид. На наружной ядерной мембране густо расположены рибосомы. Базальная поверхность гладкая. Б. В. Алешин и В. И. Губский (1983) предлагают эти клетки называть базальными, или базально-смешанными, тиреоцитами и рассматривают их как источник формирования эпителиальной почки и экстрафолликулярной пролиферации тиреоидной паренхимы. Наши наблюдения подтверждают положение Б. В. Алешина о структурной идентичности этих клеток тиреоцитам; они отличаются лишь меньшим развитием органелл и большим объемом ядра эухроматического типа (т. е. носят черты камбиального эпителия и являются, вероятно, клетками-предшественниками). Характерно, что возрастных изменений в них не наблюдается.

Следует отметить сохранность контактов между тиреоцитами в эпителиальной выстилке при старении. Атрофия, развитие дистрофических процессов в клетке не сопровождаются нарушением интердигтаций, зон слипания и десмосом, которые хорошо выражены в апикальной части клетки. Лишь в единичных клетках при их отеке, деформации и некрозе межклеточные контакты нарушаются, что сопровождается замещением клетки в ряду эпителия.

Представляют большой интерес изменения тонкой структуры кровеносных капилляров в щитовидной железе при старении в виде расширения базальных мембран, многослойности ее, утол-

шения, развития фибриллярности. Эти изменения более выражены, чем в других железах внутренней секреции. Так, толщина базального слоя в щитовидной железе при старении достигает от 500 нм до 1 мкм, а иногда и нескольких мкм. Изменения ультраструктуры эндотелиоцитов проявлялись набуханием цитоплазматического матрикса либо уплотнением его. Набухание митохондрий, расширение цистерн гранулярной эндоплазматической сети, появление первичных лизосом были постоянными. Расширение перикапиллярного пространства также было выражено в части капилляров. При этом можно проследить некоторую корреляцию между выраженностью изменений в капиллярах и характером перестройки тиреоцитов, прилежащих к ним. Так, в капиллярах, к которым прилежат усиленно функционирующие тиреоциты, наблюдаются перестройки, свидетельствующие об активном трансэндотелиальном транспорте: усиление интенсивности микропиноцитоза, умеренное набухание митохондрий, умеренное просветление цитоплазматического матрикса эндотелиоцитов, расширение просвета капилляров, хорошо контурирующиеся поры и фенестры (см. рис. 22, а).

В противоположность этому в капиллярах, прилежащих к атрофированным или отечным тиреоцитам, просвет закрыт или резко сужен, матрикс цитоплазмы эндотелиоцита уплотнен, микропиноцитозных везикул мало, сглаживаются истонченные участки эндотелиоцита, поры и фенестры в них не определяются, т. е. возникают изменения, свидетельствующие об отсутствии активного функционирования эндотелиоцитов.

Как уже отмечено, частым было расширение перикапиллярного пространства, в котором иногда определялись следы разрушенных тиреоцитов, — митохондрии, вакуоли и другие структуры цитоплазмы. Происходило как бы «заболачивание» ими перикапиллярного пространства. В дальнейшем в этих участках развивался выраженный фиброз с развитием коллагеновых волокон. Вблизи таких очагов определялись лимфоциты, что представляет интерес в плане возможной роли щитовидной железы в развитии аутоиммунной патологии старости.

Таким образом, в процессе старения в тиреоцитах развиваются значительные изменения, свидетельствующие, с одной стороны, о наличии атрофических и дистрофических изменений в части клеток; с другой, указывающие на то, что клетки щитовидной железы находятся в высокой степени функционального напряжения вследствие компенсации атрофических процессов. Компенсация идет как путем гипертрофии и гиперплазии отдельных органелл, так и за счет функционального напряжения других клеток. Эти изменения развиваются синхронно с перестройкой капиллярной сети. Следует отметить, что в щитовидной железе выраженность атрофических процессов, в том числе уменьшение объема клеток и ядер, значительно больше, чем

в других железах внутренней секреции. Это свидетельствует о возрастном снижении функции тиреоцитов, что полностью согласуется с физиологическими данными. Применение изотопных методов позволило отметить при старении отчетливое замедление интенсивности биосинтеза гормонов щитовидной железы и процесса их выведения [Дмитриев И. М., Федоров Ю. Л., 1981; Фабрин З. И. и др., 1981]. Н. В. Вержиковской (1983) показано снижение с возрастом интенсивности захвата ^{131}I железой у крысы, удлинение времени наступления максимального включения йода (на 12-м часу у молодых и 48—72-м часу — у старых), а также различное время выведения изотопы из железы, повышение периода полувыведения изотопа (2—3 сут — для взрослых и 5 сут и более — для старых), что свидетельствует о возрастных изменениях в неорганической фазе йодного обмена, о торможении поглощения щитовидной железой йодидов из крови, т. е. об изменениях на ранних фазах гормонообразования. Дальнейшими исследованиями Г. В. Валуевой и Т. И. Богдановой (1977) установлено, что изменения при старении наступают не только на раннем этапе гормонообразования, но и на последующем этапе окисления йода и образования йодтирозинов. Аналогичные данные получены у человека [Papalia D. et al., 1981; Hurley James R., 1983; Bugugnani M. et al., 1985; Margarity M. et al., 1985]. В связи с этим интересно отметить, что в наших наблюдениях при атрофии тиреоцитов отмечалось не только уменьшение вакуолей и микропиноцитов в цитоплазме, но и снижение площади апикальной поверхности клетки (редукция ворсин), где, как известно, совершаются процессы йодирования. Аналогичный результат получен *in vitro* [Neve Pierre, Van Sande Jacqueline, 1984] при инкубации долек щитовидной железы в среде с добавлением тиреостимулирующего гормона, что приводило через 4 ч к формированию апикальных псевдоподий в 35 % клеток у молодых и только в 2 % — у старых животных. Автор считает, что апикальные псевдоподии, резорбирующие коллоид, можно рассматривать как морфологический маркер гормональной секреции щитовидной железы. Далее показано падение интенсивности окислительных процессов в щитовидной железе — достоверное снижение величины эндогенного дыхания (на 33 % по сравнению со взрослыми) [Вержиковская Н. В., 1983]; морфологическим эквивалентом этого являются отмеченные нами изменения в митохондриях тиреоцитов.

Как известно, в паренхиме щитовидной железы, кроме фолликулярного эпителия — тиреоцитов, инкреторную функцию несут также клетки, секретирующие кальцитонин — *кальцитонинциты* — С-клетки, имеющие нейробластическое происхождение. Нейробласты, дающие начало этим клеткам из боковых пластинок нервной трубки, на ранней стадии эмбриогенеза

мигрируют в глотку, жаберные карманы. С-клетки могут располагаться как интрафолликулярно в выстилке фолликулов в базальной его части, не сообщаясь с просветом фолликула, так и интерфолликулярно в прослойках соединительной ткани между фолликулами, формируя небольшие группы. С-клетки у взрослых животных имеют округлую или угловатую форму, нередко встречаются отростчатые. Плазмолемма плотно прилежит к базальной мембране тиреоцита, а с другой стороны — к базальной мембране капилляра, а также соседствует с телами и отростками аналогичных клеток. Ядро на срезе имеет округлую форму, у внутренней ядерной мембраны узкой каймой располагается не очень плотный гетерохроматин; весь объем ядра почти целиком занимает эухроматин. Ядрышки, как правило, крупные, расположены эксцентрично. На наружной ядерной мембране в цитоплазме содержится большое количество рибосом. Цитоплазматический матрикс умеренно электронно-плотный, содержит большое количество рибосом. Митохондрии не многочисленны, небольшие, неправильной формы, с плотным матриксом и рыхло расположенными кристами. Гранулярная эндоплазматическая сеть представлена короткими цистернами, на мембранах тесно расположены рибосомы, в пластинчатом комплексе хорошо развит везикулярный компонент, среди мешочков и везикул встречаются просекреторные гранулы различных размеров и электронной плотности. По всей цитоплазме располагаются секреторные гранулы (диаметр — 20...100 нм), имеющие умеренную электронную плотность; они ограничены плотной мембраной. При групповом расположении С-клеток между ними формируются многочисленные контакты, плотные соединения, нексусы, зоны облитерации. Нередко в области групп С-клеток определяются терминали нервных волокон, при этом формируется контакт нервных терминалей с С-клетками, эндотелиоцитами и перицитами. В отростках С-клетки у мембраны, обращенной к базальной мембране капилляра, определяется обилие микропиноцитозных пузырьков. Эндотелиоциты капилляров в этой области истончены. По данным авторов [Gibson William G. et al., 1982], применявших непрямой иммунопероксидазный метод с антисывороткой к кальцитонину человека, общее количество и концентрация С-клеток у людей с возрастом увеличиваются. У крыс при старении также отмечается гиперплазия этих клеток [Kakudo K. et al., 1984]. Н. П. Аксенова (1980) сообщает об уменьшении их числа, что противоречит литературе и может быть объяснено тем, что автор распознавал С-клетки только на светооптическом уровне методом импрегнации серебром по Гремелиусу; метод позволяет выявить лишь большую концентрацию секреторных гранул. Вместе с тем известно, что эти клетки могут находиться в различном функциональном состоянии и не всегда имеют в цитоплазме достаточ-

ное количество секреторных гранул. По данным этого автора, можно заключить лишь об уменьшении количества С-клеток, богатых секреторными гранулами.

В процессе старения тонкая структура С-клеток меняется незначительно. Сохраняется округлая и отростчатая форма клеток с округлым, центрально расположенным ядром. В части клеток более выражен, чем у взрослых животных, гетерохроматин ядер, расположенный у ядерной мембраны более широким слоем, чем у взрослых, но сохраняющий сравнительно рыхлую структуру. Хорошо развиты поровые комплексы. Очертания ядер ровные. На наружной ядерной мембране содержится обилие рибосом. Цитоплазматический матрикс и органеллы тождественны таковым в С-клетках взрослых животных. Количество секреторных гранул в различных клетках не одинаково и зависит от фазы секреторного цикла. У старых животных фазность секреторного цикла более выражена. Так, в части клеток секреторные гранулы единичны; вместе с тем на немногочисленных коротких и узких цистернах гранулярной эндоплазматической сети отмечается множество рибосом, обилие рибосом и полисом имеется также в самой цитоплазме; митохондрии с умеренно просветленным матриксом, выражен везикулярный компонент пластинчатого комплекса; в этой же области определяются окаймленные везикулы, а также мультивезикулярные тельца. Состояние таких клеток можно, очевидно, рассматривать как начало секреторной фазы (рис. 21).

В других С-клетках определяется умеренное количество секреторных гранул, расположенных по всей электронно-светлой цитоплазме. И, наконец, встречаются клетки, в которых сочетаются выраженные процессы активации с застойными явлениями. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети значительно расширены, их мембраны густо усеяны рибосомами, в просвете — зернистое содержимое, к цистернам плотно прилегают митохондрии и многочисленные секреторные гранулы. Последние имеют тропизм к периферии клетки. Поверхностная мембрана формирует экстрезии. Секреторные гранулы в С-клетках старых животных аналогичны таковым у взрослых; следует только отметить, что между ними располагаются мелкие липидные капли. Таким образом, С-клетки щитовидной железы в процессе старения не претерпевают существенной структурной перестройки — отмечается лишь более выраженная фазность секреции, что проявляется увеличением числа клеток, бедных секреторными гранулами, а также клеток с морфологическими проявлениями напряженной функции — расширенными профилями белоксинтезирующей системы. Следует отметить, что энергетика клетки не страдает, так как в этих клетках не выражены возрастные изменения митохондрий. Данные эти приобретают особое значение, если учесть, что, согласно современным пред-

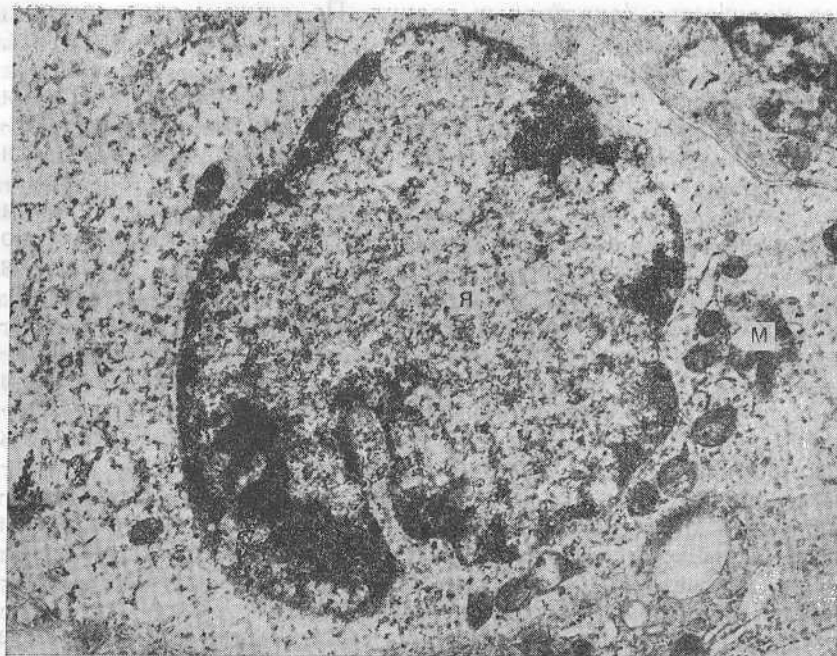


Рис. 21. С-клетка щитовидной железы старого животного. В цитоплазме содержатся крупные единичные митохондрии, обилие рибоссом, $\times 15\,000$.

ставлениям, С-клетки являются внутрифолликулярными регуляторами функции тиреоцитов и играют роль системообразующего элемента в щитовидной железе. Б. В. Алешин и В. И. Губский (1983) считают возможным в связи с этим признать за С-клетками не только роль активаторов функциональной деятельности тиреоцитов, но и стабилизаторов этой деятельности. В последнее время показано, что связанная с кальцитонином регуляция кальция в плазме крови находится в обратной зависимости от возраста [Jaros G. et al., 1984]. Базальная концентрация кальцитонина в крови повышается с возрастом и регулируется посредством адренергических эффекторов [Queener Sherry F., 1980].

ОКОЛОЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Клетки околощитовидных желез секретируют паратгормон, повышающий содержание кальция в крови, способствующий его освобождению из костной ткани и являющийся, таким образом, антагонистом кальцитонина. Паренхима железы имеет трабекулярное или компактное строение, густо пронизана сетью капил-

ляров. Паратгормон продуцируют главные клетки, среди которых на светооптическом уровне различают светлые и темные в зависимости от их функционального состояния. Имеющиеся в паренхиме крупные оксифильные клетки, которые рассматривались ранее некоторыми авторами как дистрофически измененные, в настоящее время относятся большинством исследователей к АПУД-системе. Главные клетки имеют полигональную форму, округлое, центрально расположенное ядро; цитоплазма содержит гликоген, темные клетки — РНК.

В процессе старения происходят изменения структуры околотитовидных желез, отмеченные даже на светооптическом уровне. На аутопсийном материале нами обнаружено, что в пожилом и старческом возрасте происходит увеличение количества соединительной и жировой ткани в капсуле и строме, что приводит к нарушению компактного строения паренхимы, более рыхлому расположению трабекул.

Нередко с возрастом изменяется клеточный состав железы. Среди главных темных клеток у старых людей много паратиреоцитов с гиперхромными ядрами, включениями в цитоплазму зерен пигмента. С возрастом чаще обнаруживаются глыбки коллоида между главными клетками. Увеличивается число оксифильных клеток, иногда формирующих целые массивы.

Электронно-микроскопическое исследование позволяет отметить, что главные клетки у взрослых животных соединены друг с другом развитыми интердигитациями. Поверхность, обращенная к капилляру, покрыта базальной мембраной. Цитоплазматический матрикс различной электронной плотности — в темных клетках он умеренно электронно-плотный, в светлых — прозрачен. Встречаются переходные формы между этими типами клеток. Ядра клеток крупные, округлые или овальные с ровными очертаниями. Гранулярная эндоплазматическая сеть в виде густо расположенных цистерн, мембраны которых богаты рибосомами. В цитоплазме темных клеток обилие свободных рибосом и полисом. Митохондрии овальной формы, содержат рыхло расположенные кристы, матрикс их умеренной электронной плотности. Пластинчатый комплекс выражен достаточно четко, вблизи него содержатся окаймленные везикулы; у клеточной мембраны располагаются немногочисленные секреторные гранулы и единичные липидные капли.

Оксифильные клетки значительно превышают размеры главных, имеют округлую или овальную форму. Небольшое ядро оксифильных клеток содержит гетерехроматин по периферии. Цитоплазма клеток густо заполнена липидными гранулами и крупными митохондриями с умеренно плотным матриксом и плотно упакованными кристами.

В процессе старения происходят изменения в тонкой структуре паратиреоцитов. Более резко выступает контраст между

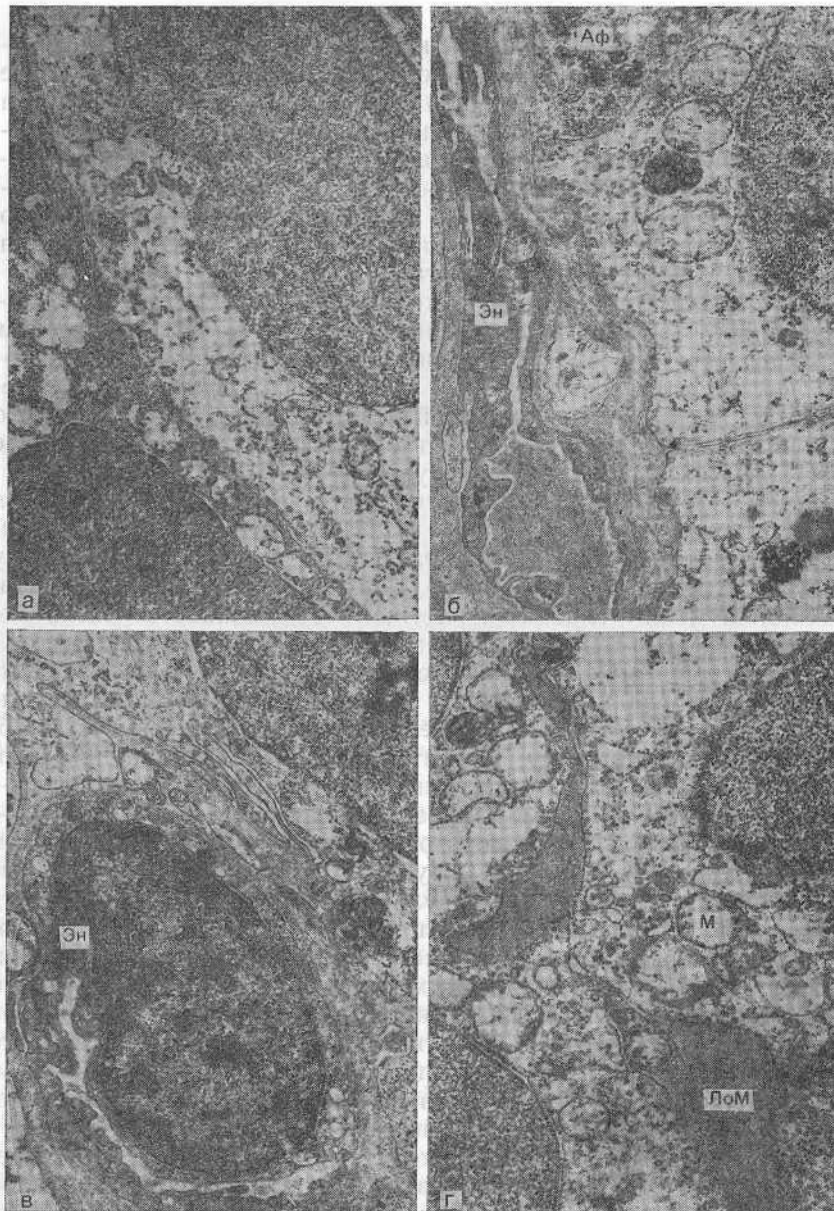


Рис. 22. Околощитовидная железа старого животного.
а — пограничный участок светлого и темного паратиреоцитов; б — в цитоплазме базальной части паратиреоцитов накопление аутофагосом с включением липофусцина, в эндотелиоците капилляра уплотнение цитоплазматического матрикса; в — неровная базальная поверхность паратиреоцита; г — межклеточная лабиринтообразная мембрана, в цитоплазме многочисленные микропиноцитозные везикулы, $\times 15\,000$.

темными и светлыми главными клетками. В цитоплазме светлых паратиреоцитов матрикс электронно-прозрачен, органеллы расположены редко, цитогранул мало (рис. 22, а). Ядра клеток сохраняют форму, имеют ровные края, содержат преимущественно эухроматин. Гетерохроматин также, как у взрослых животных, очень узким слоем расположен у мембраны ядра. На наружной ядерной мембране содержится небольшое количество рибосом. В цитоплазме располагаются немногочисленные, единичные митохондрии; они резко набухшие, отечные, с редуцированными кристами. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети не расширены, мембраны содержат немногочисленные рибосомы. Пластинчатый комплекс расположен у ядра, он имеет слабо выраженный ламиллярный компонент и мелкие везикулы. В цитоплазме определяются единичные липидные капли (диаметр — 100...400 нм) и остаточные тельца; у базальной поверхности — многочисленные микропиноцитозные везикулы. Секреторные гранулы единичны, расположены вблизи сглаженной плазмолеммы. В темных паратиреоцитах цитоплазматический матрикс умеренной электронной плотности, содержит много рибосом и полисом; у клеточной мембраны содержатся секреторные гранулы умеренной электронной плотности (диаметр — 100...150 нм), окруженные мембраной; иногда содержимое гранул кристаллоидное, высокой электронной плотности. В цитоплазме встречаются окаймленные везикулы. Клеточная мембрана темных клеток формирует многочисленные интердигитации, а также плотные контакты с соседними клетками. Базальная поверхность имеет неровные очертания, формирует многочисленные складки, инвагинации, экстрезии. Имеется много переходных форм между этими двумя типами клеток. Накопление вторичных лизосом и липофусцина встречается одинаково часто как в светлых, так и в темных клетках и, как правило, в базальной части (рис. 22, б, в).

Ультраструктурные изменения оксифильных клеток при старении более значительны. Клетки сохраняют крупные размеры, контакты между ними хорошо выражены. Ядра малы, неправильной формы, с большим количеством глубоких инвагинаций ядерных мембран, что придает им порой причудливый вид. В ядре значительная часть объема занята гетерохроматином, расположенным не только у ядерной мембраны, но и в глубине ядра. Перинуклеарное пространство расширено. Цитоплазма богата митохондриями, отличающимися полиморфизмом; профили митохондрий округлой или вытянутой формы; встречаются крупные, очень длинные червеобразные органеллы; матрикс их умеренной электронной плотности с плотно упакованными кристами; в цитоплазме содержится обилие липидных капель различной электронной плотности. Встречаются секреторные гранулы, имеющие электронно-плотное содержимое. По

всей цитоплазме расположены расширенные каналцы гранулярной эндоплазматической сети, заполненные ячеистой зернистой массой низкой электронной плотности.

Таким образом, в околощитовидных железах у старых животных главные клетки находятся в различном функциональном состоянии: светлые — в состоянии отека и набухания, хотя характер строения их ядра свидетельствует о функционировании; темные клетки имеют все морфологические признаки функционального напряжения, о чем свидетельствуют набухание митохондрий, наличие секреторных гранул. Следует отметить, что вблизи капилляра в базальной части клеток располагаются отдельные клетки округлой формы, меньших размеров, чем паратиреоциты, с очень крупным ядром и узким слоем цитоплазмы. В ядре содержится в основном эухроматин, имеется крупное ядрышко. На ядерной мембране обилие рибосом. Цитоплазма бедна органеллами. Эти клетки, по всей вероятности, являются недифференцированными, камбиальными. Они отделены от капилляров и базальных отделов паратиреоцитов базальной мембраной.

Капилляры околощитовидных желез у старых животных, как и у молодых, имеют эндотелиоциты фенестрированного типа; структура их коррелирует с функциональным состоянием клеток паренхимы — вблизи светлых клеток капилляры чаще имеют закрытый просвет, матрикс эндотелиоцитов уплотнен, микропиноцитоз не выражен. Вблизи темных клеток функциональное состояние капилляров более активно, о чем свидетельствуют выраженный микропиноцитоз, умеренное набухание митохондрий. Местами перикапиллярное пространство расширено, заполнено белковыми массами и волокнистыми структурами типа коллагена. Следует обратить внимание на то, что в околощитовидных железах хорошо развита так называемая лабиринтообразная мембрана между секреторными клетками, что следует рассматривать как адаптационный процесс (рис. 22, г). На внутренней поверхности плазмолеммы, прилежащей к этим мембранам, густо расположены микропиноцитозные везикулы, здесь же локализуются окаймленные везикулы и секреторные гранулы. Внеклеточные компенсаторные процессы в сочетании с внутриклеточными адаптационными перестройками в виде гипертрофии ядер и митохондрий обеспечивают необходимый уровень функционирования паратиреоцитов, несмотря на имеющиеся явления отека в части клеток. Это согласуется с данными литературы, основанными на изучении поглощения из крови паратгормона, меченного I_1 , что свидетельствует об отсутствии различий этого показателя у взрослых и старых крыс [Fujito T. et al., 1972].

КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники — сложная парная эндокринная железа; состоят они из коркового и мозгового веществ, отличающихся между собой не только структурой и функцией, но и различным генезом. Изучение возрастных изменений этой железы представляет особый интерес, поскольку в конечном итоге именно ее функция в сложном взаимодействии регуляторных систем обеспечивает сохранность определенного уровня гомеостаза в процессе старения. В литературе встречаются сведения о развитии у старых людей кист в мозговом веществе надпочечников. На аутопсиях умерших старых людей мы находили их, однако стенки их всегда носили следы старых кровоизлияний (гемосидерин), что позволяет считать их результатом бывших патологических процессов, а не проявлением старости.

В процессе старения как функциональные, так и морфологические изменения в различных зонах коры надпочечников развиваются неравномерно.

Сведения о возрастных нарушениях функции клубочковой зоны, продуцирующей минералокортикоиды (альдостерон, 11-дезоксикортикостерон), противоречивы. Наряду с указаниями о сохранении ее, имеются убедительные данные о снижении ее функции [Wögm I. et al., 1984]; при этом как у человека, так и у лабораторных животных уровень альдостерона в крови и экскреция его с мочой зависят не только от возраста, но и от пола [Свечникова Н. В. и др., 1983].

В отношении пучковой зоны, синтезирующей гормоны глюкокортикоидного типа, большинство исследователей отмечают относительную стабильность функции; функция сетчатой зоны, продуцирующей андрогены, с возрастом в климактерическом периоде снижается (раньше у женщин). На этом фоне возрастает чувствительность железы к кортикотропному гормону аденогипофиза, растет реактивность, но снижается реакционная способность, снижаются потенциальные резервы, быстрее наступает истощение. Рост чувствительности к тропному гормону в старости рассматривается как приспособительная реакция организма, изменение же реактивности к тропному гормону ограничивает адаптационные возможности системы [Фролькис В. В., 1982].

Исследования нашей сотрудницы В. В. Лавреновой показали, что у лиц 40—59 лет имеется тенденция к уменьшению толщины коры надпочечника; у лиц старше 60 лет наблюдалось утолщение коры до таких же размеров, что и у 30—39-летних. Такая же закономерность отмечена в пучковой зоне; толщина клубочковой зоны мало изменялась.

На светооптическом уровне структура соответствующих зон коркового вещества с возрастом не изменялась. Клубочковая

зона была построена из клеток, собранных в сферические скопления; пучковая зона представлена более крупными клетками со светлой цитоплазмой, формирующими тяжи и пучки; сетчатая зона состояла из компактно расположенных и образующих анастомозирующие тяжи клеток. Как показала В. В. Лавренова, перераспределения липидов не происходило, липоиды были представлены главным образом холестерином и его эфирами. Исследования кетостероидов по Ашбель — Зелегману не выявили выраженных изменений их количеств и распределения с возрастом, что свидетельствует о высоких потенциальных возможностях надпочечника независимо от возраста. Не было отмечено каких-либо особенностей и в содержании РНК в клетках коры надпочечников у людей различного возраста. У экспериментальных животных на светооптическом уровне возрастные изменения были также не демонстративны и проявлялись в основном увеличением содержания пигмента липофусцина. В отдельных сообщениях указывается на снижение активности щелочной фосфатазы у старых 36-месячных животных по сравнению со взрослыми во всем надпочечнике; особенно выражено это в клубочковой и пучковой зонах [Danifos J., 1982]. Одновременно установлено уменьшение количества аскорбиновой кислоты в надпочечнике; в пучковой зоне в наибольшей степени, в клубочковой и сетчатой зонах — в меньшей.

Таким образом, светооптическое исследование не позволяет выявить возрастные перестройки в различных зонах коры надпочечников, в связи с этим нашим сотрудником В. М. Шапошниковым был проведен кариометрический анализ. Установлено, что в клубочковой зоне надпочечников основные морфологические параметры ядер — периметр, площадь, диаметр — изменяются мало: так, у взрослых животных они соответственно равны $15,48 \pm 1,15$ мкм; $16,52 \pm 1,91$ мкм²; $4,57 \pm 0,27$ мкм, тогда как у старых — $13,8 \pm 1,2$ мкм; $12,98 \pm 2,3$ мкм²; $4,05 \pm 0,36$ мкм. Анализ спектров абсолютного и относительного распределения ядер клеток клубочковой зоны по периметру и площади позволил отметить у старых животных увеличение числа клеток с ядрами меньшей площади, что свидетельствует о снижении функциональной активности этой зоны. В пучковой зоне надпочечников отмечена большая стабильность всех параметров при старении: у взрослых животных периметр ядер равен $16,67 \pm 1,16$ мкм, площадь — $20,13 \pm 2,7$ мкм²; диаметр — $5,05 \pm 0,34$ мкм; у старых соответственно — $15,23 \pm 1,7$ мкм; $17,50 \pm 3,1$ мкм²; $4,70 \pm 0,41$ мкм. Кроме этого, обнаружено, что в процессе старения сохраняются две популяции спонгиозитов с большой площадью ядра (свыше 18 мкм и 24...30 мкм). В сетчатой зоне также отмечено незначительное снижение морфометрических показателей: у взрослых периметр равен $15,72 \pm 1,13$ мкм; площадь — $17,9 \pm 2,4$ мкм²; диаметр — $4,76 \pm 0,32$ мкм; у старых соответственно — $15,43 \pm$

$\pm 1,0$ мкм; $16,72 \pm 2,0$ мкм²; $4,60 \pm 0,28$ мкм. Анализ спектров абсолютного распределения ядер по периметру свидетельствует о том, что как у взрослых, так и у старых крыс преобладают ядра, имеющие периметр более 16 мкм. В то же время анализ относительного распределения по периметру позволил отметить снижение числа крупных ядер у старых крыс.

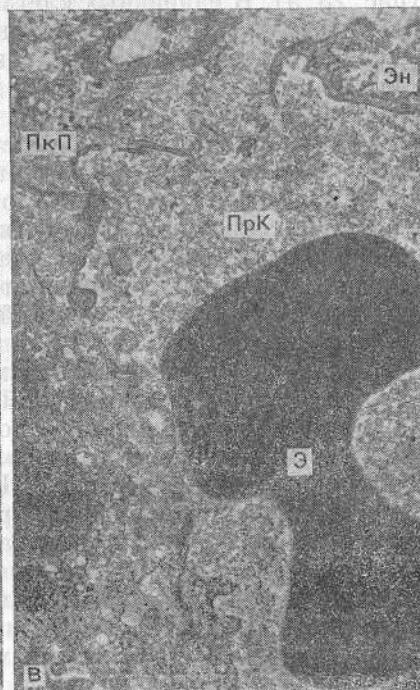
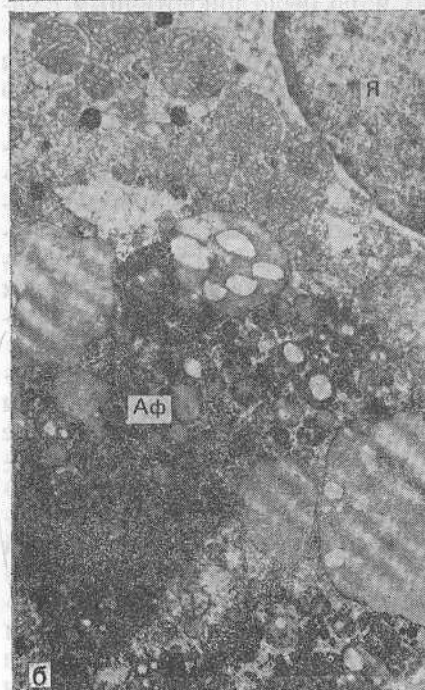
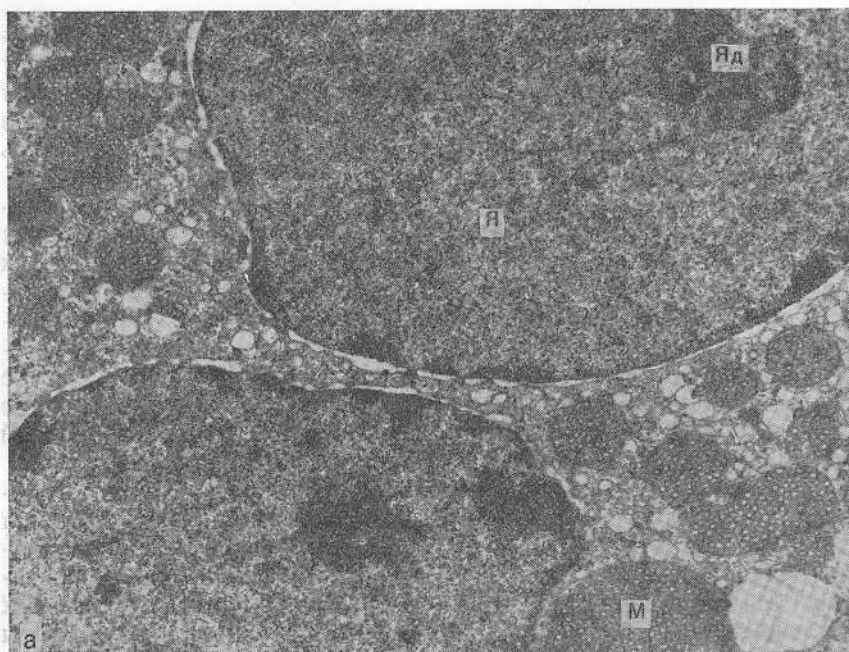
При электронно-микроскопическом изучении ядер спонгиозитов пучковой и сетчатой зон коркового вещества у старых животных установлено, что они имеют округлые профили; так же как и у взрослых животных, содержат диффузный эухроматин с перихроматиновыми и метхроматиновыми РНК-протеиновыми гранулами, светлую кариоплазму, крупное ядрышко с выраженным гранулярным и фибриллярным компонентами. Вместе с тем в процессе старения наблюдается некоторое увеличение доли гетерохроматина, располагающегося у внутренней ядерной мембраны.

Наряду с этим в ядрах обнаружены и адаптационные перестройки в виде увеличения площади ядерных мембран и числа поровых комплексов. Следует отметить, что в различных клетках степень гетерохроматизации была неодинаковой; встречались в большом числе ядра, ничем не отличавшиеся от таковых у взрослых животных, а также двоядерные спонгиозиты (рис. 23, а). В единичных клетках ядро было пикнотичным с уплотнением кариоплазмы и изменением формы.

При электронно-микроскопическом изучении цитоплазмы клеток различных зон коры надпочечников также не выявлено значительных изменений.

Клетки клубочковой зоны старых животных сохраняют полигональную форму и характерное распределение вокруг капилляров. Клеточная мембрана в области перикапиллярного пространства, нередко расширенного, формирует множество микроворсин. Цитоплазма имеет умеренно плотный матрикс, гранулярная эндоплазматическая сеть представлена в виде коротких цистерн. Митохондрии округлой формы с пластинчатыми кристами, многочисленны.

В пучковой и сетчатой зонах в процессе старения также сохраняется полигональная форма клеток. Клеточные мембраны на обращенной к капилляру поверхности формируют большое количество микроворсин, расположенных в расширенных перикапиллярных пространствах. Цитоплазматический матрикс содержит различное количество рибосом и полисом, в зависимости от их содержания цитоплазма приобретает более темный или светлый вид. В цитоплазме содержится различное количество липидных капель и множество митохондрий, обилие канальцев агранулярной эндоплазматической сети. Вместе с тем в цитоплазме клеток у старых животных встречаются очаги дезорганизации, нарушения архитектоники, формирования



вторичных лизосом (рис. 23, б). Митохондрии в пучковой зоне сохраняют присущие им структурные особенности — везикулярное строение крист (диаметр — 20 нм). Возрастные особенности митохондрий заключаются в большей вариабельности размеров и формы; размеры митохондрий у старых особей увеличиваются, встречаются очень крупные мегамитохондрии (см. рис. 4). Подсчет процентного соотношения митохондрий различного диаметра в спонгиозитах пучковой и сетчатой зон показал, что митохондрии со средним диаметром 0,94 мкм (от 0,6 до 1,6 мкм) составляют 76,4 %; с диаметром 1,73 мкм (от 1,6 до 2,9 мкм) — 20,3 %; с диаметром более 3,3 мкм — 3,3 %. В отдельных митохондриях наблюдаются значительное набухание матрикса, разрушение крист. Уменьшение количества и редукций крист ведет к изменению митохондриального индекса — отношению длины наружной мембраны к длине внутренней. Это согласуется с результатами цитоспектрометрии при проведении гистохимической реакции на СДГ, являющейся маркерным митохондриальным ферментом; цитоспектрофотометрия показала тенденцию к уменьшению активности СДГ у старых животных ($1,76 \pm 0,3$ усл. ед.), по сравнению со взрослыми ($2,43 \pm 0,7$ усл. ед.). При анализе кривой распределения обнаружено, что у старых животных только 15 % клеток имеют активность более 1,9 усл. ед., тогда как у взрослых животных количество спонгиозитов с такой активностью равно 20 %. Максимальная активность СДГ в спонгиозитах у взрослых — 2,5...3,0 усл. ед., тогда как у старых она не превышает 2,5 усл. ед. Результаты этих исследований, проведенных в нашей лаборатории В. В. Шапошниковым, свидетельствуют о том, что в энергообразующих структурах спонгиозитов при старении происходят изменения, свидетельствующие о некотором снижении энергетического обеспечения клеток. Наибольшие изменения выражены в клубочковой зоне, наименьшие — в пучковой. Следует отметить, что адаптационные перестройки, проявляющиеся прежде всего гипертрофией митохондрий, наиболее выражены в пучковой зоне.

Представляет интерес возрастная перестройка стенки капилляров коры надпочечников, которая проявляется увеличением числа фенестр, расширением перикапиллярного пространства, нередко с формированием фибриллярных структур. В отдельных капиллярах фибриллярные структуры формируют пучки, расположенные в косом направлении; с одной стороны они

Рис. 23. Пучковая зона коры надпочечников старого животного.

а — ядра спонгиозита имеют крупные ядрышки, содержат эухроматин, митохондрии различного размера, четкие везикулярные кристы, $\times 15\,000$; б — очаг дезорганизации с формированием аутофагосом в цитоплазме спонгиозита, $\times 15\,000$; в — обилие фенестр в истонченной части эндотелиоцита капилляра; люминальная поверхность неровная, расширение перикапиллярного пространства, $\times 8000$.

вплетаются в базальную мембрану, с другой — плотно прилегают к клеткам паренхимы. В цитоплазме эндотелиоцитов наблюдаются или просветление, или уплотнение матрикса цитоплазмы, набухание отдельных митохондрий, расширение канальцев гранулярного эндоплазматического ретикулума, определяются свободные рибосомы. В околоядерной части клеток микропиноцитоз не выражен; истонченная часть эндотелия у старых животных содержит большее количество фенестр (рис. 23, в). Люминальная поверхность эндотелиоцитов имеет неровную поверхность вследствие формирования микроворсинок, микровыростов и инвагинаций. Эти изменения эндотелиоцитов свидетельствуют об активном трансапикалярном обмене в коре надпочечников у старых животных. Вместе с тем в отдельных эндотелиальных клетках появляются вторичные лизосомы, липидные включения, миелиноподобные структуры, гранулы липофусцина, что сочетается с гидратацией цитоплазмы и органелл.

Таким образом, в клетках коры надпочечников в процессе старения происходят сравнительно небольшие изменения, проявляющиеся гетерохроматизацией ядра, деструктивными изменениями отдельных клеточных органелл, накоплением вторичных лизосом и остаточных телец. Одновременно развиваются адаптационные перестройки как в ядре, так и в цитоплазме клеток в виде увеличения количества поровых комплексов ядер, эксквизитной гипертрофии митохондрий. Адаптационные перестройки наблюдаются и в системе микроциркуляции коры надпочечников, в виде увеличения числа фенестр и истончения периферической зоны эндотелиальных клеток. Развитие адаптационных и компенсаторных перестроек в спонгиозитах и капиллярах коры надпочечников обеспечивает устойчивость функциональной активности железы в позднем онтогенезе. Для выяснения степени надежности адаптационных перестроек в условиях повышенной функциональной нагрузки кора надпочечников изучена нашим сотрудником В. М. Шапошниковым в условиях эксперимента — введения АКТГ и при стрессе (эксперимент проведен в лаборатории эндокринологии, возглавляемой Н. С. Верхратским). При морфометрическом исследовании коры надпочечников на 3-и сутки после воздействия (эмоционально болевой стресс) как у взрослых, так и у старых животных отмечено увеличение ширины пучковой зоны, более выраженное у взрослых, у которых при этом происходит увеличение диаметра ядра спонгиозитов во всех зонах. При электронно-микроскопическом исследовании независимо от возраста наблюдалось увеличение количества интерхроматиновых гранул, смещение гипертрофированного ядрышка на периферию ядра; в цитоплазме спонгиозитов уменьшалось количество липидных гранул, наблюдались гипертрофия и гиперплазия пластинчатого

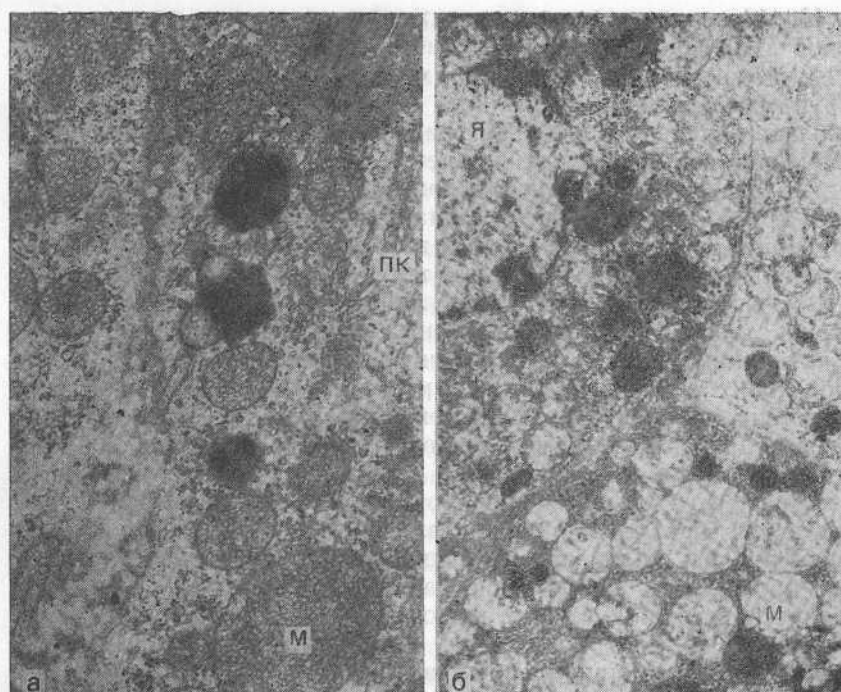


Рис. 24. Спонгициты коры надпочечников старого животного при стрессе. а — просветление цитоплазматического матрикса, гиперплазия ПК, гипертрофия митохондрий; б — набухание митохондрий с разрушением крист, $\times 14\,000$.

комплекса, гиперплазия гладкой эндоплазматической сети, увеличение числа свободных рибосом и полисом (рис. 24, а). У старых животных более выраженным было просветление матрикса митохондрий и разрушение внутренней мембраны; увеличивалось количество вторичных лизосом. В кровеносных капиллярах нарастали интенсивность микропиноцитоза, число микровыrostов люминальной плазмолеммы эндотелиоцитов и увеличивалось количество фенестр в периферической части эндотелиоцитов, что свидетельствовало об усиленном транспорте. Отмеченные изменения в спонгиocyтах и капиллярах, таким образом, свидетельствовали об увеличении функциональной активности клеток и капилляров коры надпочечников. Выявленные перестройки определялись и на 7-е сутки эксперимента; кроме того, в цитоплазме спонгиоцитов пучковой и сетчатой зон накапливались вторичные лизосомы с включением липофусцина, остаточные тельца, а также определялись деструктивные процессы в митохондриях; эти изменения были выраженнее у старых животных и встречались в большинстве спонгиоцитов.

На 14-е сутки наряду со снижением размеров ядер клубочковой зоны продолжалось увеличение размеров ядер пучковой и сетчатой зон. В цитоплазме их клеток у взрослых животных структура органелл несколько нормализовалась, появлялось большое количество липидных капель. У старых животных были выражены деструктивные изменения в органеллах спонгиозитов в виде резкого отека митохондриального матрикса с разрушением крист, просветления цитоплазматического матрикса и формирования очагов парциального некроза; наряду с накоплением вторичных лизосом, остаточных телец, миелоноподобных структур, увеличивалось количество липидных капель (рис. 24, б). Следовательно, у старых животных, несмотря на гипертрофию и активацию ядра, в спонгиозитах пучковой и сетчатых зон происходят выраженные деструктивные изменения, свидетельствующие о перенапряжении секреторной функции клеток и срыве адаптационных возможностей. В дальнейшем, на 21-е сутки эксперимента, у взрослых животных наблюдалась нормализация структуры спонгиозитов, еще более выраженная на 28-е сутки; органеллы приобретали обычный вид, в цитоплазме увеличивалось количество свободных рибосом, первичных лизосом; происходила гиперплазия канальцев незернистой эндоплазматической сети. У старых животных нормализация наступала медленнее и сопровождалась деструктивными изменениями в митохондриях, накоплением в цитоплазме балластных веществ. Принимая во внимание тот факт, что в синтезе стероидных гормонов в надпочечниках наряду с эндоплазматическим ретикуломом участвуют и митохондрии, можно предположить, что деструкция этих органелл служит морфологическим проявлением нарушения стероидогенеза в спонгиозитах старых крыс. Вместе с тем структурные изменения свидетельствуют о способности клеток надпочечников старых животных в условиях повышенной нагрузки усиливать функцию. Свидетельство этого — гипертрофия ядер и гиперплазия клеточных органелл при стрессе.

Результаты исследования структуры коры надпочечников в условиях стресса согласуются с данными авторов, отметивших при изучении функции коры надпочечников биохимическими методами более отсроченную реакцию во времени у старых животных и больший уровень стероидогенеза при этом у взрослых особей [Мороз Е. В., 1982].

СЕМЕННИКИ

В процессе старения в семенниках развиваются демонстративные структурные изменения в строме, эпителии и инкреторном аппарате, степень выраженности которых в значительной мере индивидуальна. Перестройки в строме проявляются уси-

лением фибриллогенеза, выраженностью склероза на фоне изменения состава гликозаминогликанов в межуточном веществе (увеличение сульфатированных мукополисахаридов и уменьшение гиалуроновой кислоты). Снижается количество тучных клеток в паренхиме и в белочной оболочке железы [Nistal M. et al., 1984], разрушается эластический каркас. Эти перестройки приводят к утолщению оболочек и прослоек соединительной ткани, а также утолщению и склерозу стенок сосудов с разрушением их эластического каркаса, редукцией кровеносного русла на всех уровнях кровоснабжения семенников. Такие изменения развиваются у людей уже в пятом десятилетии и прогрессируют в процессе старения. Следует отметить среди них перестройку эндотелия и значительное утолщение базальной мембраны капилляров [Зеленская Т. М. и др., 1981; Ларькин А. И., 1984]. Особое значение придается изменениям собственной оболочки канальцев, проявляющимся прежде всего утолщением базальной мембраны, изменением гистохимических особенностей волокнистого слоя собственной оболочки, ее фуксифильней, изменениями тинкториальных свойств и утолщением эластических волокон. С возрастом канальцы теряют извитость, собственная оболочка гиалинизируется [Зеленская Т. М., 1981].

Перестройки соединительной ткани сочетаются с изменениями сперматогенного эпителия и эндокринных клеток семенников. Наша сотрудница А. А. Топчан, изучая инволюционные изменения в семенниках у случайно погибших здоровых людей разного возраста, выделила три степени активности сперматогенеза: нулевую степень, полное отсутствие половых элементов на фоне интратубулярного склероза; I степень — нормально идущий сперматогенез $1/4$ канальцев, а в остальных отмечаются признаки его нарушения или отсутствия; II степень — в $3/4$ канальцев имеет место нормально протекающий сперматогенез, а в остальных выявляются трудно идентифицируемые клеточные сочетания или дегенеративные изменения. II степень активности наблюдалась у подавляющего большинства исследованных лиц с незначительной тенденцией к снижению частоты ее в старшей возрастной группе. Полное подавление — нулевая активность сперматогенеза — встречалось относительно редко, чаще у мужчин после 60 лет. До 70 лет тенденция к подавлению сперматогенеза выражена незначительно, что совпадает с данными С. А. Степанова (1982), отметившего на судебно-медицинском материале, что отсутствие сперматогенеза наблюдается только после 70 лет.

Электронно-микроскопические изменения в сперматогенном эпителии проявляются уплотнением цитоплазматического матрикса клеток, уменьшением количества свободных рибосом и полисом, расширением цистерн эндоплазматического ретику-

лума, расширением перинуклеарного пространства, набуханием митохондрий. Т. М. Зеленская (1981), а также S. Amati и соавт. (1983) эти изменения рассматривают как признаки подавления обменных процессов в сперматогенном эпителии.

Перестройка эндокринного аппарата семенников проявляется прежде всего тенденцией к уменьшению количества glanduloцитов в пожилом и старческом возрасте на фоне выраженной индивидуальности. Наиболее информативным оказался проведенный А. А. Топчан анализ процентного соотношения морфологических типов glanduloцитов, показавший, что основную массу glanduloцитов в возрастной группе 30—39 лет составляют функционально активные средние клетки ($81 \pm 0,8\%$), формирующие скопление до 8—10 клеточных элементов; большие клетки составляют $4,0 \pm 0,7\%$, мелкие незрелые — $6,0 \pm 0,2\%$; мелкие инволюционирующие — $8,7 \pm 0,4\%$.

В возрастной группе 40—49 лет соотношение клеток изменяется в сторону уменьшения средних клеток, резкого нарастания мелких инволюционирующих клеток. Аналогичные данные получены в группе 50—59 лет, при этом продолжал снижаться процент малых незрелых клеток. В группе 60—69 лет выявлены преимущественно средние и мелкие инволюционирующие формы. Помимо изменения соотношения типов клеток, А. А. Топчан отмечены гистохимические особенности в возрастной группе старше 50 лет: снижение количества суданофильных липидов в цитоплазме больших glanduloцитов, снижение интенсивности реакции Шульца и Льюна; накопление липофусцина в инволюционирующих клетках, что сочеталось с деструктивными изменениями в них. После 60 лет липофусцин появлялся и в средних клетках. Аналогичные данные получены у экспериментальных животных — отмечено уменьшение числа glanduloцитов у старых мышей в 2 раза по сравнению с молодыми. Стимулирующее действие, направленное на выработку тестостерона в изолированной культуре glanduloцитов, у молодых было сильнее, чем у старых; причем последние эту способность теряли раньше [Chuknyiska R., 1981].

Представляют интерес сообщения последних лет об увеличении в процессе старения количества гетеротопических glanduloцитов, располагающихся в белочной оболочке и в семенном канатике у человека. Отмечена корреляция этого процесса с атрофическими изменениями паренхимы органа, что дает основание авторам рассматривать этот факт как проявление компенсации при старении [Hopta K., Yamada T., 1984].

Электронно-микроскопическое исследование glanduloцитов позволило отметить, что они в процессе старения становятся более полиморфными; вакуолизируется эндоплазматическая сеть, расширяется перинуклеарное пространство, матрикс митохондрий с очаговыми просветлениями, пластинчатый комплекс слабо

выражен, наблюдается редукция цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума [Зеленская Т. М., 1981; Mori Hiroshi et al., 1982].

В процессе старения изменяются также и сустиоциты, количество которых остается неизменным. Они сохраняются даже в канальцах, лишенных сперматогенного эпителия. В цитоплазме сустиоцитов липидные включения в возрастной группе 30—49 лет представлены в незначительном количестве. В возрастной группе старше 50 лет количество суданофильных липидов и нейтральных жиров увеличивается, особенно в клетках, расположенных в канальцах с ослабленным сперматогенезом.

При электронно-микроскопическом исследовании отмечено, что у лиц старше 60 лет в канальцах с интактным сперматогенезом сустиоциты имеют обычную для этих клеток структуру — овальное ядро с многочисленными инвагинациями и диффузным хроматином, крупным ядром, перинуклеарными тельцами и зернами РНП; в цитоплазме хорошо развита эндоплазматическая сеть, наблюдаются значительное количество вакуолей и капли липидов в канальцах с резко сниженным сперматогенезом. Часто встречались многоядерные клетки, ядра в количестве до 5 располагались на расстоянии 0,2... 1 мм друг от друга. Предполагается, что при этом имеет место митоз без цитокинеза, что и приводит к формированию многоядерных клеток [Schulze W., Schulze C., 1981]. В цитоплазме увеличивалось количество липидов, встречались миелоноподобные структуры и остаточные тельца.

Таким образом, электронно-микроскопические исследования подтверждают данные светооптической микроскопии о значительных изменениях в структуре гландулоцитов. Сустиоциты в отличие от них и в количественном отношении изменяются мало.

ЯИЧНИКИ

В процессе старения снижается функция яичников, зависящая от возраста, а также от длительности менопаузы. Прежде всего нарушается цикличность выделения эстрогенов, нередко приводящая к ановуляторным циклам и относительной гиперэстрогении. Это сочетается с формированием кистозных фолликулов и торможением развития желтого тела и обозначается как гиперэстрогенная фаза климакса [Свечникова Н. В., 1983].

По данным Н. В. Свечниковой (1983), экскреция половых гормонов снижается уже в первый год климакса. Автор обращает внимание на прямую зависимость между функцией яичников и длительностью менопаузы, в ходе которой изменяется состав эстрогенных гормонов, постепенно нарастает малоактивная

фракция — эстриол, составляющая 81 % от общего уровня эстрогенов.

В процессе старения изменения в яичнике на светооптическом уровне проявляются уменьшением числа примордиальных фолликулов, вместе с тем увеличивается количество атретических тел с усиленным развитием клеток внутренней теки и последующим рубцеванием. Наиболее демонстративны изменения в период менопаузы, когда уменьшается масса яичников. Увеличивается число фиброзных тел на месте атретических фолликулов и желтых тел, формируются гиалиновые тела. Вследствие склеротических и атрофических процессов сосуды яичника располагаются более плотно, стенки их резко утолщаются, гиалинизируются, что сопровождается резким сужением просвета.

В процессе старения в яичнике наблюдаются выраженные ультраструктурные изменения в интерстициальных клетках, участвующих в стероидогенезе. Для этих активно функционирующих клеток в молодом возрасте характерны выраженное развитие гладкой эндоплазматической сети везикулярного типа, наличие крупного пластинчатого комплекса и развитие митохондрий с тубулярными кристами. В процессе старения клетки утрачивают признаки стероидогенной активности и могут быть идентифицированы только по своей топографии и характерной картине ядерного хроматина. В цитоплазме таких клеток содержатся единичные митохондрии с отдельными ламеллярными кристами, гладкий эндоплазматический ретикулум не выражен. Липиды почти полностью исчезают. С возрастом увеличивается также толщина базальной мембраны, она часто становится многослойной.

ИНКРЕТОРНЫЙ АППАРАТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Повышение заболеваемости диабетом в пожилом и старческом возрасте, а также показанное многочисленными авторами снижение толерантности к глюкозе свидетельствуют о существенном влиянии старения на углеводный обмен. В связи с этим представляют интерес возрастные особенности структуры островкового аппарата поджелудочной железы — одного из ведущих регуляторов углеводного обмена.

На светооптическом уровне возрастные особенности инсулярного аппарата проявляются изменениями числа и размеров островков, нарушением соотношения различных типов инсулоцитов. Так, уменьшается количество крупных островков и увеличивается число мелких, составляющих более 40 % всей инсулярной ткани к 80 годам, тогда как в возрасте до 50 лет мелкие островки составляют 3—7 %.

С возрастом развивается пери- и интраинсулярный фиброз, проявляющийся разрастанием фуксинофильной соединительной

ткани внутри островков и особенно значительно — по периферии их. Нарушается соотношение клеточных элементов. Так, если у взрослых соотношение А-клеток, с функцией которых связывают продукцию глюкагона, к В-клеткам, продуцирующим инсулин, у взрослых равно 1:5, то в старческом возрасте — 1:3.

С возрастом, по данным А. К. Агеева (1984), происходит постепенное увеличение массы А-клеток в островках, которое и приводит к изменению соотношения А- и В-клеток. Особенно четко это проявляется у лиц старше 70 лет. Уровень гликемии не зависит от общей массы В-клеток и определяется показателями количественных соотношений А- и В-клеток. Таким образом, А. К. Агеев подтвердил высказываемые ранее положения о значении в развитии сахарного диабета нарушения соотношений клеток в островках поджелудочной железы.

С целью раскрытия причин, лежащих в основе снижения функции клеток инсулярного аппарата в условиях стимуляции глюкозой, проведена серия экспериментальных исследований: изучены активность ферментов пентозного шунта, пиридоновые нуклеотиды [Ammon H. et al., 1984]; показано снижение индуцированной глюкозой секреции инсулина у старых животных по сравнению с молодыми [Sartin J. et al., 1981; Burch P. et al., 1984]. Выявлено двукратное возрастное падение активности глицерофосфатазы в выделенных изолированных островках поджелудочной железы, которое рассматривается как причина снижения выработки инсулина в ответ на введение глюкозы [Azhar S. et al., 1983].

При электронно-микроскопическом исследовании нами совместно с В. М. Шапошниковым отмечено равномерное распределение в островках А- и В-клеток; D-клетки локализуются преимущественно на периферии островков. В процессе старения в А-инсулоцитах сохраняется округлая или овальная форма ядра; нередко при этом наблюдаются неровности контуров ядра за счет неглубоких инвагинаций ядерных мембран; происходит умеренное расширение перинуклеарного пространства. В цитоплазме, а также на мембранах гранулярного эндоплазматического ретикулума снижено число рибосом; просветы канальцев гранулярного, а также гладкого ретикулума заполнены зернистым, умеренной плотности содержимым. Пластинчатый комплекс представлен умеренно расширенными цистернами и обилием пузырьков. Митохондрии сохраняют овальную или округлую форму, часть органелл имеет просветленный матрикс; встречаются отдельные вакуолизированные и с разрушенными кристами митохондрии. В цитоплазме определяются первичные лизосомы и единичные вторичные лизосомы. Секреторные А-гранулы диффузно располагаются по цитоплазме с некоторым увеличением концентрации у клеточной мембраны, обращенной к капилляру. Следует отметить выраженный полиморфизм сек-

реторных гранул, проявляющийся неравномерной электронной плотностью, неодинаковым размером гранул и наличием осмиофобного участка, заполненного зернистыми массами. В отличие от этого, в молодом возрасте А-гранулы инсулоцитов имеют сферическую форму, сравнительно одинаковые размеры (в диаметре 50...80 нм), одинаковую электронную плотность; осмиофобная зона шириной 2...4 нм.

В В-инсулоцитах при старении изменяется форма ядер, приобретающих выраженную фестончатую форму за счет многочисленных выраженных инвагинаций ядерных мембран, что приводит к увеличению площади ядерной мембраны. Перинуклеарное пространство расширено до 50...60 нм. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети также расширены; на их мембранах, а также в цитоплазме содержится меньше рибосом, чем у молодых и взрослых. Пластинчатый комплекс хорошо выражен. Митохондрии, как правило, набухшие, с просветленным матриксом, укороченными кристами; единичные органеллы вакуолизированы и разрушены. Изменяется показатель отношения длины наружной мембраны митохондрий к длине внутренней мембраны в В-клетках. Так, если у взрослых этот показатель равен $0,45 \pm 0,09$, то у старых животных он увеличивается до $0,58 \pm 0,09$, что является результатом редукции крист. Для В-инсулоцитов старых особей характерно значительное увеличение числа первичных лизосом, а также появление аутофагосом и остаточных телец, содержащих липидные капли и гранулы пигмента; аутофагосомы полиморфны, иногда очень крупные. В процессе старения изменяется структура В-гранул, представляющихся весьма полиморфными по величине, электронной плотности и ширине осмиофобной зоны (рис. 25).

В D-инсулоцитах при старении происходит умеренное набухание митохондрий, уменьшение концентрации D-гранул, увеличение числа первичных лизосом и формирование единичных аутофагосом и остаточных телец.

В процессе старения наблюдаются ультраструктурные изменения в микроциркуляторном русле островков в виде уплотнения и расширения базального слоя капилляров, а также изменений в эндотелиоцитах в виде набухания митохондрий, просветления либо уплотнения цитоплазматического матрикса, расширения профилей эндоплазматического ретикулума. Выражено расширение перикапиллярной зоны, которое сопровождается развитием фибриллярных структур.

Таким образом, в островках поджелудочной железы наиболее демонстративные изменения в процессе старения происходят в В-инсулоцитах. При этом признаки, свидетельствующие о повышенной функциональной активности, сочетаются с развитием дистрофических процессов в отдельных клетках и органеллах. Эти изменения происходят в условиях нарушенного транскрип-

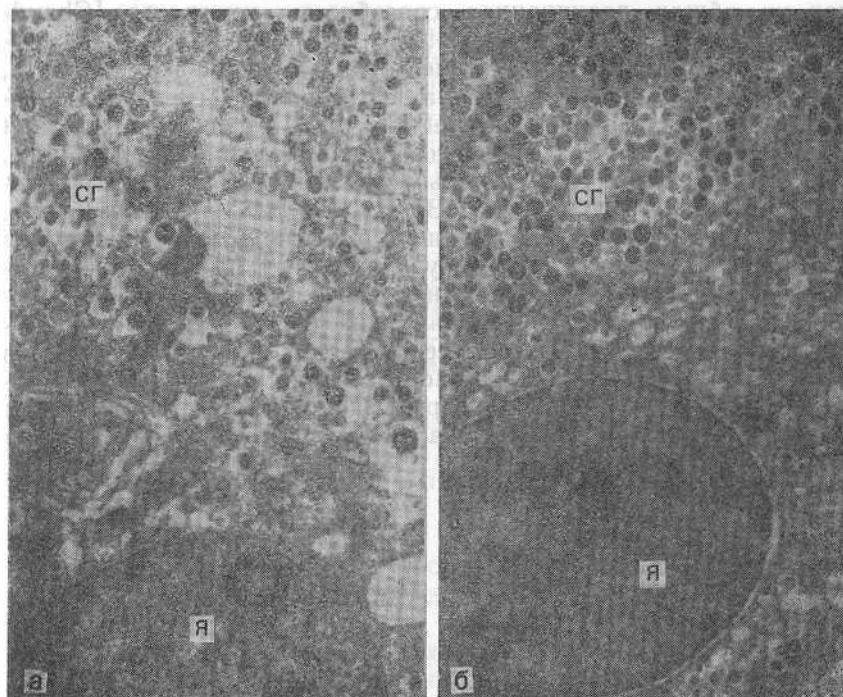


Рис. 25. В-клетки инсулярного аппарата поджелудочной железы старых крыс. а — расширение профилей эндоплазматической сети, небольшое количество рибосом в цитоплазме; б — полиморфизм секреторных гранул, $\times 10\,000$.

лярного обмена, о чем свидетельствуют ультраструктурные перестройки стенки капилляров.

В изучении возрастных нарушений углеводного обмена в последние годы четко определился системный подход, в основу которого положено понятие «инсулиновая обеспеченность организма», включающего не только характеристику состояния инсулярного аппарата и количество инсулина в крови, но и биологическую активность энзима, особенно реакции ткани на действие гормона и др. Установлено, что в старости на фоне роста количество инсулина в крови [Валуева Г. В., Кульчицкий О. К., 1976] отмечается снижение его биологической активности, что дало основание говорить об относительной инсулиновой недостаточности. Имеются данные, позволяющие считать, что снижение биологической активности инсулина является результатом действия ряда контринсулярных факторов [Фролькис В. В. и др., 1977; Фролькис В. В., 1982]. Вместе с тем при старении чувствительность тканей к действию инсулина растет, тогда

как их общая реакционная способность снижается [Chaudhuri M. et al., 1983; Rowe J. et al., 1983], что может быть связано с изменением специфического рецепторного аппарата, в частности уменьшением числа инсулиновых рецепторов [Chiger J., Kaji H., 1983; Fink R. et al., 1983]. Развивающийся при этом порочный круг усугубляется сдвигами в липидном обмене, а также изменениями центральной регуляции функции поджелудочной железы [Фролькис В. В., 1983]. Следует отметить, что воздействие контринсулярных и активирующих факторов на поджелудочную железу осуществляется на фоне возрастных структурных изменений инсулярного аппарата и ее сосудов. Существует мнение о влиянии на течение старческого диабета возрастных и атеросклеротических изменений сосудов поджелудочной железы [Schneider H., Pastow A., 1983; Tribulato A. et al., 1983]. В свою очередь, диабет считается фактором риска в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца [Barrett-Connor E., Wingard D., 1983; Maneatis T. et al., 1982].

ЧАСТЬ II

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Атеросклероз — одна из основных причин смерти и потери трудоспособности взрослого населения, и, по определению ВОЗ, атеросклероз представляет собой «непостоянную комбинацию изменений интимы артерий (отличных от артериол), заключающихся в очаговом отложении липидов, сложных углеводов, крови и ее компонентов, фиброзной ткани и кальция, сочетающихся с изменениями меди»». При этом целесообразно рассматривать атеросклероз как заболевание, связанное с процессами старения, на которые влияют наследственность и факторы внешней среды.

Результаты клинических исследований с применением различных биохимических методик свидетельствуют об участии эндокринной системы в генезе атеросклероза. Однако до сих пор неясно, какова связь между секрецией гормонов и атеросклерозом: обусловлена она прямым действием гормонов на артериальную систему или опосредована через изменение липидов, факторов коагуляции или других факторов риска атеросклероза. Тем не менее имеются существенные доказательства связи между гормонами и атеросклерозом. В первую очередь гормонами щитовидной, поджелудочной желез и половыми гормонами. Эндокринологию нельзя считать забытой областью в изучении атеросклероза. Однако представления о связи между гормонами и атеросклерозом в основном базируются на биохимических и функциональных исследованиях. В то же время число морфологических исследований эндокринной системы при атеросклерозе весьма невелико. К тому же большая часть их не дает возможности функциональной интерпретации обнаруженных изменений вследствие существенных методических погрешностей. В связи с этим необходимо рассмотреть вопрос о методических подходах к изучению структурных изменений эндокринных желез при атеросклерозе.

Глава 4

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Как правило, морфологические исследования эндокринной системы при атеросклерозе посвящены изучению одной или двух входящих в ее состав желез. Между тем трактовка их функционально-морфологических изменений должна производиться с позиции целостности эндокринной системы как частного аспекта интеграции организма.

В отличие от клинических представлений об особенностях атеросклероза, базирующихся в основном на результатах изучения его осложнений (ишемическая болезнь сердца, cerebro-васкулярные заболевания, заболевания периферических сосудов и др.) патологоанатом, казалось бы, имеет полную возможность изучить стадийность и степень выраженности атеросклероза (прибегая для этого к морфометрическим видам исследования) и сопоставить полученные данные о характере атеросклеротического процесса с изменениями в исследуемых им звеньях эндокринной системы. Однако на этом пути его подстерегают большие трудности.

Эндокринный орган до того, как он выступает в роли аутопсийного объекта исследования, при наличии атеросклероза находится под воздействием большого числа неуправляемых, т. е. не зависящих от исследования факторов. Некоторые из этих факторов могли быть генетически не связаны с атеросклерозом, т. е. в известной мере быть побочными, случайными. Они сами по себе, оказывая одно- или разнонаправленные действия на структуру органа, вызывают изменения, которые в большей или меньшей степени маскируют морфологические картины, патогномоничные для атеросклероза. К таким факторам относятся индивидуальные особенности умершего больного, пол, возраст, применявшаяся терапия (особенно гормональная). Короче говоря, эндокринные железы умершего при наличии атеросклероза в случае морфологического исследования заключают в себе чрезвычайно сложный комплекс информации, что существенно отличает их от экспериментального материала, получаемого в строго стандартизованных условиях. Изучение эндокринной системы при атеросклерозе у человека требует особых подходов.

Неизбежное в условиях клиники влияние неуправляемых побочных факторов не означает, однако, что в попытках найти характерные для атеросклероза структурные перестройки в эндокринном органе следует вообще отказаться от изучения секционного материала и перенести исследование в эксперимент,

используя для этого гиперхолестериновую модель, которая, несмотря на свои достоинства, все же не способствовала углубленному пониманию сущности атеросклероза у человека. Но именно такая тенденция имеется. Для того чтобы убедиться в этом, достаточно посмотреть соотношение публикаций, основанных на экспериментальном и секционном материале при атеросклерозе.

Наличие не зависящих от исследователя влияний только усложняет задачу, но не делает ее неразрешимой. Следует к тому же помнить, что вопросы патогенеза не могут быть разрешены только в экспериментах на животных. Неуправляемые факторы в основном контролируются в клинике и фиксируются в истории болезни. И, если возможен их учет, то при продуманной группировке реальным становится отбор (селекция) таких групп, в которых нежелательные влияния могут быть частично или полностью исключены. Нередко встречаются работы, в которых группировка материала только по возрасту и полу явно недостаточна.

Существенно и то, что морфологические изменения в эндокринных железах выявляются при светооптическом исследовании даже при острых ситуациях не сразу, а через несколько часов. Это обстоятельство значительно упрощает селекцию, позволяет игнорировать влияние быстро реализующихся, но слабо действующих факторов. Следует также иметь в виду, что отобранные для исследования группы должны быть в достаточной мере репрезентативными.

Исходя из изложенного, мы использовали следующую ориентировочную группировку, в основе которой лежит попытка отдифференцировать изменения, связанные с атеросклерозом, от тех, которые представляют собой проявления стресса: 1) скоропостижная смерть при наличии атеросклероза от острого нарушения венечного кровообращения сердца; 2) хронически текущие формы атеросклероза, заканчивающиеся осложнениями (атеросклероз с инфарктом миокарда); 3) хронически протекающие формы атеросклероза, по ходу которых неоднократно возникали стрессовые ситуации; 4) хронически протекающие формы атеросклероза, закончившиеся смертью без состояния напряжения при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности; 5) случаи насильственной смерти (судебно-медицинский материал) при наличии различной степени выраженности атеросклероза. С целью дифференцировки обнаруженных изменений при атеросклерозе от изменений, связанных с возрастом, полученные данные сопоставлялись с результатами ранее проведенных исследований желез внутренней секреции в пожилом и старческом возрасте.

Учитывалось также и возможное воздействие посмертных изменений на морфологическую картину в эндокринных желе-

зах. В связи с этим исследование проводилось в основном на светооптическом уровне с ограниченным применением гистохимических методик. Выяснение зависимости изменений в эндокринных железах от выраженности атеросклероза было одной из задач наших исследований, поэтому мы применяли количественную оценку атеросклеротических изменений сосудов методом прямой планиметрии по Г. Г. Автандилову (1984) с учетом стадии и степени выраженности атеросклеротического процесса.

Изучение эндокринной системы проводилось на основе принципа целостности, при соблюдении которого наличие прямых или обратных связей между отдельными органами выступает весьма отчетливо. При морфологическом изучении эндокринных желез исследователь, как правило, оценивает функциональную сторону процесса. Принципиально важно не только изучение формы и функции, но и раскрытие связей между ними. Но если форма и функция, динамика и субстрат выступают в диалектическом единстве, то, по-видимому, следует ввести категорию, выражающую это единство. Предложенная нами категория структурности как бы узаконивает право морфолога в его суждениях о функциональной деятельности живой системы. Категория структурности позволяет морфологу при атеросклерозе выявить морфологические эквиваленты функции эндокринных желез. Это положение основывается на том, что основная функция специфических клеток желез внутренней секреции — секреторный процесс, который включает в себя поглощение исходных для синтеза секрета продуктов, синтез секрета, экстензию (выделение) секрета. На каждом из этапов секреторного процесса есть свои морфологические эквиваленты. (Правда, многие из них пока еще недоступны морфологическому исследованию, так как происходят на молекулярном уровне. Можно допустить, что именно на молекулярном уровне любая пространственная перестройка неизбежно сопровождается изменением биологических свойств молекулы.) Процесс поступления «сырьевых» веществ для синтеза гормонов не виден ни в световой, ни в электронный микроскоп. Пожалуй, единственным морфологическим эквивалентом его может быть пиноцитоз. Процесс синтеза, когда секрет оформляется в гранулы, вступая в физико-химические связи с липидами, белками и полисахаридами, становится уже доступным морфологическому анализу. Локализация и пути движения гранул, достигших определенной оптической плотности, могут быть прослежены даже в оптическом микроскопе.

На уровне субклеточных образований имеются доступные для морфологического анализа эквиваленты функции эндокринных желез. В этом можно было убедиться, ознакомившись с первым разделом книги, посвященным процессам старения.

Но и в целом клетка меняет свою форму и размеры в связи с изменением функции. Это позволяет регистрировать морфологические сдвиги на тканевом уровне: изменения размеров фолликулов щитовидной железы, толщины зон коры надпочечников, дисконкомпаксацию клеток в трабекулах гипофиза и т. д. В связи с усилением или ослаблением гормонопозы могут меняться форма, размеры, окраска, масса эндокринной железы.

Поднимаясь по многоступенчатой лестнице организованных субстратов (молекулярный уровень, субклеточные образования, клетка, клеточные комплексы, орган), все труднее находить морфологические эквиваленты функции, все менее отчетливо будет «деформирующее» влияние ее на субстрат, диапазон лабильности которого суживается. Вместе с тем все более отчетливо будет выявляться несовпадение во времени функциональных изменений и морфологических перестроек, которые, очевидно, запаздывают. Вследствие этого в эндокринных железах оказываются зафиксированными изменения не предсмертного характера, а связанные с атеросклерозом и его осложнениями.

Наряду с недостатками в изучении эндокринных желез при атеросклерозе у человека (невозможностью исследований на ультраструктурном уровне и возможностью гистоэнзимологических исследований только при условии ранних вскрытий) нельзя не упомянуть о преимуществах сопоставления морфологии эндокринного органа с данными клинического исследования его функции и изучения морфологии эндокринных желез в совокупности с эффектами действия гормонов на «периферии», особенно в органах-мишенях.

Выполняя интегрирующую роль в организме, эндокринная система так или иначе вовлекается в развитие атеросклеротического процесса. И поэтому понятен тот интерес, который проявляется к ее функциональному состоянию при атеросклерозе и его осложнениях у человека. В связи с вышеизложенными затруднениями изучение этого заболевания проводят в основном на экспериментальных моделях у животных. Со времен первой экспериментальной модели атеросклероза, предложенной Н. Н. Аничковым в 1913 г., разработаны различные модификации ее и методы воспроизведения экспериментального атеросклероза на различных животных. Как справедливо пишут В. Х. Анестиади и В. А. Нагорнев (1982), цель экспериментальных исследований — подвергнуть анализу те узловые моменты морфогенеза атеросклероза, которые невозможно изучить у человека в силу объективных причин. Вероятно, правы те, кто рассматривает атеросклероз как нозологическую единицу, присущую только человеку. Однако без экспериментальных исследований многие стороны морфогенеза атеросклероза невозможно изучить у человека при жизни и посмертно. Именно экспериментальное изучение атеросклероза выявило особое значение

липидов и пищевых жиров, что привело к гипотезе о значении диеты и циркулирующих липидов в развитии атеросклероза и послужило поводом для большого числа исследований метаболизма у человека. В то же время до сих пор неясно, как тесно экспериментальные данные связаны с развитием заболевания у человека, которое происходит весьма медленно и нередко у лиц с нормальным уровнем липидов плазмы. Но вряд ли кто-либо всерьез будет отрицать значение нарушения липидного обмена в генезе атеросклероза у человека. Не случайно патологический уровень липидов сыворотки крови фигурирует в программах изучения атеросклероза как фактор высокого риска. Модельные опыты на животных, хотя и не дают возможность выяснить всю многообразную гамму изменений, свойственных атеросклерозу человека, тем не менее позволяют изучить его отдельные стороны. Хотелось бы подчеркнуть, что мы далеки от отождествления экспериментального атеросклероза с атеросклерозом человека. Однако было бы неразумным при столь широком внедрении моделей экспериментального атеросклероза в теоретическую медицину отказываться от возможностей морфофункционального изучения эндокринной системы в эксперименте и сопоставления полученных данных с результатами аналогичных исследований при атеросклерозе человека. Исходя из этого, в монографии излагаются данные о структурных изменениях эндокринной системы при экспериментальных моделях атеросклероза с экзогенной гиперхолестеринемией, эндогенной гиперхолестеринемией (при длительном напряжении нервной системы) и комбинированной модели (с длительным напряжением нервной системы и кормлением холестерином). При документации материала о структурных изменениях эндокринной системы при атеросклерозе мы старались избавиться от излишней детализации и соблазна иллюстрировать изложенные материалы таблицами и изображениями однотипных морфологических перестроек желез, характеризующих повышение или понижение их функции. Подобный подход привел бы к демонстрации повторяющихся гистологических картин. Морфофункциональные изменения в эндокринных железах как при атеросклерозе у человека, так и в эксперименте мы пытались рассматривать в динамике развития патологического процесса.

Глава 5

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЦЕНТРОВ РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

ГИПОТАЛАМУС

Клинические наблюдения привлекли внимание к изучению роли гипоталамуса в патогенезе атеросклероза. С помощью специальных методов у больных с разными клиническими формами атеросклероза было показано, что чем тяжелее и длительнее проявления заболевания, тем выраженнее изменения со стороны использованных тестов, свидетельствующих о снижении функциональной подвижности гипоталамуса.

Предшествующие морфологические исследования ГГНС при атеросклерозе у человека крайне малочисленны. При изучении явлений нейросекреции в ядрах переднего гипоталамуса у лиц, погибших от атеросклероза, описывались значительные изменения в нейронах вплоть до полной гибели отдельных клеток с исчезновением нейросекреторных гранул. Однако в наших исследованиях с И. И. Гринцевич не было выявлено четкой зависимости в состоянии ГГНС от тяжести атеросклероза. При одинаковой степени выраженности и стадии атеросклероза наблюдалась как высокая, так и умеренная, и низкая активность ГГНС. При высокой активности в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах преобладали крупные клетки с незначительным количеством нейросекреторного материала и средней площадью ядер $1,62 \pm 0,11$ усл. ед. При умеренной активности отмечались клетки со средним количеством нейроинкреторных гомориположительных гранул и средней площадью ядер $1,22 \pm 0,22$ усл. ед. Низкая активность характеризовалась преобладанием клеток с большим количеством гомориположительных гранул и средней площадью ядер $0,94 \pm 0,02$ усл. ед. (рис. 26, 27).

При рассмотрении патоморфологических изменений в ядрах гипоталамуса отчетливо выступали различные нарушения кровообращения. Однако, несмотря на тяжесть обнаруженных поражений, измененные нейросекреторные клетки, как правило, были единичными и встречались преимущественно в участках с нарушением мозгового кровообращения.

В нейрогипофизе при выраженном атеросклерозе на светоптическом уровне нами не было выявлено каких-либо специфических изменений. Наблюдавшееся диффузное и очаговое разрастание соединительной ткани, преимущественно вокруг сосудов в главной задней доле и инфундибулярной части, ничем не отличалось от такового у лиц со слабо выраженным атеросклерозом. Лишь в единичных случаях при резко выраженном

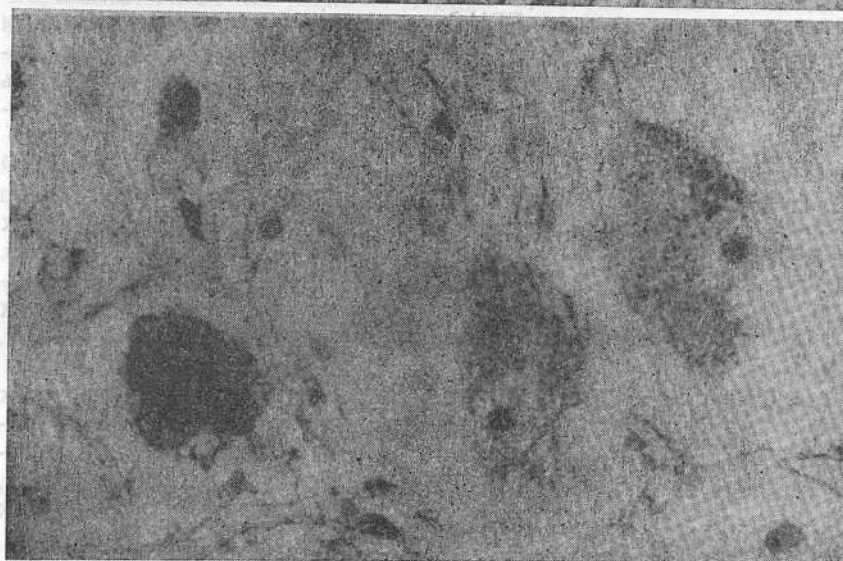
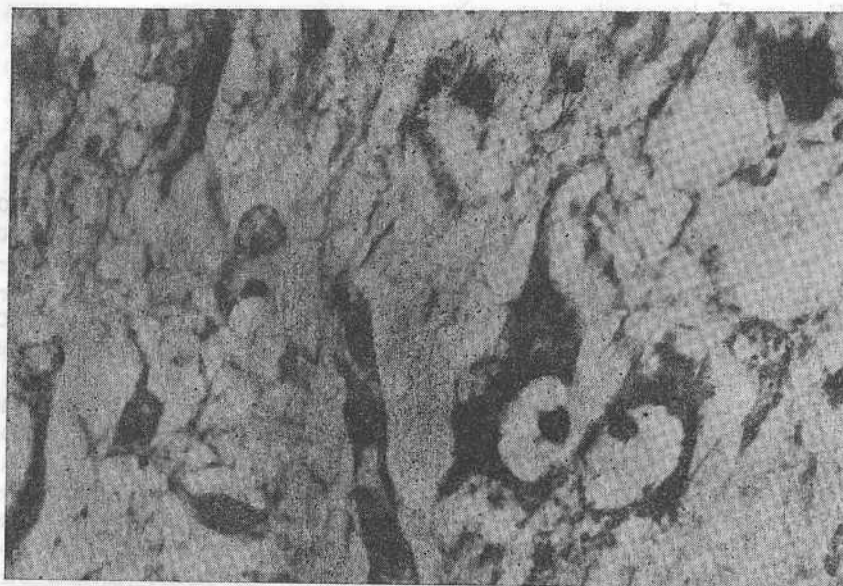


Рис. 26. Супраоптическое ядро гипоталамуса мужчины 58 лет с выраженным атеросклерозом.

Смерть от острого инфаркта миокарда. Нейросекреторные клетки в состоянии высокой функциональной активности. Окраска по Гомори, $\times 900$.

атеросклерозе очаги фиброзной ткани были особенно обширными.

Количество нейросекрета при сравнительной количественной оценке зависело не от степени выраженности атеросклероза, а от характера и длительности агонального состояния. Тельца Херринга разных размеров и разной степени наполнения нейросекреторными веществами наблюдались постоянно. В участках разрастания соединительной ткани нейросекреторные гранулы почти не встречались, что создавало картину неравномерного распределения нейросекрета. Постоянными были явления фиброза и гиперэластоза, наблюдаемые в основном в области фиброзной капсулы. Нередко отмечалась миграция базофильных клеток в главную заднюю долю гипофиза.

В условиях длительно существующего выраженного атеросклероза нарушалась пропорциональная зависимость между содержанием нейросекреторного вещества в нейрогипофизе и состоянием нейросекреторных клеток гипоталамуса. Так, при активном состоянии нейросекреторных центров отмечено значительное содержание гомориположительного материала в нейрогипофизе и, наоборот, при низкой и умеренной активности центров — малое количество нейросекрета в гипофизе.

Таким образом, при исследовании супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса в сочетании с нейрогипофизом не удалось обнаружить изменений, характерных для атеросклероза, и выявить зависимость от стадии и степени его развития. Не было выявлено и четкой взаимосвязи активности ГГНС с возрастом и полом. Несомненной была лишь взаимосвязь между активностью ГГНС и осложняющими атеросклероз состояниями, длительностью их течения (ишемическая болезнь, нарушения мозгового кровообращения). При длительно текущих осложнениях атеросклероза, особенно с проявлениями клинических симптомов резкого обострения, наблюдалось понижение активности ГГНС. Среди патоморфологических изменений гипоталамической области и нейрогипофиза значительное место занимали расстройства кровообращения. Изменения же со стороны нейросекреторных клеток имели в основном дистрофический характер и были наиболее выраженными в случаях длительно текущих осложнений атеросклероза.

Сопоставляя данные, полученные при изучении секреторной активности клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер и их патоморфологических нарушений, можно сделать

Рис. 27. Супраоптическое ядро гипоталамуса женщины 62 лет с выраженным атеросклерозом.

Смерть от острого инфаркта миокарда. Нейросекреторные клетки в состоянии низкой функциональной активности. Окраска по Гомори, $\times 900$.

вывод, что ведущими при атеросклерозе являются функциональные изменения, зависящие от длительности и проявлений осложнений, которые развивались во время болезни, но не от самого атеросклероза. Гипоталамическая область как филогенетически древнее образование проявляет свою устойчивость в процессе развития атеросклероза, что в значительной степени связано с сильно развитой сосудистой сетью, особенно в области супраоптического и паравентрикулярного ядер, обеспечивающей им кровоснабжение в любых условиях.

Не выявлены также какие-либо характерные для атеросклероза у человека изменения в медиальном гипоталамусе и медиальном мамиллярном ядре, хотя эти исследования производились на материале ранних вскрытий с применением широкого арсенала гистохимических методик [Грантынь В. А., 1985; Иванова Г. В., 1985].

Подробнее изучены изменения в гипоталамусе при воспроизведении гиперхолестеринемии у кроликов. Было показано, что в начальных стадиях липоидоза происходят накопление нейросекреторного вещества и изменение структурных свойств преимущественно в клетках супраоптических ядер гипоталамуса. На поздних сроках при наличии выраженного атеросклероза сосудов увеличенное накопление нейросекрета обнаружено также в клетках паравентрикулярных ядер и в нейрогипофизе. При исследовании в более длительные сроки выявлялась определенная периодичность в изменениях супраоптических и паравентрикулярных ядер. На ранних сроках экспериментальной гиперхолестеринемии (10—20-й день) закономерно отмечались гипертрофия нейронов, набухание их ядра и ядрышка. Средний диаметр ядер клеток супраоптического ядра составил $25,76 \pm 1,25$ мкм, что достоверно выше контроля ($p < 0,02$). Изучение спектра распределения ядер этой группы животных показало превалирование нейронов крупных размеров, что проявлялось сдвигом кариометрической кривой вправо. Нейросекрет выявлялся в виде мелких нежных зерен, располагающихся узкой полоской вокруг ядра. По периферии некоторых клеток хорошо заметны вакуоли. Аксоны бедны гранулами нейросекрета, он не выявляется также в перичеселлюлярных пространствах. Несколько уменьшено, по сравнению с контролем, содержание нейросекреторного материала в задней доле гипофиза.

На 21—30-й дни опыта обнаруживалось еще более заметное обеднение нейронов и задней доли гипофиза зернами нейросекрета. Наиболее ярко указанные изменения были выражены в нейронах супраоптических ядер.

На 10-й, 20-й и 30-й дни опыта отмечены нарастание массы животных, прогрессивное увеличение уровня холестерина в крови, которое к 30-му дню составило в среднем $650 \pm 108,2$ мг %. Отмечалась мелкокапельная жировая инфильтра-

ция печени, аорта была свободна от жировых включений (10—20-й день) или содержала небольшое количество липидов, расположенных мелкими очажками под эндотелием (30-й день).

Начиная с 45-го дня общий вид клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер значительно отличался от наблюдавшегося на предыдущих сроках опытов с наиболее выраженными изменениями в супраоптических ядрах. Сохранялась однородность нейронов с преобладанием крупных клеток с относительно большими ядрами (средний диаметр — $19,8 \pm 1,24$ мкм) и крупными ядрышками. Однако в нейронах увеличивалось количество нейросекреторного вещества; зерна нейросекрета укрупнялись, интенсивнее красились альдегид-фуксином и располагались не только вокруг ядра, но занимали большую часть цитоплазмы. Вещество Ниссля окрашивалось интенсивнее и имело более компактный вид. Встречались отдельные темные клетки, переполненные гранулами нейросекреторного вещества. Наряду с этим были и мелкие клетки, лишенные нейросекрета.

Задняя доля гипофиза содержала умеренное количество преимущественно мелких гранул нейросекрета с единичными интенсивно окрашенными тельцами Херринга. На этом сроке опыта отмечался наиболее высокий уровень холестерина крови (1384 ± 180 мг%), усиливалась жировая инфильтрация печени и аорты.

На поздних сроках опытов (90—180-й дни) внешний вид клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер резко отличался от всех предыдущих групп. Обращало на себя внимание значительное изменение размеров и формы клеток. Наряду с огромными нейронами неправильной формы встречались и маленькие сморщенные клетки. Ядра клеток, даже тех, которые имели большие размеры, были сморщенными, а ядрышки при соответствующих способах обработки порой не выявлялись. Средний диаметр ядер клеток супраоптического ядра оказывался достоверно ниже контроля. Секреторная субстанция большинства клеток грубо окрашивалась альдегид-фуксином, иногда в виде сплошной массы заполняла всю цитоплазму. Встречались мелкие клетки, полностью лишенные нейросекреторного материала. Задняя доля гипофиза была обеднена гомориположительной субстанцией, она почти не окрашивалась альдегид-фуксином. Содержание холестерина крови на этих сроках для животных составило в среднем 979 ± 98 мг%. Отмечались сплошная жировая инфильтрация печени и обильная липоидная инфильтрация сосудистой стенки.

В тех случаях, когда животным до кормления холестерином предварительно вводился раствор аминазина, холестериновая нагрузка не вызывала той реакции со стороны супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, которая была характерна для кроликов, находящихся только на холестерино-

вом режиме. В нейронах супраоптических и, в меньшей степени, паравентрикулярных ядер преобладали темные клетки, густо заполненные грубыми гранулами гомориположительной субстанции. Встречались резко деформированные клетки уродливой формы, сплошь окрашенные альдегид-фуксином. Средний диаметр ядер клеток составил $16,3 \pm 0,25$ мкм, что было достоверно меньше ($p < 0,02$) диаметра ядер клеток супраоптического ядра у кроликов, получавших только раствор холестерина на протяжении 20 дней.

Результаты исследования кроликов после прекращения длительного кормления их холестерином спустя 3 и 6 мес показали, что наблюдаемые в нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер изменения обратимы: при переводе кроликов на обычный рацион наблюдалась нормализация общего вида нейронов паравентрикулярного и супраоптического ядер. Клетки вновь увеличивались в размерах, хорошо окрашивалось ядрышко, нейроны находились на разных стадиях функциональной активности, что так характерно было для интактных животных. Преобладали клетки больших размеров с большим количеством нежных гранул нейросекрета и наличием вакуолей по периферии. Увеличивалось количество нейросекрета в задней доле гипофиза.

Таким образом, развитие экспериментального атеросклероза при экзогенной гиперхолестеринемии, характеризующейся быстрыми темпами атерогенеза, сопровождалось довольно характерными изменениями со стороны гипоталамуса и нейрогипофиза. На ранних сроках опытов выступали морфологические признаки, свидетельствующие об усилении секретобразования в передних ядрах гипоталамуса (гипертрофия нейронов, набухание ядра и ядрышка, сдвиг кариометрической кривой вправо, уменьшение количества зерен нейросекрета при одновременном увеличении вещества Ниссля в цитоплазме, вакуолизация цитоплазмы по периферии нейронов). На 20—30-й день опыта признаки усиления нейрогормональной функции продолжали нарастать. По мере удлинения сроков опытов наблюдалось заметное снижение активности секретирующих ядер гипоталамуса. Можно предположить, что повышение функциональной активности передних ядер гипоталамуса в ранние сроки опыта, по-видимому, является «мерой» против болезни. Длительное напряжение гипоталамических центров в ранние сроки, сопровождающееся увеличением функциональной активности надпочечников, сменяется затем снижением их активности. В этот период и возникают расстройства липидного обмена, обусловленные не столько прямой ролью холестерина, поступающего в организм кролика извне, сколько расстройством баланса в обмене веществ, что может быть связано с недостаточностью гипоталамической регуляции.

АДЕНОГИПОФИЗ

Рассмотрение роли железистой части гипофиза при атеросклерозе отдельно в известной мере искусственно. У 4 из 6 гормонов, секретируемых передней долей гипофиза (адренокортикотропного — АКТГ, фолликулинстимулирующего — ФСГ, или сперматогенезстимулирующего — ССГ, лютеинизирующего — ЛГ, или стимулирующего интерстициальные клетки — ИКСГ, и тиреотропного — ТТГ), точкой приложения являются периферические эндокринные железы. Специфические эффекты лакто-тропного (ЛТГ) гормона, хотя и не ограничиваются стимуляцией молокообразования, также реализуются преимущественно через изменения специализированных железистых элементов на периферии. Даже гормон «общего действия» — соматотропный (СТГ) — оказывает влияние на структуру и функцию инсулярного аппарата поджелудочной железы.

Особое положение аденогипофиза в системе эндокринных желез обусловило то, что о его состоянии при атеросклерозе чаще судят по сдвигам в железах, которые находятся под контролем тропных гормонов. Мы попытались дать сводную гистофизиологическую характеристику тем изменениям, которые происходят у человека в аденогипофизе в условиях латентно текущего и манифестирующего атеросклероза, осложненного острой коронарной недостаточностью, сравнив ее с теми перестройками, которые наблюдаются в аденогипофизе при экспериментальном атеросклерозе. Все обнаруженные изменения в аденогипофизе мы в дальнейшем сопоставляли с морфофункциональным состоянием периферических эндокринных желез.

Однако при этом выяснилась поразительная скудность сведений о функциональной морфологии аденогипофиза при атеросклерозе по сравнению с обширной информацией о состоянии периферических эндокринных желез. В то же время, поскольку аденогипофиз является тем органом, в котором осуществляется переключение импульсов, посылаемых гипоталамусом на гормональные звенья эфферентных цепей, переносящие их к периферическим эндокринным железам, участие гипофиза в патогенезе атеросклероза представляет особый интерес.

Имеется достаточное количество фактов, полученных экспериментальным путем, свидетельствующих о том, что гормоны гипофиза оказывают определенное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Отмечают значительную роль гормонов гипофиза в регуляции жира-липоидного обмена. И у животных, и у человека выделен особый гормональный фактор — липомобилизирующий (ЛМФГ), который может быть продуктом синтеза или распада гормонов гипофиза. Б. М. Липовецкий и соавт. (1965) ранее полагали, что каждый из гормонов адено-

гипофиза, возможно, обладает определенной специфичностью в процессе метаболизма липидов: одни обладают большим сродством к адипозной ткани, другие регулируют липолиз сосудистой стенки и т. д. При исследовании больных наиболее низкая активность липомобилизующего фактора наблюдается при начинающемся атеросклерозе и при его тяжелой прогрессирующей форме; при умеренном атеросклерозе активность ЛМФГ более высокая. Точкой приложения ЛМФГ служит, по-видимому, система липолитических ферментов, участвующая в мобилизации депонированных жиров путем их расщепления на неэстерифицированные жирные кислоты. Активность же липолитических ферментов, как известно, имеет большое значение в патогенезе атеросклероза.

Основным началом гипофиза в жировом обмене является соматотропный гормон, эффект которого заметен лишь при определенном уровне секреции аденокортикотропного гормона. Последний, с одной стороны, повышая количество гликогена в печени, тормозит мобилизацию жира из депо и угнетает через глюкокортикоиды действие соматотропного гормона; с другой — АКТГ непосредственно сам стимулирует липолиз и активность жировой ткани.

Существует мнение о двояком влиянии АКТГ на уровень холестерина крови: снижающем действии при высокой холестеринемии и повышающем — при низкой.

Морфологические сведения, касающиеся изменений аденогипофиза при атеросклерозе, единичны. Некоторые авторы ранее отмечали уменьшение массы аденогипофиза, особенно у лиц старше 60 лет, преобладание эозинофилов, диффузный и очаговый склероз обеих долей, иногда скопление коллоида. За последние два десятилетия в аденогипофизе при атеросклерозе описывались только участки ослабления функции железы в связи со склеротическими, атрофическими и дистрофическими изменениями. Однако наличие полисахаридов и нуклеопротеидов, вакуолизация коллоида средней доли свидетельствовали о морфологической активности гипофиза. Помимо «мелкоколлоидной дистрофии», отмечались гипертрофия и гиперплазия β - и D-базофилов, вакуолизация цитоплазмы базофилов, дегрануляция и вакуолизация цитоплазмы эозинофилов, развитие некрозов, кровоизлияний, склероза. Высказывалось предположение, что гипертрофия и гиперплазия базофилов аденогипофиза свидетельствуют о продукции АКТГ. Описывались также плазматическое пропитывание стенки сосудов гипофиза при атеросклерозе, ретикулярный склероз по периферии, вакуолярная дистрофия базофильных и эозинофильных клеток, микроколлоидная дистрофия, что позволило сделать предположение о снижении функционально-активного состояния гипофиза при атеросклерозе.

Учитывая бедность сведений о функциональной морфологии аденогипофиза при атеросклерозе, нами совместно с Н. М. Маннзер было проведено специальное исследование с четким разграничением процессов, связанных с возрастом, от изменений, наблюдавшихся при атеросклерозе и его осложнениях. Широко использовались морфометрические методы, позволившие более достоверно судить о функциональной напряженности аденогипофиза на светооптическом уровне. Для получения представления об изменениях в аденогипофизе при латентном атеросклерозе изучались аденогипофизы лиц в возрасте от 30 до 89 лет, погибших насильственной смертью, у которых не было зарегистрировано никаких прижизненных заболеваний, кроме латентно (часто скрыто) протекавшего атеросклероза той или иной степени выраженности, которая обнаруживалась при аутопсии. Исследовались также аденогипофизы мужчин и женщин, страдающих манифестирующим атеросклерозом, диагностированным в клинике, с преимущественной локализацией процесса в венечных артериях сердца, и умерших от острой сердечной недостаточности, развившейся в результате инфаркта или без видимого инфаркта миокарда.

При исследовании лиц, погибших насильственной смертью при наличии латентного атеросклероза, обнаружено, что тяжесть атеросклеротического поражения магистральных сосудов с возрастом увеличивалась. У женщин до 40 лет атеросклероза не наблюдалось. У мужчин отмечался преимущественно сорбционный вариант морфогенеза атеросклероза. В возрасте от 40 до 59 лет у мужчин и женщин встречался сорбционный, фибропластический и деструктивный варианты, причем у мужчин атеросклероз был выражен резче, чем у женщин. После 60 лет преобладал деструктивный тип поражения. У женщин атеросклеротическое поражение коронарных артерий и артерий оснований головного мозга наблюдалось преимущественно после 60 лет, при этом атеросклероз у них был выражен резче, чем у мужчин.

Масса гипофизов мужчин и женщин, страдавших латентным атеросклерозом, и гипофизов практически здоровых людей соответствующих возрастных групп была одинаковой. Разница в массе между возрастными группами также отсутствовала. Масса гипофиза женщин 40—59 лет была достоверно выше массы гипофизов мужчин того же возраста.

Гистологическое исследование показало, что изменения стромы аденогипофиза при латентном атеросклерозе сходны с изменениями стромы в процессе старения, хотя разрастание соединительной ткани можно наблюдать уже после 40 лет. У лиц старше 50 лет встречались разрывы ретикулиновых волокон. По мере усиления атеросклероза число базофильных аденоцитов увеличивалось. Зональное расположение клеток нару-

шалось из-за появления базофильных форм в задних отделах аденогипофиза и формирования ячеек смешанного состава (рис. 28). Вростание базофильных клеток в нейрогипофиз наблюдалось в гипофизах мужчин 30—49, 60 лет и старше (рис. 29).

С возрастом выявлялось увеличение РНК в цитоплазме хромофильных клеток. Количество РНК в аденогипофизах мужчин и женщин среднего и пожилого возраста было большим, чем в аденогипофизах здоровых людей.

Морфометрия показала наиболее достоверные изменения. Ацидофильные и базофильные клетки в аденогипофизе мужчин резко гипертрофировались. Отмечалось увеличение размеров цитоплазмы и клеточных ядер, особенно у мужчин 30—39 лет. Возрастная зависимость количественных показателей, характеризующих размеры клеток, сохранялась. Размер ядер и величина ядерно-цитоплазматического соотношения с возрастом изменялись мало. Гипертрофия клеток сопровождалась вакуолизацией цитоплазмы (рис. 30).

У мужчин и женщин 60 лет и старше размеры клеток были такими же, как у здоровых людей: по-видимому, у пожилых людей возрастной фактор играл большую роль, чем атеросклероз.

При морфометрии аденогипофиза женщин получены несколько иные данные. Так, размеры ацидофильных клеток у женщин при латентном атеросклерозе были больше, чем у здоровых женщин, а размеры базофильных клеток — меньше. Размеры цитоплазмы ацидофильных и δ -базофильных клеток были меньше, чем у здоровых женщин. Зависимость показателей от возраста сохранялась. Размеры ядер также были меньше у женщин в возрасте до 59 лет. У пожилых женщин размер ядер β -базофильных аденоцитов был одинаковым. Величина ядерно-цитоплазматического соотношения была меньше. С возрастом она увеличивалась и только в крупных β -базофильных аденоцитах снижалась. Размеры ацидофильных и δ -базофильных клеток у мужчин и женщин во все возрастные периоды были одинаковыми. Мелкие δ -базофильные аденоциты не отличались по размерам в возрасте 50 лет и старше. Крупные β -базофильные аденоциты имели большие размеры у женщин 40—49 лет, 60 лет и старше, у женщин 50—59 лет — меньшие.

Таким образом, имелись различия в морфофункциональном состоянии аденогипофизов мужчин и женщин при латентном атеросклерозе.

Резкая гипертрофия клеток, умеренное содержание РНК в аденогипофизах молодых людей могли быть связаны с нарушением гомеостатического равновесия при возникновении атеросклероза. В более старшем возрасте увеличенное содержание

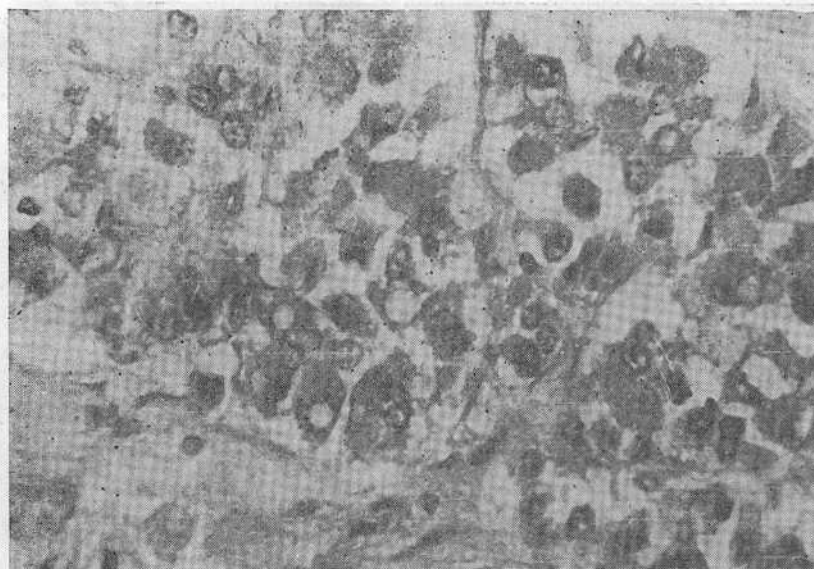


Рис. 28. Аденогипофиз мужчины 68 лет с выраженным атеросклерозом. Смерть от острой коронарной недостаточности. Гиперплазия и гипертрофия базофильных клеток. ШИК-реакция, $\times 200$.

Рис. 29. Аденогипофиз мужчины 65 лет (практически здоров). Смерть от травмы. Базофильные клетки образуют солидные гнезда, $\times 112$.

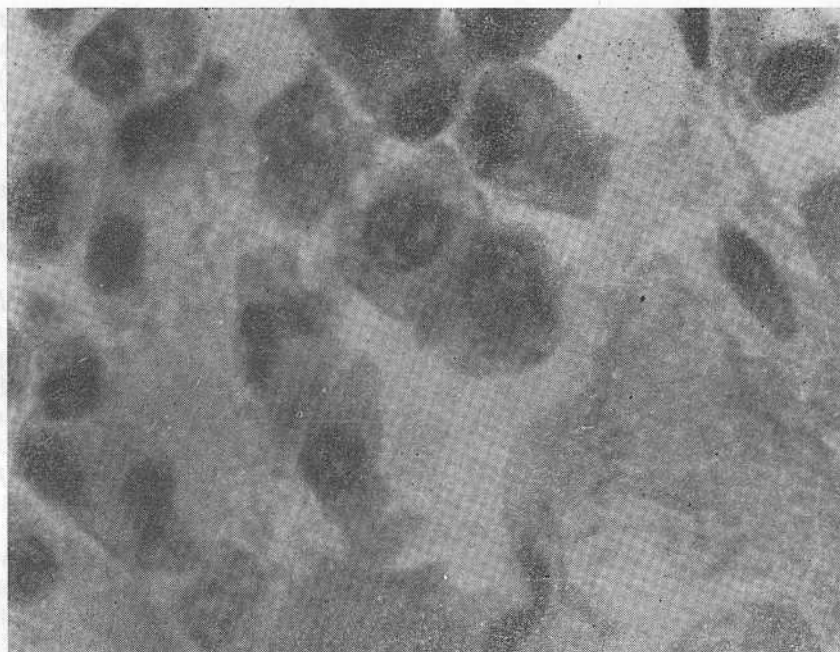


Рис. 30. Аденогипофиз женщины 50 лет со слабо выраженным атеросклерозом.
Мелкие вакуоли в цитоплазме базофильных и эозинофильных (хромофобных) клеток. Окраска по Гейденгайну, $\times 630$.

РНК свидетельствовало о повышении функциональной активности аденогипофиза и об усилении синтеза аденогипофизарных гормонов.

Гипертрофия δ -базофильных аденоцитов в аденогипофизе у мужчин особенно быстро нарастала в возрасте 30—49 лет. Именно в этот период, как показали наши исследования с А. А. Топчан, в яичке при атеросклерозе I—II стадии резко увеличивалось общее число гормонпродуцирующих клеток.

Большое число ацидофильных аденоцитов гипофиза женщин пожилого возраста может быть связано с изменением эндокринного профиля в период менопаузы с важной липомобилизующей ролью соматотропного гормона, проявляющего себя, когда эстрогены перестают оказывать защитное действие.

Для более полного представления о морфологии аденогипофиза при атеросклерозе у человека изучались также аденогипофизы лиц, страдающих клинически манифестирующим атеросклерозом с преимущественной локализацией процесса в венечных артериях сердца.

У больных, умерших от осложнений атеросклероза, в большинстве случаев имела место IV стадия атеросклеротического процесса в аорте различной степени выраженности. В отличие от людей, страдавших латентным атеросклерозом, поражение коронарных артерий и артерий основания головного мозга встречалось гораздо чаще.

Масса гипофиза мужчин во всех возрастных группах была одинаковой и не отличалась от массы гипофиза практически здоровых мужчин и мужчин, страдавших латентным атеросклерозом. Масса гипофиза женщин также не изменялась с возрастом. Только масса гипофиза женщин 60 лет и старше была достоверно больше, чем у женщин при латентном атеросклерозе. В этой же возрастной группе масса гипофиза женщин была достоверно выше, чем у мужчин.

Как и при латентном атеросклерозе, в аденогипофизе мужчин и женщин наблюдался умеренно выраженный склероз стромы железы.

В отличие от группы практически здоровых людей и группы лиц, страдавших латентным атеросклерозом, имела место выраженная перестройка аденогипофиза как у мужчин, так и у женщин во всех возрастных группах. Если у здоровых людей и у людей с латентным атеросклерозом встречались единичные мелкие псевдофолликулы, то в рассматриваемой группе количество и размеры псевдофолликулов заметно увеличивались (рис. 31). Гипертрофия ацидофильных аденоцитов, гиперплазия и гипертрофия базофильных аденоцитов сопровождалась выраженной вакуолизацией клеток (рис. 32).

Количество коллоида в аденогипофизе, степень дегрануляции клеток зависели от длительности заболевания, которое привело больного к смерти. Так, в случаях скорострительной смерти от острой коронарной недостаточности ШИК-реакция почти или вовсе отсутствовала — аденогипофиз представлялся лишенным гликопротеидов как в псевдофолликулах, так и в цитоплазме базофильных клеток. Если смерти больного предшествовал длительный болевой приступ, то в аденогипофизе наблюдался коллоидный отек стромы; цитоплазма большей части базофильных аденоцитов была заполнена гликопротеидными гранулами; в псевдофолликулах находилось большое количество коллоида. Капли и глыбки коллоида встречались также в цитоплазме базофильных клеток. Клетки, образующие псевдофолликулы, были частично или полностью дегранулированы. Отмеченные изменения явились выражением резкого напряжения функции аденогипофиза в ответ на острую коронарную недостаточность, рассматриваемую как вариант стрессорной ситуации в организме. В надпочечниках в аналогичных условиях развивались деструктивные изменения, которые свидетельствовали о напряжении функции коры надпочечных желез при

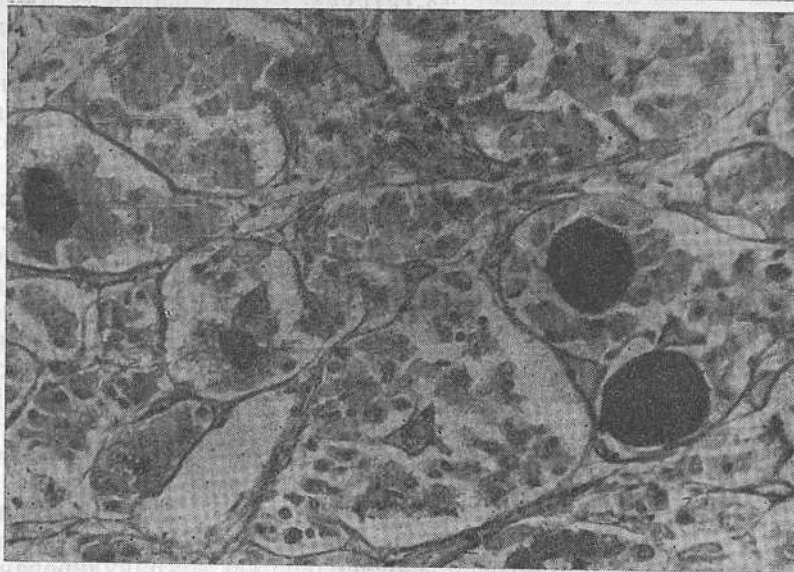
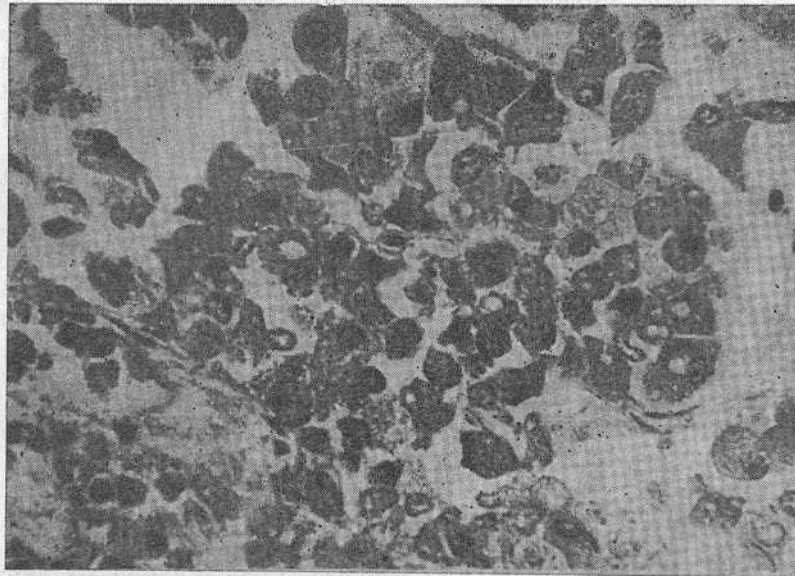


Рис. 31. Аденогипофиз женщины 66 лет с выраженным атеросклерозом. Смерть от острой коронарной недостаточности. Вакуолизация цитоплазмы гипертрофированных эозинофильных и базофильных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$.

инфаркте миокарда, в то время как при скоропостижной смерти без инфаркта миокарда обнаруживалось инфильтративное ожирение коры надпочечников, свидетельствовавшее о понижении ее функции. Острое повышение функциональной активности щитовидной железы наблюдалось у больных, умерших от инфаркта миокарда, протекавшего с типичным болевым синдромом.

Таким образом, хотя изменения морфофункционального состояния исследуемых желез в этой группе выступали весьма отчетливо как у мужчин, так и у женщин, они не зависели ни от возраста, ни от выраженности атеросклероза, а определялись механизмом смерти. Острое же расстройство коронарного кровообращения с выраженным болевым синдромом представляет собой один из вариантов стрессорной ситуации в организме, при возникновении которой развивается типичный адаптационный синдром, в котором участвуют как периферические эндокринные железы, так и аденогипофиз.

Интересные данные об изменении в аденогипофизе при атеросклерозе были получены в исследованиях Н.Г.Александрова (1970), изучавшего наличие коррелятивных связей между морфофункциональным состоянием эндокринных желез при гипо- и гипертиреозе, обусловленных наличием эндемического зоба, и атеросклеротическим процессом.

Была показана не только взаимосвязь функциональной морфологии аденогипофиза и атеросклеротического процесса, но и отчетливо продемонстрирована зависимость возникающих при атеросклерозе изменений в аденогипофизе от уровня гормональной активности щитовидной железы, в значительной степени определяющей атерогенез.

Подводя итог исследованиям аденогипофиза при атеросклерозе у человека, можно прийти к заключению, что в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения изменяется соотношение базофильных и ацидофильных аденоцитов; между массой базофильных клеток в аденогипофизе и атеросклеротическими поражениями имеется прямая коррелятивная связь. Между массой ацидофильных клеток и площадью атеросклеротических поражений, наоборот, определяется обратная зависимость. При атеросклеротических поражениях аорты и артерий слабой степени выраженности (начальных стадиях атеросклероза, в том числе и при сдерживании атерогенеза при повышении функции щитовидной железы) наблюдается усиление соматотропной активности гипофиза, о чем свидетельствует

Рис. 32. Аденогипофиз мужчины 68 лет.

Смерть от острой коронарной недостаточности. Псевдофолликулярные структуры, представленные крупными каплями коллоида, окруженные дегранулированными клетками. ШИК-реакция, $\times 140$.

увеличение количества ацидофильных клеток. Соматотропный гормон, как известно, дает мощный липомобилизующий эффект и усиливает действие тканевых липаз, в том числе и в сосудистой стенке.

Чем выраженной атеросклеротические проявления (в том числе усиленные при наличии гипотиреоза), тем значительней увеличение массы базофильных и снижение массы ацидофильных клеток в аденогипофизе. Следовательно, наряду с уменьшением уровня тиреоидных гормонов, отмечается снижение липомобилизующей активности аденогипофиза, связанное с уменьшением числа ацидофильных аденоцитов, что может служить одним из патогенетических звеньев, обуславливающих тяжелое течение атеросклеротического процесса. Усиление функциональной активности базофильных клеток аденогипофиза, особенно β -базофильных клеток, можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную, с одной стороны, на стимуляцию щитовидной железы в связи с развивающейся гипофункцией ее при выраженных формах атеросклероза, а с другой — влияющую на атеросклеротический процесс, поскольку ТТГ оказывает также внетиреоидное действие и понижает количество атерогенных фракций липопротеидов.

Модель экспериментального атеросклероза часто используется морфологами для изучения сдвигов в эндокринной системе. В исследованиях 60-х и 70-х годов было показано, что у кроликов, получавших холестерин в течение 10—120 дней, через 2 мес нарушается корреляция функции гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы и надпочечников. Но были авторы, которые не отмечали изменений со стороны базофильных аденоцитов даже при ведении эксперимента в течение 4 мес. Полагают, что ответственность за нагрузку холестерином несут ацидофильные аденоциты. Размеры их увеличивались, цитоплазма некоторых клеток была заполнена большим количеством плотно прилежащих друг к другу и интенсивно окрашенных секреторных гранул. Другие ацидофильные аденоциты были частично или полностью дегранулированы. Ацидофильные клетки со светлыми пузырьковидными ядрами встречались гораздо чаще при экспериментальной гиперхолестеринемии, чем у контрольных животных. Было высказано предположение, что двойственная реакция ацидофильных аденоцитов обусловлена тем, что у кролика имеются две разновидности секреторных элементов. В то же время сопоставление изменений в аденогипофизе и состояния нейросекреторной системы свидетельствовало об отсутствии влияния экспериментальной гиперхолестеринемии на аденогипофиз. Встречались и противоположные мнения, например, что морфофункциональное состояние аденогипофиза при экспериментальной гиперхолестеринемии нарушается: понижается функция клеток, вырабатывающих тиреотропный гормон, и

повышается функциональная активность ацидофильных клеточных элементов, вырабатывающих, как предполагают, гормон роста. Были сообщения и о том, что в аденогипофизе при экспериментальном холестериновом атеросклерозе наблюдаются нерезко выраженные дистрофические изменения, снижается содержание РНК в клетках. Подобные изменения трактовались (весьма смело) как снижение функции аденогипофиза.

Таким образом, очевидно отсутствие достоверных сведений о морфофункциональных изменениях в аденогипофизе при экспериментальном холестериновом атеросклерозе. Для выяснения этого вопроса нашей сотрудницей Н. М. Манисер были поставлены опыты с воспроизведением экспериментальной холестериновой модели атеросклероза на кроликах. У всех кроликов концентрация холестерина и фосфолипидов крови возрастала на протяжении 4 мес опыта, после чего снижалась, оставаясь, однако, на более высоком уровне, чем у контрольных животных. Индекс фосфолипиды/холестерин был одинаковым у самцов и самок. Величина его снизилась в 2 раза в начале опыта, в последующие дни продолжала снижаться менее резко (2,0—1,0—0,6). В конце 2-го месяца наблюдалось постепенное нарастание атеросклеротического поражения аорты. Макроскопическое исследование не выявило особенностей, связанных с длительностью опыта. Относительная масса гипофизов самцов и самок была одинаковой в разные сроки опыта.

Гистологическое исследование выявило выраженную гиперплазию карминофильных форм ацидофильных аденоцитов с интенсивно окрашивающейся зернистостью в цитоплазме в начале опыта. В последующем преобладали оранжевые формы ацидофилов. Размеры ацидофильных клеток не изменялись в течение опыта как у самцов, так и у самок. Число базофильных клеток нарастало к концу опыта. Отмечалась гипертрофия δ -базофильных клеток в конце 4-го месяца опыта, сочетающаяся с вакуолизацией их цитоплазмы и повышением содержания РНК. К концу опыта размеры клеток уменьшались. Закономерностей в изменении других морфометрических показателей не наблюдалось. Этим изменениям гонадотропных клеток соответствовало постепенное снижение функциональной активности инкреторной части семенников. Тенденция к гипертрофии β -базофильных аденоцитов, увеличение размеров их ядер в конце 2-го месяца опытов совпадали с повышением функциональной активности щитовидной железы. К концу опыта β -базофильные клетки уменьшались в размерах, а функциональная активность щитовидной железы также снижалась; β -базофильные клетки в аденогипофизе самок, в отличие от самцов, уменьшались в размерах в начале опыта и увеличивались в конце.

Проведенная работа показала, что наиболее целесообразным при исследовании аденогипофиза в условиях экспериментальной

гиперхолестеринемии является сочетание гистологического, гистохимического и морфометрического методов исследования, а также использование биохимических данных и сопоставление результатов, полученных при исследовании разных эндокринных желез. Доказательством последнего являются наблюдения длительного введения кроликам холестерина с добавлением ежедневно 0,3 г 6-метилтиоурацила, обусловившего функциональную недостаточность щитовидной железы. При этом в аденогипофизе у кроликов возникали процессы, свидетельствующие об изменении его гормональной активности по сравнению с животными, получавшими только один холестерин. Большинство базофильных клеток было гипертрофировано, имело вакуолизированную цитоплазму, пикнотичные и гиперхромные ядра. Тиреотрофы достигали больших размеров и содержали пикнотичные ядра или были превращены в так называемые «клетки тиреоидэктомии». Количество ацидофильных клеток резко сокращалось. Базофильные клетки содержали малое количество гликопротеидов. Характерно, что атеросклеротические поражения в сосудах были выражены гораздо резче, чем у кроликов, получавших только один холестерин. В противоположность наблюдаемым изменениям при даче кроликам холестерина вместе с 6-метилтиоурацилом у животных, получавших вместе с холестерином по 0,1 г ежедневно тиреоидина в продолжение 120 дней, в аденогипофизе большинство базофильных клеток было гипертрофировано и имело вакуолизированную цитоплазму. Со стороны же ацидофильных клеток каких-либо изменений не наблюдалось. Базофильные клетки содержали малое количество гликопротеидов. В аорте кроликов, получавших холестерин в сочетании с тиреоидином, поражение интимы аорты атеросклеротическим процессом было выражено значительно слабее, чем у животных, получавших только один холестерин. Приведенные экспериментальные данные в значительной степени перекликаются с приведенными выше наблюдениями Н. Г. Александрова об изменении функциональной морфологии аденогипофиза при атеросклерозе человека в условиях пониженной и повышенной функциональной активности щитовидной железы. Варьируя различные экспериментальные воздействия, можно было не только повлиять на выраженность и распространенность холестеринового атеросклероза у кроликов, но и выявить взаимозависимость отдельных звеньев эндокринной системы, в частности щитовидной железы и гипофиза, в развитии атеросклеротического процесса в эксперименте. Выявленные при этом закономерности в значительной степени совпадают с данными о развитии атеросклероза у человека.

С этой точки зрения интересна закономерность, существующая между уровнем тиреотропного гормона и давностью заболевания. Указывают, что наиболее часто высокое содержание

гормона встречается в начальных формах клинического проявления атеросклероза и прогрессирующем его течении. У больных с повышенным содержанием тиреотропина в крови отмечается высокая гиперхолестеринемия. Низкое содержание тиреотропина в крови наблюдается при длительном анамнезе заболевания у лиц более пожилого возраста. Интересна также определенная корреляция между давностью заболевания, тяжестью клинических проявлений атеросклероза и степенью липомобилизующего фактора гипофиза. Чем больше давность заболевания и тяжелее клиническое течение, тем ниже была активность липомобилизующего фактора. Характерно, что изучение липомобилизующего фактора гипофиза в крови у «холестериновых кроликов» показало подобную же закономерность изменений в зависимости от сроков эксперимента. Ранние сроки опытов характеризовались повышением содержания этого фактора в крови с последующим снижением его активности по мере прогрессирования гиперхолестеринемии и липоидоза аорты. Низкая липомобилизующая активность крови оставалась длительное время после прекращения кормления холестерином, и лишь через год намечалась тенденция к повышению ее. Наблюдаемые фазовые изменения в динамике липомобилизующего фактора в определенной мере коррелировали с изменениями в нейросекреторных ядрах супраоптического и паравентрикулярного ядер переднего гипоталамуса и морфогистохимическими изменениями в надпочечниках.

Особый интерес представляют исследования аденогипофиза на экспериментальной модели тяжелого диффузного атеросклероза, полученного в результате действия пониженного барометрического давления в сочетании с введением холестерина. В этих опытах, проведенных А. П. Авцыным и Г. А. Вадачкория (1965), наблюдалось значительное нарастание как базофильных, так и ацидофильных клеток, что, конечно, было связано с сочетанным действием гипоксии и холестеринемии, которые выступали вместе в роли сильного совокупного атерогенного фактора.

Выявленные в результате изучения атеросклероза у человека и в эксперименте гистофизиологические изменения в аденогипофизе свидетельствуют об участии его в атерогенезе. Гормоны гипофиза, принимающие участие в регуляции жирового обмена, видимо, не остаются безучастными в становлении атеросклероза и его прогрессирующем развитии как и контролируемые аденогипофизом периферические эндокринные железы, перестраивающие свою деятельность в порядке адаптации в процессе атерогенеза. Можно предположить, что в установлении нового своеобразного эндокринного статуса при развивающемся атеросклерозе аденогипофизу принадлежит наряду с гипоталамусом существенная роль. Вероятно, наблюдаемое повышение тирео-

тропина в крови на ранних сроках заболевания является компенсаторной реакцией организма, направленной на выравнивание нарушенного обмена. Снижение активности липомобилизующего фактора и тиреотропина на поздних стадиях атеросклероза свидетельствует об истощении этой регулирующей системы, что усугубляет нарушение обмена, способствует повреждению сосудистой стенки путем воздействия на систему липолитических ферментов последней и создает почву для атеросклеротического поражения сосудов. Отсутствие обратной связи между содержанием тиреотропного гормона на периферии и функциональной активностью щитовидной железы позволяет предполагать заинтересованность гипоталамических центров, принимающих участие в регуляции гормонопоезда в аденогипофизе.

ЭПИФИЗ

До последнего времени объем знаний о функции эпифиза был весьма скромным, и поэтому постановка вопроса об его участии в развитии атеросклероза и его осложнений не имеет должного логического обоснования. Новейшие данные об эпифизе позволяют расширить границы его влияния на патологические процессы в организме, в том числе предположительно и на развитие атеросклероза и его осложнений. В исследованиях Е. И. Чазова и соавт. (1976) показано ингибиторное действие со стороны эпифиза практически на все ядра гипоталамуса. Правда, имеются работы, в которых описывается усиление активности гипоталамо-гипофизарной системы, а также аденогипофиза под влиянием активных веществ эпифиза [Хавинсон В. Х. и др., 1977]. В то же время под влиянием полипептидов, выделенных из эпифиза (эпиталамина), наблюдается, как показали наши сотрудники, нормализация повышенной гонадотропной активности аденогипофиза у старых крыс с постоянным эструсом [Гаджиева Т. С., Блинова Т. С., 1979]. Многочисленные данные об антагонистических взаимоотношениях эпифиза и гипофиза позволили утверждать, что «эпифиз — это тесные ботинки гипофиза». Е. И. Чазов и В. А. Исаченко (1974) говорят, что эпифиз выступает в роли тонического ингибитора двух образований — гипоталамуса и аденогипофиза.

Небольшая сводка работ, посвященная роли эпифиза в генезе сердечно-сосудистых заболеваний, приводится в монографии В. И. Грищенко (1979). Однако еще раньше было установлено наличие пептидного фактора эпифиза, влияющего на обмен холестерина. Имеются данные о снижении уровня холестерина под влиянием экстракта эпифиза у животных с развившимся экспериментальным атеросклерозом. При одновременном введении подопытным животным холестерина и экстрактов эпифиза уровень холестерина в крови через 2 мес эксперимента

был наполовину меньше, чем при кормлении животных одним холестерином. Гипохолестеролемическое действие экстрактов эпифиза обусловлено существованием антагонизма между эпифизом и стероидпродуцирующими тканями. Не исключается, конечно, возможность участия эпифиза в патогенезе атеросклероза путем опосредованных через гипоталамус влияний. Не случайно поэтому, рассматривая роль гипоталамических и гормональных нарушений в патогенезе атеросклероза, исследователи отводили пусковую роль не только повышению резистентности гипоталамических центров, но и тормозящим влияниям. После работ В. М. Дильмана (1983, 1987), экспериментально подтвердившего факт повышения чувствительности гипоталамуса к ингибирующему действию некоторых гормонов после введения экстракта эпифиза, предположение о патогенетическом значении эпифиза в развитии атеросклероза получило определенное подтверждение.

Сопоставляя изменения в эпифизе со степенью атеросклеротического процесса в аорте, предыдущие авторы отметили, что в начальный период развития атеросклероза в эпифизе наблюдаются признаки усиленной секреторной деятельности пинеальной паренхимы, выражающиеся в комплексе структурных и гистохимических изменений: наличии множественных вакуолей в цитоплазме пинеалоцитов, усиленном образовании «ядерных шаров» в их ядрах, в большом количестве коллоида, в основном гомориположительного, в цитоплазме пинеалоцитов и в синусоидах. Отмечались также повышение содержания РНК и ДНК и высокая активность щелочной фосфатазы в паренхиматозных клетках. В период становления атеросклероза в эпифизе описывались морфологические признаки понижения секреторной деятельности: уменьшалось образование «ядерных шаров»; гомориположительный коллоид встречался в виде мелких глыбок в незначительном количестве, а коллоид, не воспринимающий окраску паральдегид-фуксином, не встречался совсем. Содержание нуклеиновых кислот и активность щелочной фосфатазы в пинеалоцитах понижались. Отмечалось образование псевдожелезистых структур, напоминающих фолликулы. При тяжелых формах атеросклероза в паренхиме эпифиза развивался выраженный глиозно-соединительнотканый склероз с выявлением его в большинстве долек в виде полей, тяжелей или даже замещения отдельных долек. Отмечались участки безъядерных зон и выраженные протоплазматические ленты вдоль трабекул. Наблюдалось массивное отложение конкрементов и разрастание капиллярной сети. Таким образом, подчеркивалась определенная зависимость морфологических изменений в эпифизе от стадии развития атеросклероза и от возраста.

К другому выводу пришла наша сотрудница Э. К. Бойко. Исследовав 50 эпифизов при наличии выраженного атероскле-

роза с преимущественным поражением аорты и венечных артерий сердца и 42 эпифиза от практически здоровых лиц, погибших насильственной смертью, она пришла к выводу, что эпифиз как практически здоровых лиц, так и больных атеросклерозом имеет однотипное строение в соответствующих возрастных группах. В зависимости от соотношения стромы и паренхимы органа на изученном ею материале было выявлено три типа строения эпифиза: альвеолярный, трабекулярный и смешанный, причем каждый из них встречался с одинаковой частотой и у здоровых и у больных в аналогичных возрастных группах.

Изучение паренхимы и стромы эпифиза при атеросклерозе и у практически здоровых людей различного возраста показало, что детали строения названных элементов во многом сходны в обеих указанных группах и что особенности структуры эпифиза не зависят от атеросклеротического процесса, а находятся в прямой связи с возрастом. С возрастом же в шишковидной железе человека развиваются инволютивные процессы, проявляющиеся главным образом в склерозе стромы, уменьшении количества клеток паренхимы, в нарастании полиморфизма последних. Однако морфологические признаки функциональной активности некоторой части пинеальных клеток (вакуолизация цитоплазмы, наличие гомориположительных включений) сохраняются в большей части случаев до глубокой старости. Аналогичные участки функциональной активности на общем фоне угасания эпифиза у лиц пожилого возраста определяются и при атеросклерозе.

У здоровых и у больных атеросклерозом определялось наличие «мозгового песка» в веществе шишковидной железы, причем образование и отложение его в наблюдениях с атеросклерозом было совершенно аналогично динамике этого процесса у практически здоровых людей соответствующих возрастных групп. В частности, к 60-летнему возрасту у тех и других отмечалось некоторое увеличение содержания «мозгового песка» в эпифизе, а в более пожилом возрасте (61—92 года), наоборот, количество его уменьшалось. Наряду с этим статистическая обработка материалов показала, что в эпифизах тех случаев, где атеросклеротические изменения аорты были наиболее тяжелыми, «мозгового песка» содержалось значительно меньше, чем в наблюдениях с умеренно выраженным атеросклерозом.

Таким образом, полученные данные опровергают существующее мнение о том, что количество «мозгового песка» в эпифизе зависит от прогрессирования атеросклероза. Правильнее считать, что колебание содержания «мозгового песка» в шишковидной железе определяется физиологическими сдвигами, возникающими в организме человека в течение жизни.

Если на светооптическом уровне нельзя было достоверно связать структурные изменения в эпифизе с прогрессированием

атеросклероза, то в биохимических исследованиях А. С. Федорович (1982) показано, что экскреция мелатонина у больных атеросклерозом зависит прежде всего от его стадии и характеризуется повышенным уровнем у больных с церебральным атеросклерозом.

Интересные данные получены при изучении гистофизиологических особенностей эпифиза при осложнениях атеросклеротического процесса в виде ишемической болезни сердца и нарушениях мозгового кровообращения. Так, на основании морфологического исследования эпифиза лиц, погибших в связи с инфарктом миокарда, констатировалась гиперфункция этого органа с включением механизмов «аварийной» голокриновой секреции. С. А. Сендецкая (1978), изучая экскрецию гормона эпифиза мелатонина, установила тенденцию к постепенному ее нарастанию при благоприятном течении постинфарктного периода и минимальный уровень мелатонина при тяжелых формах заболевания с развитием кардиогенного шока. В исследовании В. Д. Слепушкина и В. Г. Пашинского (1982) отмечено значительное повышение смертности при экспериментальном инфаркте миокарда у предварительно пинеалэктомированных животных; внутримышечное же введение эпیتالамина приводило к 100 % выживаемости животных.

В. В. Задорожный (1983), разработав оригинальные морфологические критерии функциональной активности эпифиза, изучал структурные и гистохимические особенности шишковидной железы при хронической недостаточности мозгового кровообращения на почве атеросклероза, а также при кровоизлиянии и инфарктах мозга. Морфологические особенности эпифиза позволили автору дифференцированно характеризовать активность его различных секреторных механизмов. Структурные и гистохимические показатели паренхимы — плотность залегания светлых и темных пинеалоцитов, соотношение между ними, объем их ядер, наличие в ядрах псевдокариосом, структура ядерного хроматина, качественный состав тканевых белков и др. — дали возможность автору судить об активности мерокриновой секреции эпифиза. Большой информативностью обладали разработанные им многопараметровые индексы, учитывающие перечисленные признаки в их взаимосвязи. Один из индексов отражал активность единицы объема пинеальной ткани, другой — уровень мерокриновой активности эпифиза как органа. Активность голокриновой секреции эпифиза оценивалась В. В. Задорожным по количественной выраженности отражающих ее морфологических признаков. Трактовка недавних и организующих кист, а также глиозов эпифиза как различных стадий единого процесса давала возможность количественно оценивать не только интенсивность, но и динамику данного секреторного механизма.

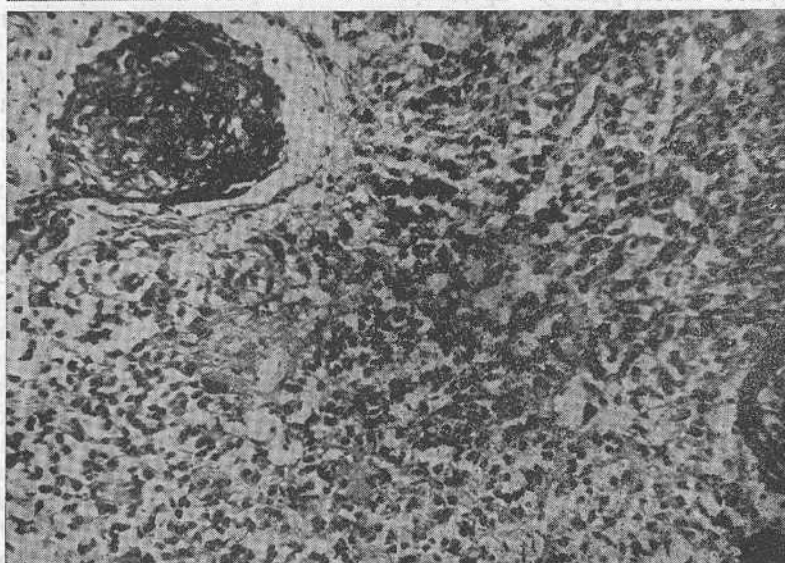
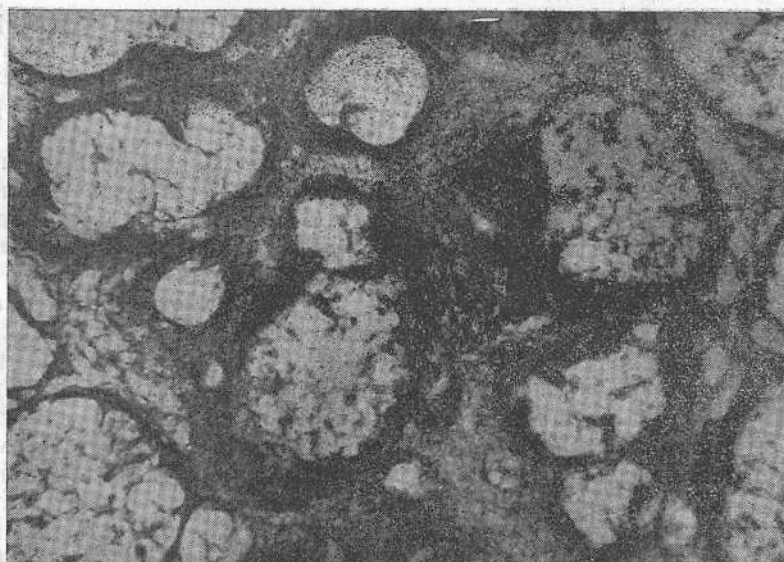


Рис. 33. Эпифиз женщины 73 лет с распространенным атеросклерозом. Междольковые перегородки значительно утолщены, рыхлой ячеистой структуры, состоят преимущественно из нежных аргирофильных волокон. Импрегнация серебром по Футу, $\times 100$ (наблюдение В. В. Задорожного).

Рис. 34. Эпифиз мужчины 54 лет с выраженным атеросклерозом. Облитерированный сосуд с периваскулярной круглоклеточной инфильтрацией в паренхиме. Окраска галлоцианином и пикрофуксином, $\times 100$ (наблюдение В. В. Задорожного).

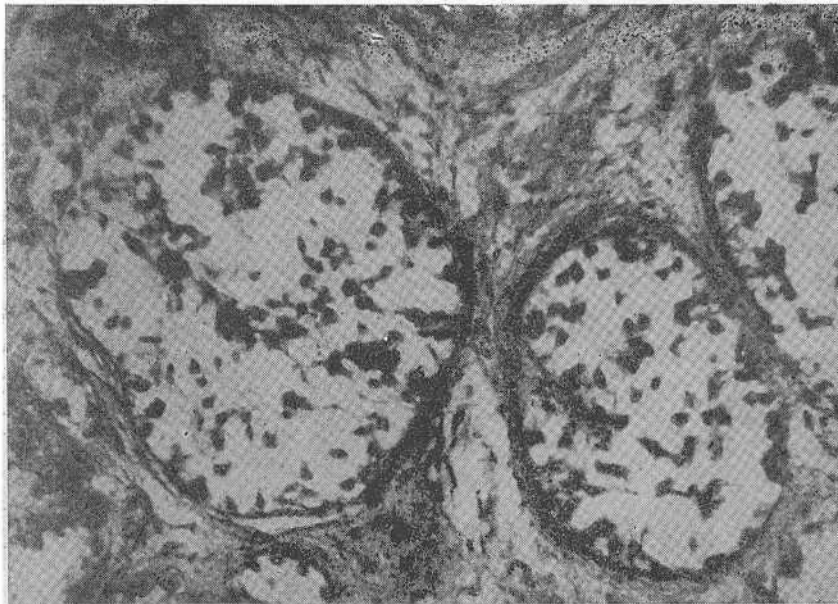
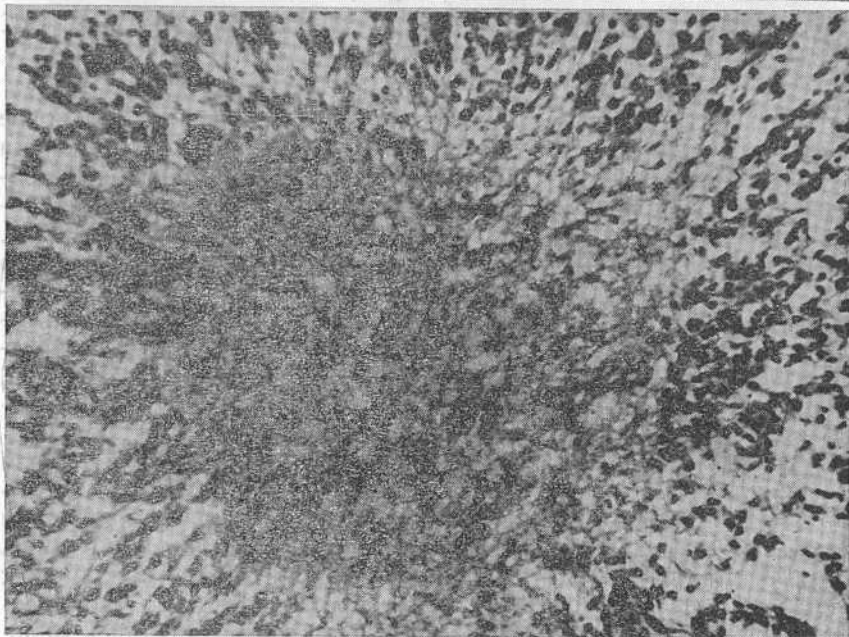
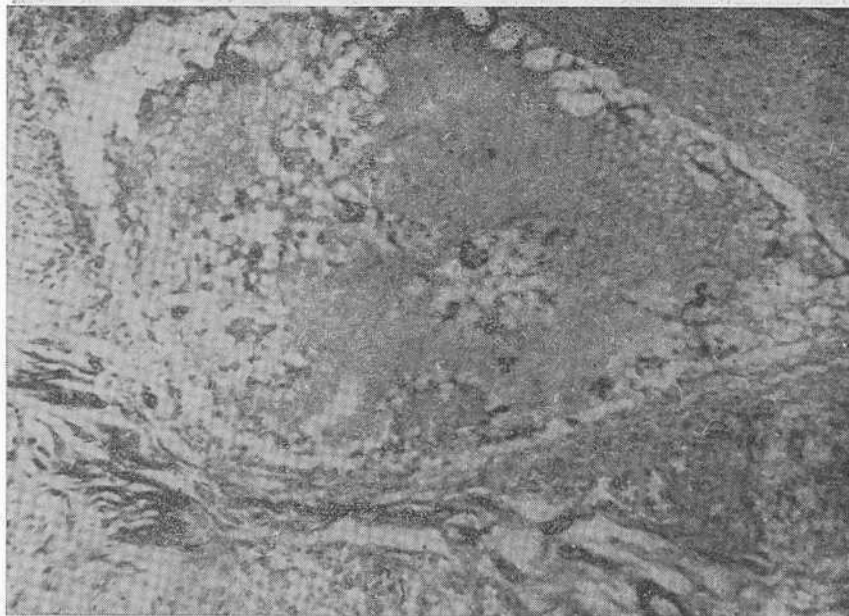


Рис. 35. Эпифиз женщины 73 лет с распространенным атеросклерозом. Краевое усиление коллагенизации междольковых перегородок (феномен их «трехслойности»). Окраска галлоцанином и пикрофуксином, $\times 300$ (наблюдение В. В. Задорожного).

Во всех изученных автором эпифизах отмечалось дольковое или трабекулярное строение; иногда в нем сочетались признаки обоих типов. При хроническом нарушении мозгового кровообращения междольковые перегородки и трабекулы были наиболее широкими, значительной была их коллагенизация (рис. 33). В сосудах отмечались явления дистонии, иногда имели место облитерация (рис. 34) или, наоборот, аневризматическое расширение. Плотность светлых пинеалоцитов была различной. Темных пинеалоцитов было немного. Обнаруживалось расположение клеток паренхимы в виде тяжей и кольцевидных структур, напоминающих фолликулы (рис. 35). Группировка и образование довольно компактных скоплений пинеалоцитов, как правило, сопровождалось возникновением у края долек и вблизи трабекул бесклеточных зон протоплазматической каймы, состоящей из отростков пинеалоцитов, через которые в краевой зоне, по существующему мнению, происходит выделение в кровь гормона. Кариограммы светлых пинеалоцитов при различных видах нарушения мозгового кровообращения имели свои особенности; вместе с тем средние объемы ядер различались мало. Это, по-видимому, обусловлено возможностью образования



СНИМКИ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ РАКА В ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

в ядрах пинеалоцитов псевдокариосом, которые представляют собой складки кариолеммы, способствующие увеличению поверхности ядерно-цитоплазматического контакта, повышению функциональной активности клетки. При разных формах нарушения мозгового кровообращения различия в выраженности псевдокариосом были значительны. Часто встречались кисты (рис. 36). Наибольшую долю площади среза свежие кисты занимали при хроническом нарушении мозгового кровообращения, так же, как и глиозы (рис. 37). Кисты и глиозы расцениваются как морфологические феномены, отражающие процесс голокриновой секреции. Более чем в половине случаев в эпифизах содержался «мозговой песок», количество которого варьировало (рис. 38, 39). Сопоставление перечисленных изменений с применением методов количественного анализа при различных формах нарушения мозгового кровообращения на фоне выраженного церебрального атеросклероза позволило констатировать различие секреторной активности эпифиза. При хронических циркуляторных нарушениях эпифиз характеризовался сравнительно высоким уровнем мерокриновой секреции и небольшим удельным весом голокринии. При кровоизлиянии в мозг для эпифиза были характерны высокий уровень мерокриновой секреции и малая активность голокринии. При инфарктах мозга отмечены наименьший уровень мерокриновой секреции и невысокая активность голокринии. У лиц старших возрастных групп констатировано сохранение функциональной активности эпифиза при всех изученных видах нарушения мозгового кровообращения. В то же время отмечена тенденция к развитию нарушений мозгового кровообращения с летальным исходом у пожилых больных при менее значительном нарушении функции эпифиза, чем у лиц более молодого возраста. Это можно трактовать как признак снижения в пожилом и особенно старческом возрасте компенсаторно-приспособительных возможностей нейроэндокринной системы, включающей в себя эпифиз. Значительное влияние на гистофизиологические особенности эпифиза оказывала топография инсульта. При этом особенности строения протоплазматической каймы — зоны, в которой, по принятому мнению, происходит выделение секреторных продуктов эпифиза в кровь, а также гистохимически выявляемые изменения реакции белков пинеальной ткани позволяют предположить различ-

Рис. 36. Эпифиз женщины 73 лет с распространенным атеросклерозом.

Организуемая киста. Стенки кисты представлены глиальной тканью; в полости аморфная, местами ячеистая масса и тяжи глиальной ткани. Окраска галлоцианином и пикрофуксином, $\times 35$ (наблюдение В. В. Задорожного).

Рис. 37. Эпифиз мужчины 56 лет с распространенным атеросклерозом.

Мелкий участок глиоза. Окраска галлоцианином и пикрофуксином, $\times 100$ (наблюдение В. В. Задорожного).

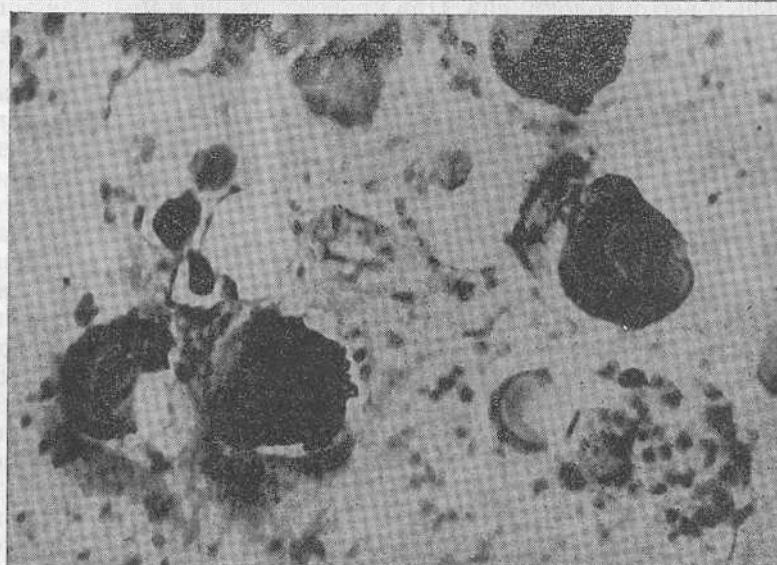
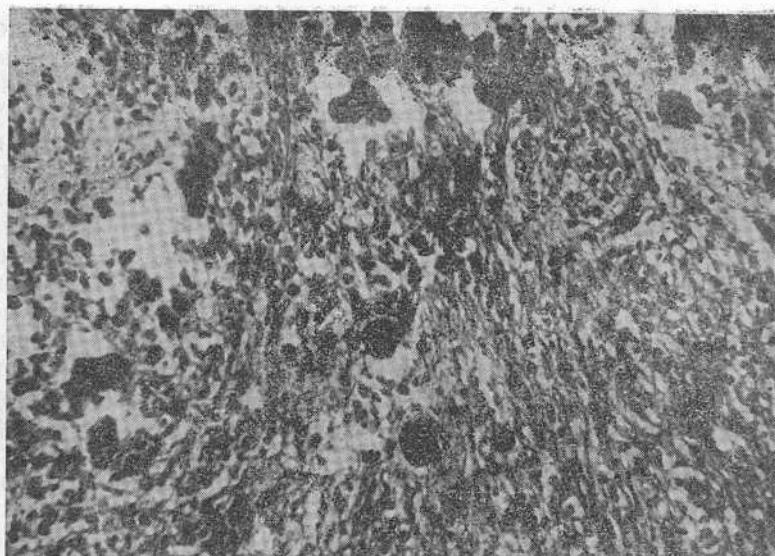


Рис. 38. Эпифиз женщины 69 лет с распространенным атеросклерозом. Отложение мелкого песка по краю кист и в паренхиме. Окраска по методу Мариус-алый-голубой в модификации Д. Д. Зербино и Л. П. Лукаевич, $\times 100$ (наблюдение В. В. Задорожного).

Рис. 39. Эпифиз женщины 69 лет с распространенным атеросклерозом. Мозговые песчинки различных тинкториальных свойств со слоистой структурой. Окраска галлоцианином и эозином, $\times 112$ (наблюдение В. В. Задорожного).

ный качественный состав секрета органа при разных формах нарушения мозгового кровообращения. Таким образом, на основании данных В. В. Задорожного можно говорить о том, что различия в гистофизиологических изменениях эпифиза зависят не от самого атеросклеротического процесса, а от характера развивающихся в данном случае церебральных нарушений кровообращения.

Для того чтобы проследить, какие морфофункциональные изменения возникают в эпифизе при развитии экспериментального гиперхолестеринового атеросклероза, наша сотрудница Э. К. Бойко провела изучение шишковидной железы у кроликов, находившихся на холестериновой диете в продолжение 6 мес. В итоге выявлено, что спустя месяц после начала кормления холестерином наблюдается снижение функциональной активности органа. Морфологически это проявлялось в том, что большинство светлых пинеалоцитов заметно уменьшалось в размерах по сравнению с контролем. Их цитоплазма по структуре была более однородной, видимые включения исчезали, а вакуоли уменьшались в размерах и числе. Ядра становились меньше и приобретали более темную окраску. Строма в целом сохраняла обычное строение, но, по сравнению с контролем, кровенаполнение ткани железы снижалось.

Спустя 2 мес после начала опыта в эпифизах животных определялись явления активизации функции по сравнению с морфофункциональным состоянием железы у животных, забитых спустя месяц. Это выражалось в том, что значительная часть пинеальных клеток приобретала большие размеры, приближаясь к размерам светлых пинеалоцитов у контрольных животных. Их цитоплазма становилась светлее, появлялись зернисто-глыбчатые включения, часть из которых окрашивалась по Шиффу; нарастала вакуолизация цитоплазмы. Характерно, что такие функционирующие клетки на указанном этапе опыта определялись преимущественно в периферических (субкапсулярных) зонах железы.

В последующем — на 4-м месяце опыта — количество функционально активных пинеалоцитов постепенно нарастало. Определялось дальнейшее прогрессивное увеличение их размеров. Цитоплазма пинеальных клеток становилась резко вакуолизированной. Ядра имели крупные размеры, зерна хроматина в них располагались рыхло. У многих ядер на общем просветленном фоне четко контурировались укрупненные гиперхромные ядрышки. Среди большинства округлых ядер нередко встречались ядра неправильной формы с неровными складчатыми краями. В некоторых из них обнаруживались так называемые ядерные шары, или «псевдокариосомы».

Необходимо отметить, что процесс активизации паренхиматозных элементов шишковидной железы, начавшийся на 2-м

месяце опыта, в более поздние периоды постепенно распространялся с периферических отделов на центральные, и к 4-му месяцу функционально активные пинеальные клетки обнаруживались во всех отделах эпифиза. Вместе с тем резкой степени гиперфункции шишковидной железы не наблюдалось.

Через 6 мес после начала опыта морфологических признаков дальнейшего повышения функциональной активности пинеальных клеток не выявлялось. Наоборот, у некоторых животных намечался спад функциональной активности органа (по сравнению с кроликами, забитыми через 4 мес), и по структуре его паренхима была аналогична паренхиме эпифизов контрольной группы. В строении железы в поздние периоды опыта определялись набухание волокнистых элементов и накопление нейтральных мукополисахаридов, а также утолщение и гомогенизация стенок некоторых артериол. «Мозговой песок» в эпифизах у всех изученных нами животных не был обнаружен.

Таким образом, в эксперименте на животных в самом начале опыта введение им холестерина с пищей сопровождается кратковременным снижением функциональной активности пинеальных клеток. В дальнейшем (на 2-м и 4-м месяцах опыта) этот процесс сменялся повышением функции железы: в эпифизах кроликов постепенно увеличивалось количество функционально активных элементов паренхимы, которые к концу 4-го месяца занимали большую часть органа. В последующем (к 6-му месяцу), наоборот, отмечалось снижение функции железы. Морфологически это проявлялось в том, что строение эпифиза у большинства животных приобретало черты, во многом сходные со структурой этого органа в контроле.

Учитывая, что изменения морфофункционального состояния шишковидной железы у кроликов в ходе эксперимента (в начале опыта — снижение функции, затем повышение ее, на поздних этапах — вновь относительное снижение) происходили при прогрессировании атеросклеротического процесса, что убедительно подтверждается непрерывным нарастанием атеросклеротического показателя и постепенным снижением коэффициента *фосфолипиды/холестерин*, можно сделать вывод, что прямой зависимости между развитием и прогрессированием атеросклероза и изменениями в структуре шишковидной железы у экспериментальных животных нет.

Несколько другие данные были получены при исследовании структуры эпифиза на модели гиперхолестеринowego атеросклероза при электронно-микроскопическом изучении. В конце 1-го месяца в пинеальных клетках отмечались признаки секреторной активности: усиление вакуолизации цитоплазмы, увеличение «ядерных шаров» в ядрах, гиперплазия гранулированного эндоплазматического ретикулума, возрастание числа митохондрий и др. Через 4 мес, когда развивался уже выраженный ате-

росклероз, в паренхиме эпифиза нарастают склеротические процессы, а в пинеалоцитах — признаки угнетения секреции.

Немногочисленность и разноречивость данных о морфофункциональном состоянии эпифиза при атеросклерозе не позволяют сделать какой-либо определенный вывод о его прямой или опосредованной роли в атерогенезе. Если достаточно четко прослеживается связь структурных изменений в эпифизе с осложнениями атеросклероза (ИБС, нарушения церебрального кровообращения), то этого нельзя сказать о клинически неосложненном латентно текущем атеросклерозе у человека. В последнем случае достоверных изменений в эпифизе, связанных с атеросклерозом, а не с возрастом, на светооптическом уровне при правильно проведенной группировке секционного материала уловить не удастся.

При экспериментальном гиперхолестериневом атеросклерозе, на первый взгляд, можно говорить о какой-то фазности изменений в гипофизе (в ранние сроки холестеринемии снижение гистофизиологических показателей, затем подъем, сменяющийся новым снижением к 6-му месяцу кормления холестерином). Однако в оценке регистрируемых морфофункциональных показателей эпифиза при экспериментальном гиперхолестериневом атеросклерозе следует проявлять большую осторожность. Нельзя отождествлять «грубые» условия воспроизведения атеросклероза у кроликов с медленно развивающимся атеросклерозом человека. К тому же следует учесть, что холестерин, выступающий в роли единственного атерогенного фактора у кролика, вызывает прежде всего изменения со стороны системы, отвечающей за адаптацию. Если же стать на точку зрения В. Д. Слепушкина и В. Г. Петрушанского (1982), что наряду с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковым комплексом имеет место эпигаламо-эпифизарно-надпочечниковая система, которая является второй линией, обеспечивающей мобилизацию гомеостаза и тонкую регуляцию функций организма, то изменения в эпифизе при экспериментальной гиперхолестеринемии можно трактовать с точки зрения общего адаптационного синдрома, при котором вводимый в больших количествах холестерин выступает в роли стрессорного фактора. Известно, что в первой фазе — реакции тревоги при стрессе — стимулируется супраоптическое ядро и подавляется функция эпифиза. Во второй фазе и в стадии резистентности, наоборот, функция эпифиза стимулируется и соответственно подавляется супраоптическое ядро.

Высказанные соображения не отрицают целиком какое-либо возможное (прямое или опосредованное) участие эпифиза в атерогенезе. Но если оно и имеет место в условиях снижения с возрастом функциональной активности шишковидной железы (что можно считать доказанным) и проявляется нарушением синтеза и транспортировки в кровь мелатонина и эпифизарных

полипептидов, то видимая «мощность» влияния эпифиза на атерогенез, вероятно, весьма невелика. Она, скорее всего, заключается в виде своеобразной «настройки» эндокринного фона стареющего организма и заслоняется обращающими на себя внимание атерогенными влияниями со стороны щитовидных желез, инсулиновой обеспеченности организма и гонад.

Глава 6

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Давно замечено, что у больных с гипофункцией щитовидной железы очень часто и рано появляются клинические признаки атеросклероза, особенно коронарного. Нарушение липидного обмена и другие стороны патогенеза атеросклероза тесно связаны с состоянием функции щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы участвуют в регуляции обмена, и наиболее вероятно, что это происходит путем их влияния на печень. Функция щитовидной железы снижается у больных с ишемической болезнью и при поражении коронарных артерий. Характерна в связи с этим меньшая выраженность атеросклеротических поражений при гиперфункциональных формах зоба, задерживающих развитие атеросклероза. Не случайно полагают, что особенности течения атеросклероза у лиц, страдающих тиреотоксикозом, обусловлены прежде всего меньшей склонностью к отложению липидов и солей кальция в стенки сосудов по сравнению с выраженностью этих изменений у практически здоровых людей. Некоторые авторы даже считают, что уровень холестерина является более надежным показателем функции щитовидной железы, чем основной обмен. Действие гормонов щитовидной железы на липидный обмен хорошо иллюстрируется экспериментом. У животных, находящихся на атерогенной диете, все мероприятия, направленные на подавление функции щитовидной железы, не только усиливают алиментарную гиперхолестеринемию, но и способствуют большему развитию экспериментального атеросклероза. У кроликов, например, с помощью метилтиоурацила можно получить алиментарную гиперхолестеринемию и атеросклероз, даже в случаях, устойчивых к холестерину.

Как указывают В. А. Дудаев и В. В. Горин (1986), по мнению большинства авторов, содержание тироксина (T_4) в крови больных атеросклерозом ниже, чем у здоровых лиц. Это снижение более выражено при прогрессировании атеросклероза, осо-

бенно сопровождающегося нарушениями углеводного обмена. У больных ишемической болезнью сердца снижается содержание не только общего T_4 , но и свободного T_4 и трийодтиронина (T_3). Увеличение продукции тиреотропного гормона при ИБС рассматривают как компенсаторное при снижении содержания тиреоидных гормонов в крови у больных атеросклерозом.

Изменение секреции тиреоидных гормонов при атеросклерозе, как указывают В. Н. Пивоваров и соавт. (1978), может быть вызвано: 1) морфологическими изменениями в щитовидной железе; 2) уменьшением секреции T_4 под влиянием глюкокортикоидов; 3) компенсаторной приспособительной реакцией, направленной на снижение метаболических процессов в миокарде. Снижение свободного T_4 объясняют: 1) снижением общего T_2 ; 2) усиленным связыванием гормона белками, входящими в состав липопропротеидов плазмы крови у больных ИБС. Данные экспериментальных и клинических работ позволяют предположить, что снижение содержания тиреоидных гормонов в крови при атеросклерозе может в значительной степени способствовать развитию гиперинсулинемии, особенно у больных ИБС. Весьма вероятно поэтому, что уровень инсулина в крови больных зависит от длительности нарушения щитовидной железы.

Исходя из изложенного понятен тот интерес, который проявлен патоморфологами к изучению функциональной морфологии щитовидной железы при атеросклерозе.

Несмотря на определенное количество работ, посвященных этому вопросу, почти все они носят описательный характер. Нашей сотрудницей З. А. Власовой (1970) была предпринята попытка выяснить взаимосвязь между функционально-морфологическими изменениями щитовидной железы и степенью выраженности атеросклероза у человека и, по возможности, дифференцировать неспецифические изменения, обусловленные возрастом, механизмом и длительностью агонального периода, от структурных перестроек, связанных с атеросклерозом.

В задачу патоморфолога, как известно, входит определение гормональной активности щитовидной железы, что возможно при учете гистофизиологических критериев, позволяющих судить о ее функциональной напряженности. Для этого изучают изменения содержания маркерных ферментов в щитовидной железе, применяя соответствующие гистохимические методики с последующей цитофотометрией. Обнаруженные таким способом изменения дают представление о быстро наступающих перестройках в соответствующих эпителиальных клетках. Такой путь возможен лишь при исследовании экспериментального материала. При изучении секционного материала, когда возникает посмертный «биологический хаос» ферментов, он исключается. В этом случае более целесообразно учитывать морфометриче-

ские и морфофункциональные показатели, которые дают представления о перестройках, возникающих в щитовидной железе в течение более длительного отрезка времени. Критериями в решении вопроса о функциональной активности щитовидной железы при исследовании на светооптическом уровне могут быть следующие параметры: размеры фолликулов, высота тиреоцитов и пероксидазная активность их, содержание РНК, наличие ШИК-положительных капель, содержание аскорбиновой кислоты, ориентированность большой оси ядра тиреоцитов, содержание в них ДНК, пролиферация фолликулярного эпителия, фолликулярно-ядерный индекс, наличие интрафолликулярного коллоида, его консистенция и красящие свойства, наличие краевой вакуолизации, объем микрофолликулярного эпителия, состояние стромы, строение мембраны кровеносных капилляров, наличие щелочной фосфатазы в их эндотелиальных клетках и характеристика лимфатических сосудов.

При изучении функционально-морфологического состояния щитовидной железы при атеросклерозе у человека для общей оценки атеросклеротического процесса в организме применялся планиметрический метод Г. Г. Автандилова (1984). Для каждого прожитого десятилетия были характерны своеобразные соотношения между площадью, занятой липоидными пятнами, фиброзными, «осложненными» бляшками и кальцинозом в интима аорты. У практически здоровых людей в 30—39 лет в основном наблюдаются липоидные пятна и встречаются лишь единичные фиброзные бляшки; площадь последних в 5,6 раза меньше протяженности липоидных бляшек. С каждым прожитым десятилетием увеличивается количество обнаруживаемых фиброзных бляшек и «осложненных» бляшек, а также кальциноз. У больных атеросклерозом уже в возрастной группе 30—39 лет наряду с липоидными бляшками более часто видны фиброзные бляшки, площадь последних лишь в 1,7 раза меньше протяженности липоидных бляшек. В дальнейшем отмечается нарастание не только фиброзных, но особенно «осложненных» бляшек и явлений кальциноза.

Как показали результаты морфологического исследования, в начальных стадиях атеросклероза, независимо от возраста, преобладали явления повышения функциональной активности щитовидной железы с признаками резорбции коллоида, проявляющейся центральной и краевой вакуолизацией. Цитоплазма клеток фолликулярного эпителия была зернистой с наличием базальных вакуолей. Наблюдалась пролиферация клеток фолликулярного эпителия.

Эти изменения следует расценивать как отражение перестройки функциональной активности щитовидной железы, направленной на устранение нарушений в обмене веществ. По мере прогрессирования атеросклеротического процесса, осо-

бенно в тех случаях, когда он был резко выражен, преобладали фолликулы крупных размеров с уплощенным эпителием. Границы между клетками выступали неотчетливо, ядра их были гиперхромные, цитоплазма — гомогенная. Иногда стенки фолликулов подвергались деструкции. Интрафолликулярный коллоид был, в общем, компактный, оксифильный, часто в нем выявлялись трещины и мелкоглыбчатый зернистый распад. При окраске по Браше эти зерна интенсивно-малинового цвета выделялись на бледном фоне остальных масс коллоида.

Кое-где среди коллоида обнаруживались мелкие включения, дающие положительную окраску на липиды. Изредка в коллоиде встречались единичные клетки десквамированного эпителия. Вся картина свидетельствовала о значительном снижении функциональной активности данного органа при прогрессировании атеросклероза.

Секреторная активность в щитовидной железе определялась не только по состоянию паренхимы, но и по состоянию стромы. По мере прогрессирования атеросклероза наблюдалось более диффузное разрастание не только междольковой, но и внутريدольковой соединительной ткани, идущее с огрубением и разрастанием аргирофильного каркаса как в стенках фолликулов, так и капилляров. В артериях среднего калибра деление на слои из-за выраженного склероза не прослеживалось. Артерии крупного калибра, располагающиеся в капсуле и вблизи ее, часто имели фестончатую форму и значительно более утолщенные стенки, чем в железах контрольной группы. В интима отдельных артерий обнаружены включения липидов. Внутренняя эластическая мембрана представлялась утолщенной, расщепленной. Особенно ярко это выступало в группе лиц 60 лет и старше, у которых при резко выраженном атеросклерозе наблюдался то диффузный, то очаговый кальциноз стенок артерий. Стенки вен утолщались за счет диффузного и (реже) очагового склероза.

Обращало на себя внимание, что при одних и тех же причинах смерти отмечались различия в степени кровенаполнения органа. Если в начальных стадиях атеросклероза наблюдалось усиление кровоснабжения, то при прогрессировании атеросклероза, наоборот, выявлялась анемизация органа.

Анализ морфологического состояния щитовидной железы при различных формах клинического течения атеросклероза выявил, что у умерших от острой сердечно-сосудистой недостаточности отмечалось понижение функциональной активности, нарастающее не столько с увеличением возрастного фактора, сколько по мере прогрессирования атеросклероза. Небольшая продолжительность заболевания у этих больных обусловила отсутствие морфологических признаков, характерных для стадии тревоги общего адаптационного синдрома.

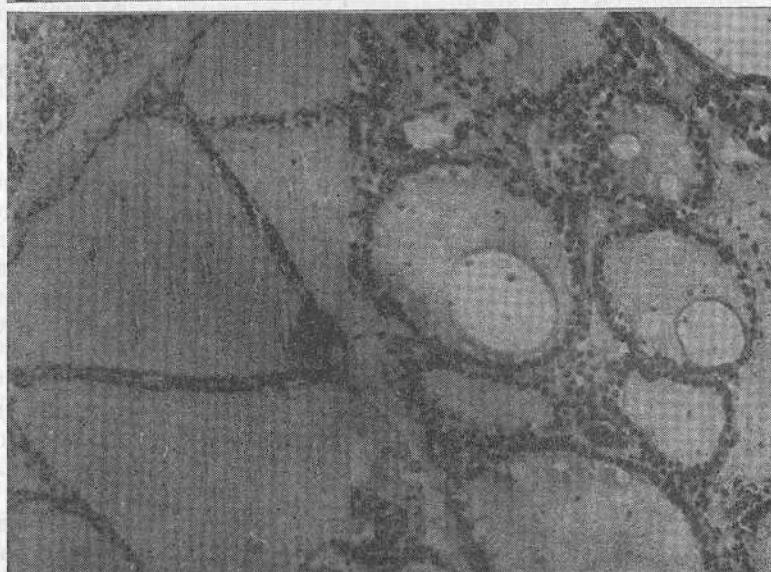
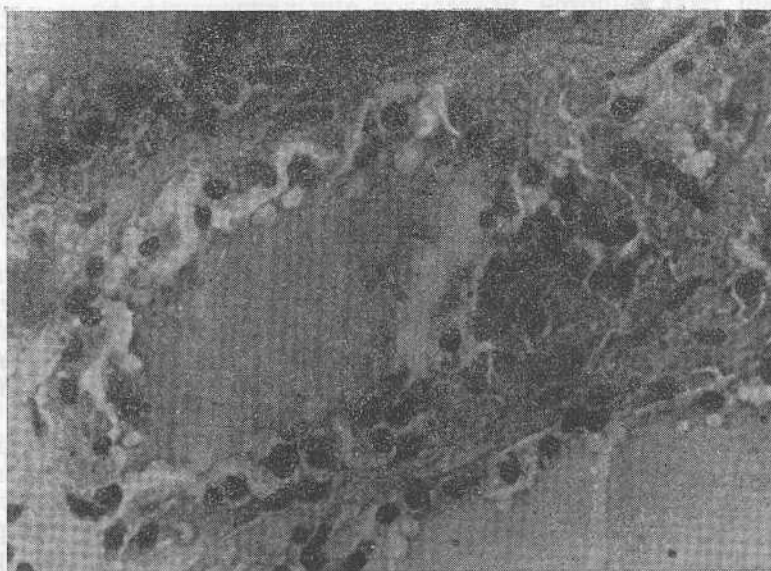


Рис. 40. Щитовидная железа мужчины 66 лет.
Смерть от инфаркта миокарда на 7-е сутки. Вакуолизация цитоплазмы фолликулярного эпителия. Краевые вакуоли в коллоиде. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$.

Рис. 41. Щитовидная железа мужчины 57 лет.
Смерть от хронической сердечно-сосудистой недостаточности. В просвете фолликулов компактный коллоид (слева) с наличием крупных вакуолей (справа). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 140$.

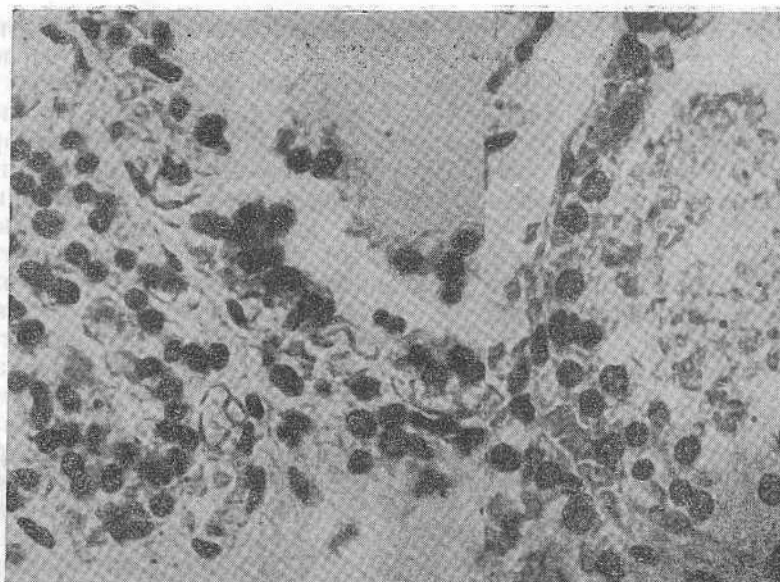


Рис. 42. Щитовидная железа мужчины 70 лет. Смерть от инфаркта миокарда на 7-е сутки. Вакуолизация, пролиферация и десквамация клеток фолликулярного эпителия, $\times 280$.

В щитовидных железах больных, погибших после длительного или относительно длительного заболевания (смерть от инфаркта миокарда), наряду с понижением наблюдалось повышение функциональной активности этого органа, степень выраженности которого нарастала по мере удлинения срока появления клинических симптомов до наступления смерти (рис. 40, 41, 42).

Морфологическое состояние щитовидной железы умерших при явлениях хронической сердечно-сосудистой недостаточности, развившейся на почве атеросклероза, близко к таковому при острой сердечно-сосудистой недостаточности и характеризуется признаками функционального истощения органа. Отмечаются еще более выраженное уменьшение высоты клеток фолликулярного эпителия, развитие склеротических процессов, тяжелых дистрофических изменений. По мере прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности признаки, свидетельствующие о снижении функциональной активности щитовидной железы, нарастают. Наибольшее понижение функциональной активности наблюдается у лиц, умерших при явлениях хронической сердечно-сосудистой недостаточности с атеросклерозом IV стадии.

Таким образом, уже на светооптическом уровне микроскопического исследования были установлены принципиально важные

факты, а именно: изменения в щитовидной железе зависят не столько от возраста, сколько от степени выраженности атеросклеротического процесса и механизма смерти.

С полным основанием можно утверждать, что во все периоды жизни щитовидная железа — чрезвычайно лабильный орган. Ее изучение в возрастном аспекте в зависимости от причин смерти и степени выраженности атеросклероза дает основание полагать, что не только у молодых, но и пожилых, и старых людей щитовидная железа сохраняет способность реагировать на стрессорное состояние в организме, в том числе и при инфаркте миокарда. Наблюдаемое нарастание коллоидного отека в щитовидной железе тесно связано с прогрессированием атеросклеротического процесса. При этом имеется определенная последовательность нарастания коллоидного отека с явлениями организации и склероза стромы. Характерны изменения в эластической и коллагеновой структурах щитовидной железы при атеросклерозе. По мере прогрессирования атеросклеротического процесса коллагеновые волокна становятся более грубыми. Утолщенные, они сливаются между собой и образуют гиалинизированную коллагеновую соединительную ткань, в которой при окраске по Ван-Гизону появляются желто-красные пятна. По-видимому, эти тинкториальные особенности отражают изменения химической структуры коллагена. С увеличением возраста в щитовидных железах с выраженными склеротическими изменениями нередко при прогрессирующих формах атеросклероза отмечаются микроаденоматозные структуры: одиночные или множественные, нечетко или четко отграниченные утолщенной соединительной тканью. Фолликулярное строение этих структур напоминает строение окружающей ткани. Вероятнее всего, эти участки являются своеобразными компенсаторными приспособлениями вследствие снижения активности щитовидной железы.

До сих пор не получили еще надлежащей трактовки лимфоидно-гистиоцитарные скопления в строме щитовидной железы, наблюдающиеся у лиц, умерших от осложнений атеросклероза. Чаще они встречаются у женщин пожилого возраста, особенно в тех случаях, где имели место застой коллоида в лимфатических сосудах и наличие его в строме. Последнее наблюдается в нарастающей степени при прогрессировании атеросклеротического процесса. При излиянии коллоида обычно отмечаются дистрофические изменения фолликулярного эпителия, что создает, по-видимому, условия повышенной проницаемости стенки фолликула.

Характерно, что изменение внутриорганной гемодинамики в щитовидной железе в пожилом возрасте при прогрессирующем атеросклерозе в условиях склероза соединительнотканного каркаса щитовидной железы сопровождается нередко появле-

нием сосудистых почек в артериях щитовидной железы. Характерны гиперэластоз с дезорганизацией и кальцинозом эластических структур и последующим развитием склероза внутреннего и среднего слоя в крупных и мелких ветвях щитовидных артерий.

Подводя итог описанным выше морфологическим изменениям в щитовидной железе при атеросклерозе, можно сделать вывод, что между выраженностью количественных признаков атеросклеротического процесса в аорте и морфометрическими показателями щитовидной железы выявлена коррелятивная связь, в частности обратная корреляция с показателями средней высоты эпителия и диаметром фолликулов.

Для решения вопроса о функциональном состоянии щитовидной железы при атеросклерозе необходим учет совокупности нескольких показателей, которые отражают уровень ее секреторной активности. Среди них наиболее существенное значение имеют следующие: а) интенсивность ШИК-реакции коллоида, обусловленная нейтральными мукополисахаридами, входящими в состав тиреоглобулина; б) ШИК-реакция цитоплазмы фолликулярного эпителия, свидетельствующая об образовании в цитоплазме глюкотеина (тиреоглобулина); в) увеличение количества йодидпероксидазы и аскорбиновой кислоты, свидетельствующее об активации щитовидной железы.

Как показал Г. И. Чернокан (1982), в начальных стадиях атеросклероза в тиреоидной паренхиме усиливаются гидролитическое расщепление и резорбция коллоида. Полости фолликулов заполнены жидким, слабо флюоресцирующим коллоидом. Одновременно происходит его краевая и центральная вакуолизация. Концентрация ШИК-положительных веществ, белков и SH-групп в коллоиде уменьшается. Преобладающая часть фолликулов при этом покрыта кубическим эпителием. Цитоплазма фолликулярных клеток накапливает большие количества РНК и аскорбиновой кислоты, а также обладает повышенной активностью пероксидазы и кислой фосфатазы, что указывает на интенсификацию секреторного процесса. Прогрессирующее развитие атеросклероза сопровождается уменьшением объема фолликулов. Паренхима щитовидной железы у людей, страдающих умеренно выраженным атеросклерозом, представлена обычно в виде небольших железистых пузырьков, стенки которых покрыты высоким кубическим эпителием. Цитоплазма фолликулярных клеток богата РНК, пероксидазой, кислой фосфатазой. Средние и крупные фолликулы встречаются реже. Уплотненный эпителий, выстилающий такие железистые структуры, характеризуется малым содержанием РНК и обладает пониженной активностью пероксидазы и кислой фосфатазы. Эти данные свидетельствуют о том, что в условиях умеренно выраженного атеросклероза в клетках небольших фолликулов поддержива-

ется высокий уровень секреции, тогда как в более крупных из них секреторный процесс подавляется.

При дальнейшем прогрессировании атеросклероза в тиреоидной паренхиме стимулируется пролиферация фолликулярного эпителия и увеличивается количество интерфолликулярных островковых клеток. Ядра пролиферирующего эпителия богаты ДНК, а цитоплазма — белками и аскорбиновой кислотой. Цитоплазма интерфолликулярных эпителиальных клеток дает положительную ШИК-реакцию. В интерфолликулярных островках формируются новые фолликулы. Выстилающий их эпителий содержит много РНК и аскорбиновой кислоты, обладает высокой пероксидазной и кислофосфатазной активностью и секретирует ШИК-положительные капли коллоида. Появление активно функционирующих железистых структур при умеренно выраженном атеросклерозе носит, по-видимому, компенсаторный характер.

При выраженном и распространенном атероматозе в тиреоидной паренхиме преобладают небольшие и мелкие фолликулы; фолликулярный эпителий содержит мало РНК. Кроме того, в нем значительно падает активность пероксидазы и уменьшается концентрация аскорбиновой кислоты. Эти изменения сопровождаются, как правило, жировой дистрофией тиреоидных клеток. Они свидетельствуют о наличии глубоких обменных сдвигов в паренхиме щитовидной железы и отражают низкий уровень ее секреторной активности. На фоне слабой люминесценции разжиженного и вакуолизированного коллоида при умеренном и выраженном атеросклерозе в просвете фолликулов наблюдаются сильно флюоресцирующие зерна и глыбки секрета, характеризующиеся высоким содержанием белка, РНК и липидов. ШИК-положительные вещества в зернистом коллоиде выявляются непостоянно.

При резко выраженном атеросклерозе как З. А. Власова, так и Г. И. Чернокан отмечали в щитовидной железе очаговое и диффузное разрастание грубоволокнистой соединительной ткани. По ходу внутриорганных артерий и вен в строме встречаются обширные участки дезорганизации коллагена. Основное вещество в этих местах содержит большие скопления белков и гликозаминогликанов.

В начальных стадиях атеросклероза в стенке щитовидных артерий происходит перераспределение гликозаминогликанов (гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов А и С), очаговое и диффузное накопление этих веществ в неутолщенной интиме и в прилегающих к ней участках меди. Внутренняя эластическая мембрана равномерной толщины, извилиста. Во всех слоях сосудистой стенки обнаруживается аскорбиновая кислота, наибольшее количество которой сосредоточено во внутренней эластической мембране. В поздних стадиях атероскле-

роза в верхних и нижних щитовидных артериях, в артериях капсулы железы часто встречаются липидные пятна, а также деформирующие и суживающие просвет сосудов атеросклеротические бляшки. Интима артерий в области бляшек утолщена, содержит большое количество липидов, белков и гликозаминогликанов. Аскорбиновая кислота выявляется в крайне низких концентрациях.

Таким образом, как морфометрические данные З. А. Власовой, так и гистохимические, и люминесцентно-микроскопические данные Г. И. Чернокана свидетельствуют о том, что в начальные стадии атеросклероза у человека в щитовидной железе развиваются изменения, характеризующие повышение секреторной активности. По мере прогрессирования атеросклеротического процесса наблюдается снижение ее функциональной активности.

Эти данные привлекли внимание клиницистов при разработке эффективной профилактики и рационального лечения атеросклероза с целью предупреждения возникновения патологических сдвигов в метаболизме тиреоидной ткани. Поэтому в случае понижения функции щитовидной железы при атеросклерозе в качестве эффективных лечебных и профилактических средств рекомендуются тиреоидин и препараты йода. Однако тиреоидная и йодная терапия атеросклероза может быть успешной только при учете морфофункционального состояния самой щитовидной железы. Объективными критериями, характеризующими тиреоидный гормонопоэз, являются состояние активности йодидпероксидазы в тиреоцитах и количество содержащегося в железе йода. Йодидпероксидаза способствует йодированию тиреоглобулина и катализирует превращение дийодидтирозина в тироксин. Уровень ее накопления отражает функциональные возможности щитовидной железы и в достаточной мере информирует о состоянии внутритиреоидного обмена. Постоянное же пополнение запасов йода в организме — неперемное условие, определяющее физиологическую деятельность щитовидной железы. При атеросклерозе, судя по содержанию в крови белково-связанного йода, уровень последнего в организме больных понижен. Поскольку основой тиреоидного гормонообразования является круговорот йода внутри щитовидной железы, то в условиях атеросклероза следует ожидать изменения процессов, которые должны проявляться не только со стороны коллоида, но и со стороны активности йодидпероксидазы и содержания йода. Это весьма демонстративно показал Г. И. Чернокан (1982). Согласно его данным, в паренхиме щитовидной железы больных, страдающих атеросклерозом, разворачивается комплекс морфофункциональных изменений, приводящий к уменьшению объема фолликулов, усилению процессов гидратации и вакуолизации коллоида, связанных со стимуляцией выхода тиреоидных гормонов в кровь. Об этом свидетельствует гистохимия

коллоида при ШИК-реакции и появление ШИК-положительных гранул в цитоплазме тиреоцитов, сопряженное с накоплением РНК в них, полнокровием микроциркуляторного русла и расширением лимфатических сосудов. Параллельно с этим активизируются склеротические процессы в строме; часть фолликулов подвергается атрофии и заполняется конденсированным, а порой и глыбчатым или зернистым коллоидом.

Атеросклерозу сопутствует ингибция йодидпероксидазной активности, прогрессирующая по мере эволюции заболевания и ведущая к существенным нарушениям во внутритиреоидном метаболизме йода. Его концентрация в щитовидной железе у больных атеросклерозом на 25,4 % ниже, чем у практически здоровых лиц того же возраста. Уровень обнаруженного дефицита йода в тиреоидной ткани зависит от степени атеросклеротических повреждений сосудов и не связан с такими факторами, как пол, возраст и причина смерти.

Вопрос о влиянии различного вида активности щитовидной железы на развитие атеросклероза может быть проиллюстрирован на примере различных форм эндемического зоба. Как показал Н. Г. Александров (1971), чем длительнее существует зоб, тем сильнее он влияет на атеросклеротический процесс.

В свою очередь, на предзобные и зобноизмененные щитовидные железы оказывает влияние сердечно-сосудистая недостаточность с признаками острой и хронической гипоксии вследствие прогрессирующего атеросклероза, как это показал наш сотрудник Б. Г. Балаян. Поскольку же щитовидная железа не только сама по себе играет большую роль в адаптации, но и находится в сложных взаимоотношениях с другими эндокринными органами и влияет на другие приспособительные механизмы, можно предполагать, что зобогенные факторы не только меняют реактивность щитовидной железы, но и оказывают через нее влияние на весь организм.

Чем больше мы стараемся узнать о патогенезе атеросклероза, тем настоятельней возникает необходимость использования различных экспериментальных моделей для решения отдельных конкретных задач, в том числе углубленного изучения роли щитовидной железы в развитии атеросклероза. Исходя из этого, наша сотрудница З. А. Власова провела изучение щитовидной железы в динамике развития экспериментального атеросклероза на различных моделях.

В первую очередь использовалась экзогенная холестериновая модель атеросклероза, по И. И. Аничкову. Введение кроликам холестерина с овощами в дозе 0,5 г/кг массы сопровождалось развитием гиперхолестеринемии, снижением индекса *фосфолипиды/холестерин*, β -липопротеинемией, уменьшением содержания белковосвязанного йода, развитием атеросклеротических изменений в аорте у всех подопытных кроликов, степень выражен-

ности которых прогрессировала от 1-го к 6-му месяцу эксперимента. Гистологическое, гистохимическое и морфометрическое изучение щитовидной железы отчетливо показало стадийность изменения ее функциональной активности по морфологическим показателям. К концу 1-го месяца эксперимента гистологическое состояние соответствует картине выраженного понижения активности (рис. 43, а, б).

К концу 2-го месяца у животных с экзогенной гиперхолестеринемией щитовидная железа по всем показателям хорошо функционировала (рис. 44). К концу 4-го и особенно 6-го месяца гистологическая, гистохимическая и морфометрическая характеристики свидетельствовали о выраженном угнетении активности этого органа с признаками дистрофических изменений фолликулярного эпителия и явлениями коллоидного отека стромы («лимфокolloидостаза») (рис. 45, 46).

Трактовка и генез этого отека дискуссионны. Генез может быть связан с повышением плотности коллоида и затруднением его выведения. С другой стороны, наряду с этим имеет значение и диффузия коллоида из фолликулов в строму. Наблюдаемые в щитовидной железе при холестериневом атеросклерозе лимфокolloидостазы идентичны тем, которые обнаруживаются при прогрессирующих формах атеросклероза у человека. Однако в эксперименте более наглядно можно проследить лимфокolloидостазы с переходом коллоидного отека в склероз. Удастся четко проследить, как коллоидный отек подвергается перестройке с развитием широких соединительнотканых прослоек.

Таким образом, в начале экзогенной гиперхолестеринемии происходит не повышение, а, наоборот, понижение функциональной активности щитовидной железы, за которой (конец 2-го месяца) следует повышение, сменяющееся стойким снижением функциональной активности к 4-му и особенно к 6-му месяцу, т. е. динамика имеет волнообразный характер.

Результаты морфологического изучения щитовидной железы при экспериментальном холестериневом атеросклерозе находят свое подтверждение в биохимических исследованиях А. С. Власко и соавт. (1982), которые предполагают, что местом действия холестерина является гипоталамо-гипофизарная система, поскольку у животных с подавлением ТТГ (при лечении трийодтиронином) при избытке в рационе холестерина не отмечалось стимуляции щитовидной железы.

В поисках путей уточнения данных о влиянии центральной нервной системы на развитие атеросклероза и состояния при этом щитовидной железы З. А. Власовой были поставлены опыты с перевозбуждением центральной нервной системы при помощи длительной электросудорожной стимуляции. Это сопровождалось умеренной эндогенной гиперхолестеринемией,

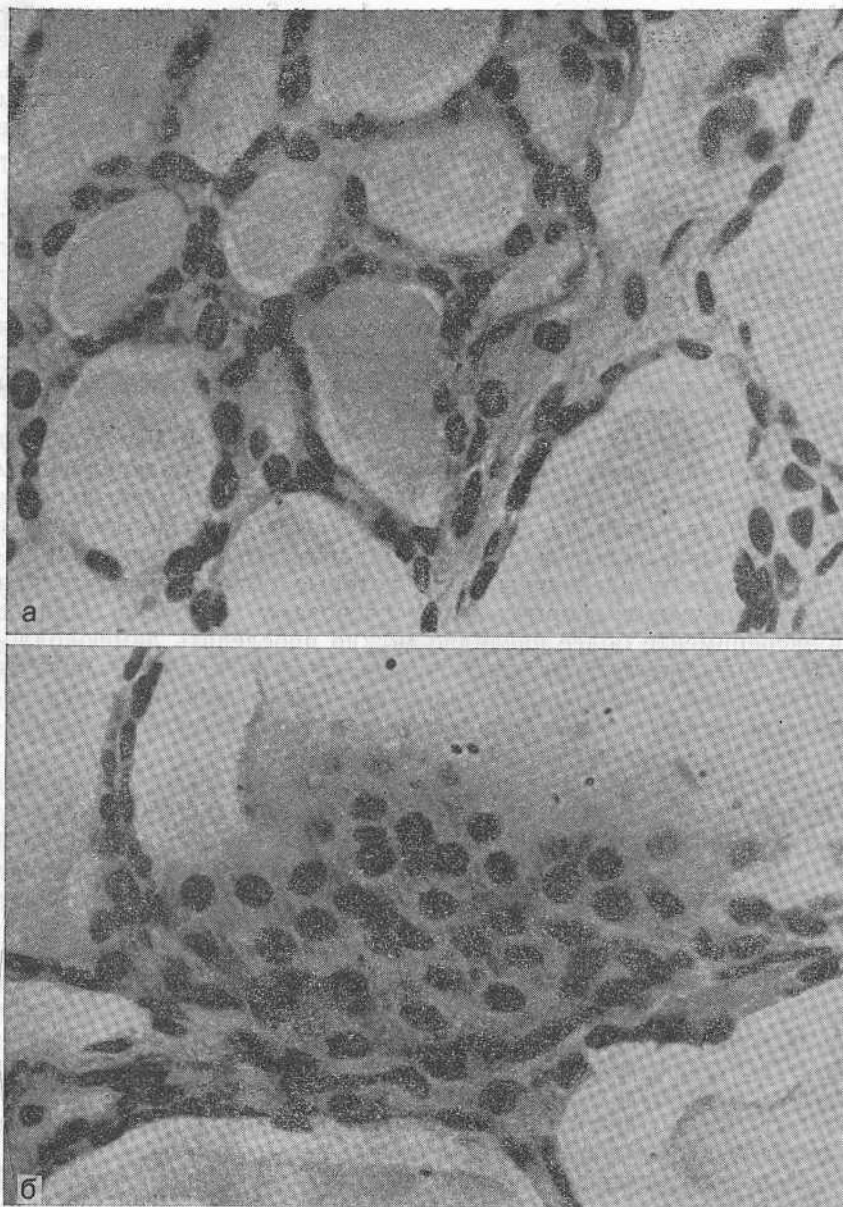


Рис. 43. Щитовидная железа кролика, получавшего холестерин в дозе 0,5 г/кг в течение месяца.

а — просветы фолликулов выполнены компактным коллоидом с наличием в нем крупных, реже — мелких пристеночных вакуолей. В строме лимфоколлоидостаз; б — пролиферация клеток фолликулярного эпителия. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 280$.

β-липопротеинемией, а также в некоторых случаях отложением липидов в интиму и створки полулунного клапана аорты.

В первые 60 дней электросудорожные приступы быстрее приводили к увеличению белково-связанного йода в сыворотке крови и морфологическим изменениям, характерным для повышенной функциональной активности щитовидной железы. Отмечались небольшие фолликулы, выстланные кубическим эпителием с округлыми ядрами, отличающимися выраженной пиронинофильностью, которая становилась слабее при обработке срезов рибонуклеазой; наличие в цитоплазме выраженных ШИК-положительных включений и гранул окисленного бензидина; очаговая пролиферативная реакция фолликулярного эпителия; скопления рыхлого коллоида. Наличие морфологических признаков активации щитовидной железы свидетельствовало о повышении функции, вызываемом воздействием электросудорожных раздражений, которые являются одним из классических стрессоров. Наряду с этим ряд данных свидетельствовал, что в ткани щитовидной железы при воздействии электросудорожными раздражителями в течение 2 мес наблюдались (по сравнению с контролем) признаки понижения ее активности, как, например: уменьшение массы органа, увеличение размера фолликулов, уменьшение индекса клеточной высоты, увеличение фолликулярного индекса.

При морфологическом изучении щитовидных желез кроликов, находившихся в эксперименте более длительный срок (180 дней), происшедшие изменения свидетельствовали о выраженном снижении функциональной активности железы: преобладали крупные фолликулы (увеличенные по сравнению с нормой более чем в 2 раза); клетки фолликулярного эпителия были низкими с ядрами палочковидной формы, ориентированными по большой оси параллельно базальной мембране. Цитоплазма клеток фолликулярного эпителия представлялась гомогенной и не содержала цитоплазматических вакуолей, была бедна йодидпероксидазой и аскорбиновой кислотой. Наличие компактного коллоида, заполняющего просвет всех фолликулов, отчетливые изменения в строме, заключающиеся в огрубении аргирофильного каркаса и разрастании соединительной ткани, склерозе стенок сосудов также свидетельствовали о низкой функциональной активности этого органа. Отмечалось и снижение содержания белково-связанного йода в сыворотке крови.

В связи с развитием атрофических изменений в щитовидной железе при атеросклерозе у человека и при моделировании атеросклероза на животных необходимо подробнее остановиться на понимании этого процесса. Оценку атрофических явлений следует производить на трех уровнях — органном, тканевом и клеточном. Важный показатель атрофии щитовидной

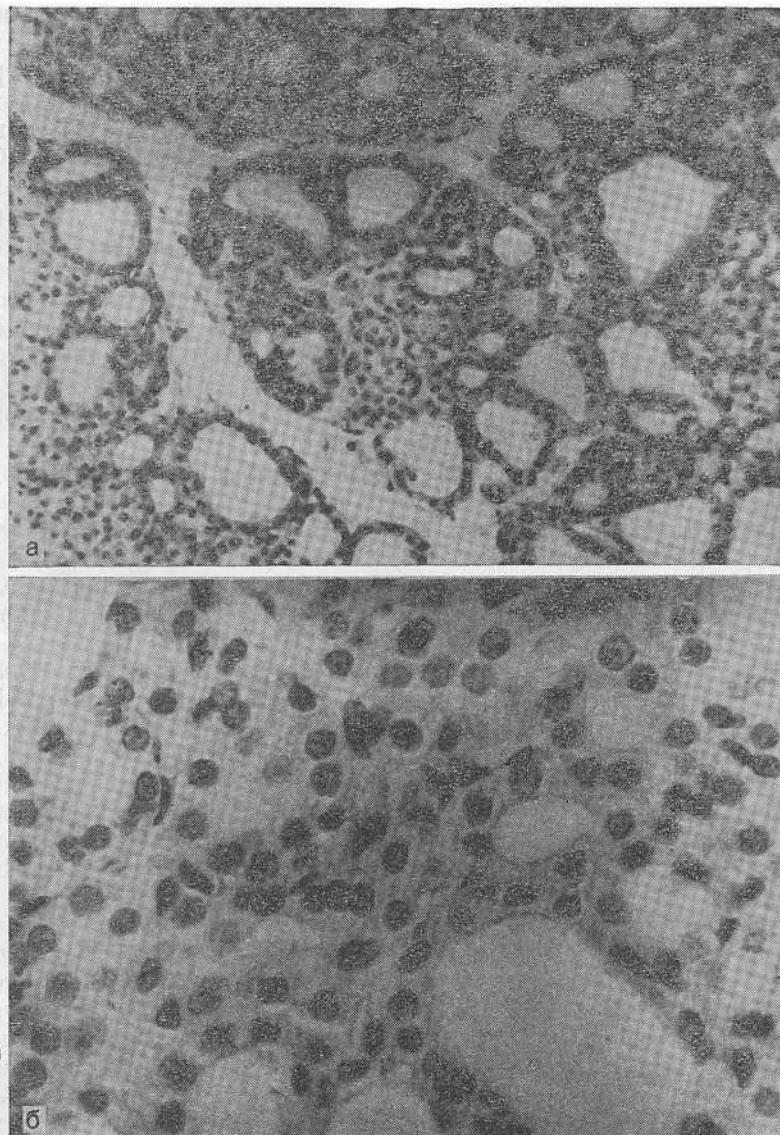


Рис. 44. Щитовидная железа кролика, получавшего холестерин в дозе 0,5 г/кг в течение 2 мес.

а — мелкофолликулярный тип строения, $\times 140$; б — клетки фолликулярного эпителия кубической формы, снижение количества интрафолликулярного коллоида. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$; в — в просвете расширенных фолликулов слущенные клетки фолликулярного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$; г — митотическое деление в экстрафолликулярном эпителии. Окраска по Ясвоину, $\times 220$.

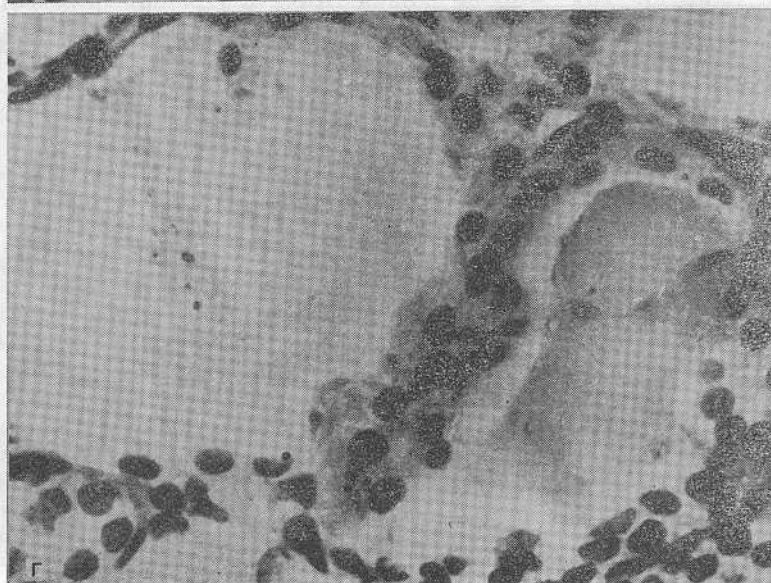
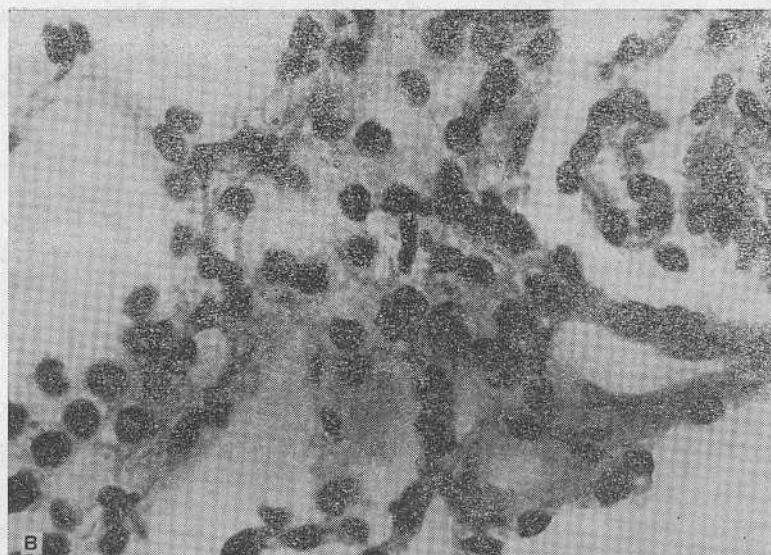


Рис. 44. Продолжение.

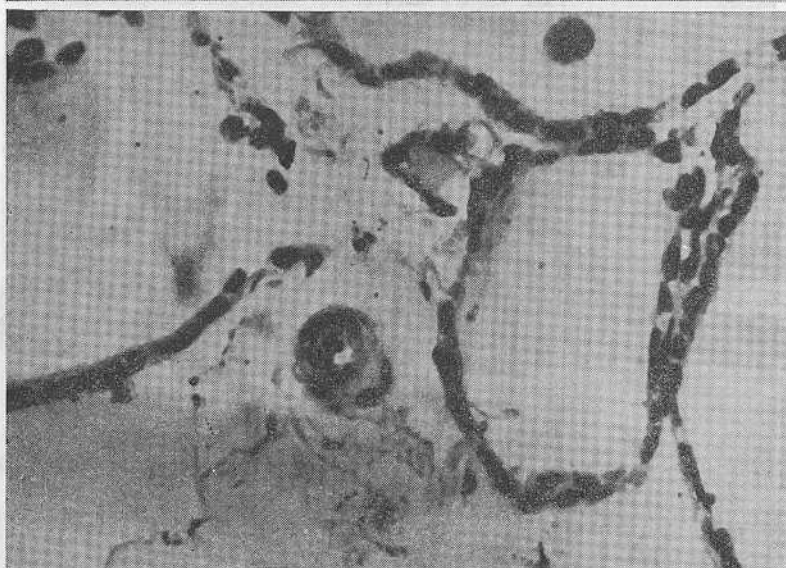
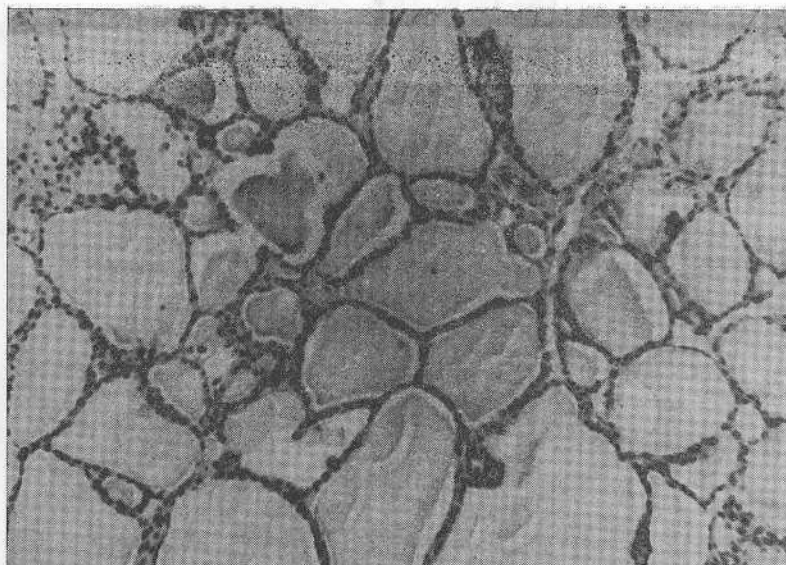


Рис. 45. Щитовидная железа кролика, получавшего холестерин в дозе 0,5 г/кг в течение 4 мес. Фолликулы крупные, выстланы уплощенным эпителием. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 140$.

Рис. 46. Щитовидная железа кролика, получавшего холестерин в дозе 0,5 г/кг в течение 6 мес. Клетки фолликулярного эпителия уплощены. Стенка сосуда утолщена. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$.

железы — уменьшение ее массы. Снижение абсолютной массы железы более чем на 20 % может быть использовано как самостоятельный признак поражения железы атрофическим процессом. Меньшее падение массы может считаться признаком атрофического процесса только в сочетании с признаками атрофии железы на тканевом и клеточном уровнях.

Развитие атрофического процесса в щитовидной железе при атеросклерозе сопровождалось перераспределением в соотношении основных тканевых компонентов: а) снижением процента площади, занимаемой тиреоцитами, что являлось обязательным признаком атрофического процесса в железе и отражало уменьшение числа и размеров клеточных элементов; б) снижение процента площади, занимаемой коллоидом, равно как и уменьшение среднего диаметра фолликулов мы расценивали в качестве признака атрофического процесса в щитовидной железе только при наличии признаков атрофии на клеточном уровне; в) увеличение площади, занятой стромой, являлось обязательным признаком атрофического процесса в щитовидной железе и свидетельствовало о развитии склероза. Атрофический процесс в щитовидной железе, как правило, сопровождался редукцией лимфо- и кровообращения, поэтому наблюдаемые перекалибровка сосудов артериального русла и появление лимфостазов рассматривались в качестве обязательных признаков атрофических изменений. Морфологические признаки угасания специфической функции железы: уменьшение размеров клеток и ядер тиреоцитов, снижение активности ферментов в цитоплазме их — мы расценивали как обязательные проявления атрофического процесса на клеточном уровне.

При сочетанном воздействии электросудорожных раздражений с введением животным холестерина морфологическая характеристика щитовидной железы была близка к характеристике этого органа при классической экспериментальной модели атеросклероза. Некоторые функционально-морфологические различия сводились к менее выраженному увеличению холестерина и β -липопротеидов в сыворотке крови. Последнее объяснялось стимуляцией функциональной активности щитовидной железы как по морфологическим тестам, так и по белково-связанному йоду. Характерно, что после истощения функциональной активности щитовидной железы гиперхолестеринемия и развитие атеросклероза усиливались. Таким образом, при сочетанном воздействии этих факторов было выявлено две фазы: фаза стимуляции деятельности щитовидной железы и фаза снижения функциональной активности.

Учитывая отсутствие работ о состоянии щитовидной железы при обратном развитии атеросклероза, были проведены опыты с применением стимулятора роста *гиббереллина*. В щитовидной железе к концу 3-го месяца экспериментов наблюдалось

снижение функциональной активности. В то же время, если после трехмесячного введения холестерина животные в последующем содержались на обычном рационе, то щитовидная железа у них имела вид хорошо функционирующего органа. Особенно отчетливо это проявлялось у тех животных, которые после холестерина получали с рационом гиббереллин. Как ни в одной другой серии опытов, в этих условиях обнаружены в большом количестве светлые клетки; особенно много их обнаруживали в щитовидных железах животных, получавших, помимо обычного питания, только гиббереллин.

Безусловно, функционально-морфологическое исследование только одной щитовидной железы не исчерпывает проблемы участия ее в сложной биомеханике патологического процесса при атеросклерозе. Однако в совокупности с функционально-морфологическими исследованиями других эндокринных желез, изучением эффекта действия гормонов на периферии, определяемых как с помощью морфологических методов исследования, так и клинко-биохимических, можно составить комплексное представление о характере нарушения деятельности щитовидной железы при атеросклерозе.

Результаты исследований структурных перестроек щитовидной железы при атеросклерозе позволяют понять, почему эксперименты с применением препаратов щитовидной железы приводят, как правило, к ослаблению гиперхолестеринемии и торможению развития атеросклероза. Особенно демонстративно проявляется это в опытах на кроликах с воспроизведением алиментарного атеросклероза. В этих экспериментах тиреоидин или другие препараты щитовидной железы задерживают гиперхолестеринемии и липоидоз аорты, уменьшают содержание холестерина и общих липидов в стенке аорты и способствуют обратному развитию экспериментального атеросклероза. У кроликов, получавших холестерин в сочетании с 6-метилтиоурацилом, степень поражения аорты атеросклеротическим процессом, определяемая планиметрическим методом, имела тенденцию к повышению по сравнению с кроликами, получавшими только холестерин. В щитовидной железе обнаруживались мелкие фолликулы, которые содержали малое количество резко вакуолизированного коллоида. Фолликулы были выстланы высоким кубическим эпителием. В цитоплазме и ядрышках эпителия, выстилающего фолликулы, отмечалось уменьшение базофилии. В аорте кроликов, получавших холестерин в сочетании с тиреоидином, поражение интимы атеросклеротическим процессом было значительно слабее (по сравнению с кроликами, получавшими только холестерин). В щитовидной железе обнаруживались в основном фолликулы средних и больших размеров, заполненные компактным, плотно прилегающим к стенке фолликулов гомогенным коллоидом.

Эпителий, выстилающий фолликулы, был представлен уплощенным кубическим эпителием, высота которого, по сравнению с интактными животными, значительно уменьшена. В цитоплазме и ядрышках фолликулярного эпителия отмечалось заметное снижение базофилии.

Вопрос о значении морфофункционального статуса эндокринных желез в патогенезе атеросклероза в последние годы приобрел новые аспекты в связи с выяснением роли аутоиммунного компонента в патологии. К настоящему времени показано, что экспериментальный атеросклероз у кроликов, предварительно иммунизированных гомологичной тканью щитовидной железы, сопровождается волнообразной гиперхолестеринемией более высокого уровня, чем только при кормлении холестерином.

Несмотря на положительные результаты экспериментов, заместительная терапия тиреоидными гормонами не получила широкого применения. Как оказалось, тиреоидные препараты в первую очередь показаны больным с гиперхолестеринемией, но без выраженной коронарной недостаточности. Опыты же с трийодтиронином показали, что у животных могут возникать дистрофические изменения в сердечной мышце, хотя кардиотоксическое действие тиреоидина и тормозится введением холестерина с пищей.

О том, что среди значительной части больных атеросклерозом действительно наблюдается тенденция к гипотиреозу, свидетельствуют не только приведенные выше данные о структурных перестройках щитовидной железы, но и результаты исследований основного обмена и степени поглощения радиоактивного йода.

Следует учитывать, что, помимо влияния на обмен липидов, гормоны щитовидной железы оказывают прямое действие и на сосудистую стенку, вызывая «дегенеративный склероз адреналинового типа». По-видимому, это сдерживало применение тиреоидных гормонов при атеросклерозе и привело к разработке методики применения тиреоидина совместно с препаратом насыщенных жирных кислот — *линетолом*, который оказывает липотропное и гипохолестеринемическое действие. В этом случае, как предполагают, гормоны щитовидной железы вместе с ненасыщенными жирными кислотами облегчают экскрецию холестерина из организма через печень.

В связи с раскрытием некоторых механизмов регуляции щитовидной железы было предложено много различных препаратов с целью активации щитовидной железы в условиях развивающегося атеросклероза. В последнее время большой интерес вызвали новые гиполипидемические вещества — тритерпеновые гликозиды, обладающие широким спектром биологического действия и оказывающие свое влияние на щитовидную

железу. В связи с этим Н. Ф. Герасимов и соавт. (1985) и Ю. М. Мамазов и соавт. (1985) провели исследование, посвященное влиянию *леонтозида* на функциональную морфологию щитовидной железы при экспериментальной гиперхолестеринемии (*леонтозид* — набор тритерпеновых гликозидов растений *Leontice eversmannii*). Было показано, что *леонтозид* мало токсичен, обладает выраженным гипохолестеринемическим и противоатеросклеротическим действием, повышает фибринолитические свойства крови. Установлено повышение белково-связанного йода в сыворотке крови кроликов при скормливания им *леонтозида*; выяснено, что препарат вызывает перестройку гистоструктуры щитовидной железы, характерную для активизации органа.

При электронно-микроскопических исследованиях, проведенных Н. Ф. Герасимовым и соавт. (1985) по сравнению с интактными животными у кроликов, получавших *леонтозид* в продолжение 120 сут, тиреоциты были увеличены в размерах. На апикальной части поверхности отмечалось много тонких, длинных микроворсинок, базальные мембраны образовывали многослойную петлистую ячеистую структуру. Границы латеральных плазматических мембран формировали пальцевидные и колбовидные выпячивания, способствующие более прочному сцеплению клеток друг с другом. Ядра клеток крупные, хроматин распределен диффузно, гранулярный эндоплазматический ретикулум представлен крупными цистернами овальной и неправильной формы, заполненными гомогенным тонкопетлистым содержимым. Мембраны ретикулума покрыты многочисленными рибосомами. В клетках увеличено число митохондрий. Пластинчатый комплекс развит больше, чем у контрольных животных; увеличено число электронно-плотных телец. В апикальной части — значительное количество электронно-плотных и электронно-неплотных гранул (рис. 47).

Гистологическое строение щитовидной железы кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией, получавших в дополнение к холестерину ежедневно *леонтозид* в дозе 2,5 мг/кг через 30 сут, имело свои особенности. Фолликулы укрупнялись, эпителий был более уплощен, ядра меньших размеров, коллоид содержал меньше резорбционных вакуолей, кровеносные сосуды менее полнокровны. Как показало морфометрическое и стереологическое исследование, практически по всем изученным показателям различия были достоверны.

Через 60 сут у кроликов опытной группы, сравнительно с 30-м днем, микроструктура железы свидетельствовала об ее активации — возрастал объем ядер и увеличивалась высота эпителия фолликулов, отчетливо уменьшался объем коллоида, появлялись «опустошенные» фолликулы, значительно увеличивалось представительство интерфолликулярных островков.

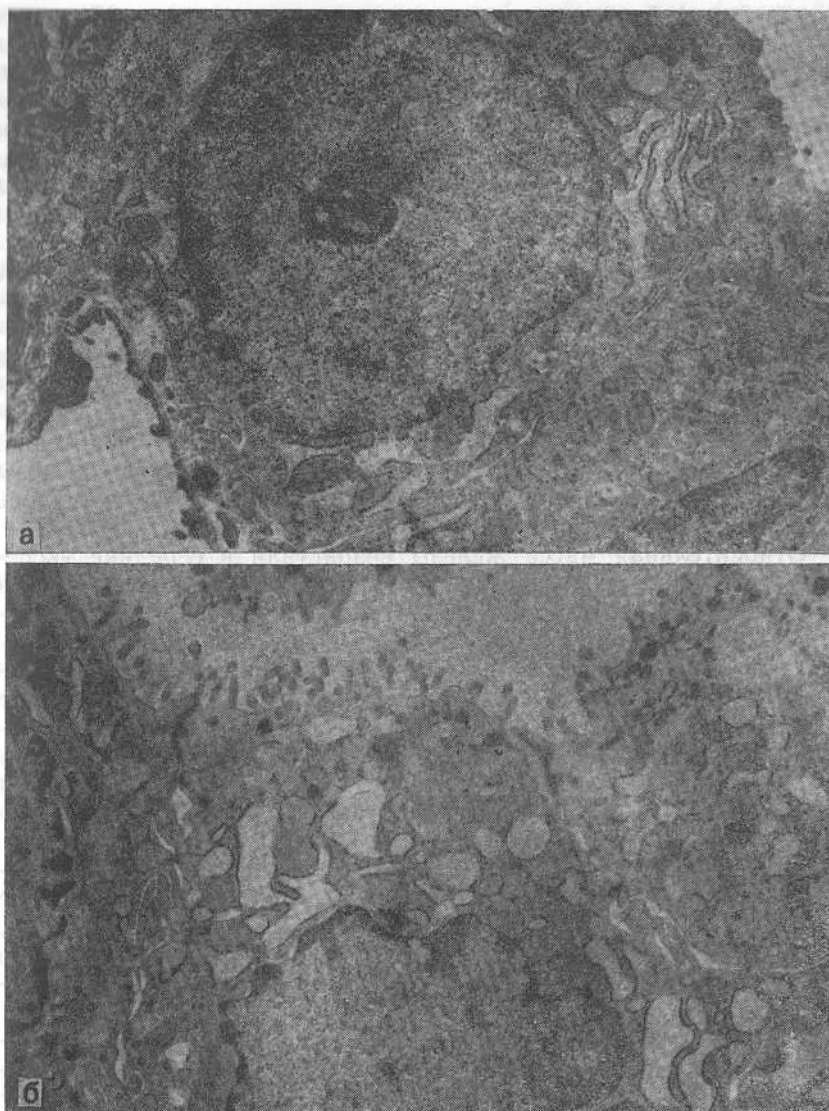


Рис. 47. Электронограмма щитовидной железы кролика.
 а — интактное животное с неизменной ультраструктурой тироцита; б — введение леон-
 тазида в течение 120 сут. Тироциты увеличены в размерах. Много микроворсин на
 апикальной поверхности. Границы латеральных плазматических мембран в виде колбо-
 видных выпячиваний. Мембраны ретикулума покрыты многочисленными рибосомами.
 Увеличение числа митохондрий, $\times 12\,500$ (наблюдение Н. Ф. Герасимова).

В контрольной группе изменения, по сравнению с 30-м сутками, имели противоположную направленность. Фолликулы значительно увеличивались в размерах, приобретали округлые очертания, эпителий отчетливо уплощался, коллоид уплотнялся, окрашивался эозином, интерфолликулярные островки были представлены редкими немногочисленными скоплениями клеток. И в этот период различия между контролем и опытом достоверны почти по всем показателям, но особенно велики между интерфолликулярной тканью и коллоидом.

К концу эксперимента у животных с гиперхолестеринемией (контроль) отмеченная динамика продолжала нарастать — фолликулы крупных размеров содержали «плотный» эозинофильный коллоид; резорбционные вакуоли встречались крайне редко; фолликулы были выстланы резко уплощенным эпителием с «нитевидными» гиперхромными ядрами; обнаруживались единичные островки интерфолликулярного эпителия. У кроликов, получавших препарат, гистоструктура железы была близка к описанной в предыдущие сроки, и отмечалось лишь некоторое уменьшение размеров фолликулов.

Относительная масса железы возрастала в середине эксперимента у животных опытной группы, а в остальные сроки практически не менялась. Изменение индекса *фолликул/эпителий* в контрольной группе, минимального через 30 дней эксперимента, свидетельствовало о прогрессирующем падении активности железы к 60-му и 90-му дням. В опытной группе динамика его была противоположной, однако без резких отклонений. Совокупный морфологический показатель отражает в контроле аналогичные изменения активности органа, как и предыдущий индекс, и к тому же указывает на максимальную активность щитовидной железы к 60-му дню эксперимента. Таким образом, на основании полученных данных можно считать, что активация щитовидной железы в определенной мере участвует в реализации липотропного эффекта леонтозида, а при экспериментальной гиперхолестеринемии назначение препарата предотвращает наблюдающееся в поздние сроки угнетение органа.

Как видно из изложенного, данные о функциональной морфологии щитовидной железы не только способствуют раскрытию патогенетических механизмов атеросклероза, но могут принести определенную пользу для выработки целесообразных методов лечения и предупреждения атеросклероза, направленных на коррекцию сниженной активности органа. Несомненно, что при прогрессирующих формах атеросклероза в щитовидной железе обнаруживаются морфологические признаки, свидетельствующие о снижении ее активности. Когда атеросклероз становится резко выраженным, функция щитовидной железы снижается. Клинические проявления атеросклероза выра-

жены тем сильнее, чем длительнее заболевание, чем значительнее снижена функция щитовидной железы. При гипотиреозе атеросклероз развивается раньше, встречается чаще и бывает более выраженным. Особенно часто поражаются венечные артерии [Боряк П. М., Калинин А. П., 1978].

Таким образом, с одной стороны, снижение функции щитовидной железы способствует развитию атеросклероза, а с другой — прогрессирующий атеросклероз может привести к появлению гипотиреоза, что находит свое отражение в соответствующей структурной перестройке. И хотя морфологические изменения в щитовидной железе при атеросклерозе не строго специфичны и являются выражением ее функционального состояния, они тесно связаны с динамикой атерогенеза. Поэтому так существенно изучение функциональной морфологии щитовидной железы на различных стадиях развития атеросклероза, позволяющее выяснить морфологические эквиваленты механизмов развивающегося дефицита тиреоидных гормонов.

Конечно, тиреоидная недостаточность при атеросклерозе — только один из факторов, играющих роль в возникновении обменных процессов, с которыми связывают развитие атеросклероза. Однако правильные представления о внутриорганных структурных перестройках щитовидной железы могут способствовать выработке наиболее оптимальной схемы патогенетического лечения и профилактики атеросклероза.

ОКОЛОЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Четких данных об изменении уровня концентрации паратгормона в плазме крови в зависимости от атеросклероза в литературе не имеется. Тем не менее приводятся сведения о том, что у больных атеросклерозом с преимущественным поражением коронарных артерий концентрация паратгормона в плазме крови повышалась в среднем в 2 раза, по сравнению с таковой в контроле. При этом увеличение концентрации гормона парашитовидных желез в плазме крови наблюдалось даже при отсутствии выраженной гиперлипидемии. Однако изменений в содержании кальция при этом не отмечалось [Золотов Г. К. и др., 1983]. При хронической же ишемии миокарда на фоне атеросклероза отмечается как гиперкальциемия при нормальном уровне паратгормона, так и нормальная концентрация общего кальция. Выраженная гиперкальциемия отмечалась в основном при нарушении сердечного ритма [Пименов Л. Т., 1983].

Гистологических исследований околощитовидных желез при атеросклерозе крайне мало. Нашим сотрудником В. В. Некачаловым в околощитовидных железах у больных с выраженным атеросклерозом были выявлены склероз и огрубение стромы, в том числе утолщение аргирофильных волокон. От-

мечен значительный диффузный липоматоз с преимущественно окоლოსосудистым расположением жировых полей. Стенки многочисленных крупных сосудов контурировались неотчетливо; эндотелиальные клетки в них имели мелкие вытянутые и гиперхромные ядра. Паренхиму в основном составляли клетки с крупными округлыми ядрами и мелкозернистой светлой цитоплазмой. Располагались клетки сплошными полями или островками. Кое-где имелись псевдожелезистые структуры, светлые клетки в которых принимали призматический вид. В меньшем количестве были представлены клетки с гиперхромными ядрами и узким плохо красящимся ободком цитоплазмы. Среди главных клеток были вкраплены немногочисленные разрозненные оксифильные клетки. В «псевдожелезах» между клетками находились мелкие ШИК-положительные капли «белкового конденсата» — коллоида. Содержание РНК и митотическая активность в ядрах железистых клеток увеличенными не были. ШИК-положительная реакция содержимого цитоплазмы светлых клеток также не отличалась значительной активностью. Количество и распределение липоидов в цитоплазме главных клеток у больных атеросклерозом было равномерным и незначительным.

Таким образом, каких-либо специфических изменений околотитовидных желез, характерных для атеросклероза на светооптическом уровне, не выявлено. Липоматоз железы и снижение количества ШИК-положительных масс в цитоплазме эпителиальных клеток могут свидетельствовать до некоторой степени и о снижении их функциональной активности.

КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Морфологическая картина надпочечников практически здоровых людей вне зависимости от возраста свидетельствует о высоких потенциальных возможностях. Важная роль надпочечников в поддержании гомеостаза в организме обуславливает, по-видимому, как сохранение достаточно высокой функциональной активности желез, так и относительную стабильность их структуры на протяжении жизни. Это подтверждается как вышеприведенными данными о структуре надпочечников в процессе старения, так и результатами биохимических исследований многих авторов.

Большинство исследователей не отводят надпочечникам существенной роли в атерогенезе у человека. R. Stout (1982), упоминая о роли кортикостероидов в атерогенезе, ссылается лишь на одно исследование, связывающее уровень циркулирующих кортикостероидных гормонов с клинически выраженным атеросклерозом. «Клиническая картина, — пишет он, — всегда комплексная, поэтому не оправданы попытки выделения

какого-либо одного фактора, который способствует атеросклерозу». Имеющиеся наблюдения, по его мнению, свидетельствуют о высокой концентрации кортикостероидов, связанной с патологией сердечно-сосудистой системы.

За последние годы были исследованы функциональное состояние коры надпочечников у больных с различными стадиями атеросклероза, влияние гормонов коры надпочечников на развитие экспериментального атеросклероза, факторы, способствующие или препятствующие развитию атеросклероза у лиц с пониженной или повышенной функцией надпочечников. Полученные результаты часто были очень противоречивыми, что связано, вероятно, с одной стороны, с разнообразием методик, применяемых разными авторами, а с другой стороны, с тем, что на основании суммарного определения 17-кетостероидов, отражающих содержание глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенных гормонов, нельзя получить достоверное представление о характере нарушения функции надпочечников. Более совершенными методами исследования было доказано снижение глюкокортикоидной и андрогенной функций коры надпочечников при атеросклерозе коронарных артерий, осложненном инфарктом миокарда. Имеются сведения о стимулирующем влиянии стероидных гормонов на течение атеросклероза. Это положение подтверждается данными о большой склонности к развитию атеросклероза у больных с повышенной функцией надпочечников. И. М. Ганджа и И. М. Фуркало (1978) полагают, что у больных атеросклерозом уже в самых начальных стадиях заболевания наблюдается нарушение нормальных соотношений между гормонами коркового слоя надпочечников с некоторой тенденцией к повышенному выделению глюкокортикоидов и эпиандростерона.

Согласно данным последних лет, влияние коры надпочечников с их глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенной функциями на развитие атеросклероза многогранно: глюкокортикоиды могут способствовать гиперлипидемии, в то же время их дефицит усиливает проницаемость сосудов; минералокортикоиды, повышая кровяное давление, способствуют развитию процесса; дефицит андростерона и дегидроэпиандростерона наблюдается при атерогенных гиперлипидемиях, уменьшение количества андрогенов нарушает синтез и метаболизм липопротеидов; кортизол изменяет активность ферментов аденилциклазной системы и этим увеличивает адгезию и агрегацию тромбоцитов, что является важным атерогенным фактором.

Большое количество функциональных исследований надпочечников в различных стадиях атеросклероза говорит о возросшем интересе к их роли в атерогенезе. Это связано еще и с широким применением в клинике гормональных препаратов,

в частности из коры надпочечников. Вряд ли одними функциональными методами можно решить вопрос о роли гормонов надпочечников в развитии атеросклероза. Функциональные методы исследования дают лишь относительное представление о состоянии надпочечников, так как результаты их зависят не только от функции надпочечников, но также и от состояния органов, участвующих в метаболизме гормонов (в частности, печени), и от состояния экскреторных органов, особенно почек.

Все это подчеркивает необходимость изучения морфологии надпочечников при атеросклерозе. Подобных работ немного. Вероятно, связано это с большой реактивностью надпочечников на различного рода чрезвычайные раздражители. Изменения гистохимических показателей и морфологического строения наблюдаются в надпочечниках уже в первые часы после действия чрезвычайного раздражителя и не зависят от его вида. Между тем сам механизм смерти, агональный период и часто сопровождающие его боль, страх и другие эмоциональные факторы вызывают неспецифические изменения в надпочечниках. Вопрос заключается только в том, успевают ли они развиться до наступления смерти. Длительность латентного периода от момента действия стрессора до появления морфологических изменений, по данным разных авторов, колеблется от 4 до 24 ч. Если смерть наступает быстро и процесс умирания не превышает латентного периода, морфологическое состояние надпочечников целиком зависит от нозологической формы заболевания. При длительном агональном периоде в надпочечниках развиваются неспецифические изменения, которые в известной степени затушевывают изменения в органе, связанные с характером заболевания. Очень важно дифференцировать эти два вида изменений.

Между тем при изучении морфологии надпочечников при атеросклерозе на секционном материале, как правило, нет попыток разделить изменения, связанные с самим атеросклерозом, от изменений, обусловленных процессом умирания: либо описываются все изменения в надпочечнике без учета механизма смерти и длительности агонального периода, либо делается акцент на изменениях, обусловленных процессом умирания без попыток выделить те из них, которые связаны с самим атеросклерозом.

С. А. Степанов (1982), изучая надпочечники на секционном материале, отмечает при атеросклерозе постоянно гиперплазию, ожирение клеток коры и менее постоянно — дистрофические, склеротические и сосудистые изменения. Типичными он полагает выраженную инфильтрацию липидами клеток пучковой зоны за счет увеличения содержания нейтральных жиров и холестерин-эстеров. Одновременно С. А. Степанов наблюдал

повышение нейтральных мукополисахаридов и РНК в клетках клубочковой зоны. Обнаруженные изменения он связывал с повышением функциональной активности надпочечников при атеросклерозе. При прогрессировании атеросклероза, осложненного инфарктом миокарда и кровоизлиянием в мозг, более резко были выражены дистрофические изменения. Ряд авторов отмечали при атеросклерозе гиперплазию коры надпочечников, увеличение липидов и пришли к выводу, что высокая активность коры надпочечников является важным фактором в развитии атеросклероза, особенно у старых людей. Другие у умерших от атеросклероза при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности наблюдали выраженный склероз сосудов надпочечников, дистрофию клеток коры, атрофию клубочковой зоны, наличие «отшнуровок» коркового вещества в виде аденоматозных разрастаний. Полагают, что атеросклероз усугубляет возрастные изменения, усиливая склероз и атрофию, что снижает функциональную активность надпочечников. При инфаркте миокарда на почве выраженного атеросклероза коронарных артерий надпочечники изучала Н. К. Богданович. По ее данным, при смерти через 1—2 сут после первых симптомов инфаркта, в надпочечниках отмечались понижение содержания липидов в пучковой зоне, мелкодисперсный характер сохранившихся липидов, большое количество РНК и ПАС-положительного материала в клетках, дистрофические изменения в них. При смерти через 3—4 сут количество липидов в пучковой зоне повышалось; к 5—10-му дню они выполняли все поля зрения пучковой зоны и имели вид сфероидных капель; повышалось число митозов. В случае смерти от атеросклероза, осложненного хронической декомпенсацией сердца, отмечались морфологические признаки длительного функционального напряжения органа с исходом в истощение.

Отсутствие дифференцировки изменений, связанных с процессом умирания, от изменений, вызванных атеросклерозом как нозологической формой страдания, не позволяло до последнего времени получить достаточно четкое представление о морфологических изменениях, которые свойственны надпочечникам при самом атеросклерозе. В связи с этим нашей сотрудницей В. В. Лавреновой было проведено исследование, в котором по возможности отдифференцировались изменения, развивающиеся в надпочечниках при атеросклерозе человека, от изменений, связанных с возрастом, механизмом смерти и длительностью агонального периода, и в котором ставилась задача сопоставить обнаруженные в надпочечниках изменения со степенью выраженности атеросклероза. Все умершие были разделены на 3 группы: 1) скоропостижная смерть от острого нарушения венозного кровообращения (без инфаркта) на фоне атеросклероза; 2) ишемическая болезнь сердца на фоне коро-

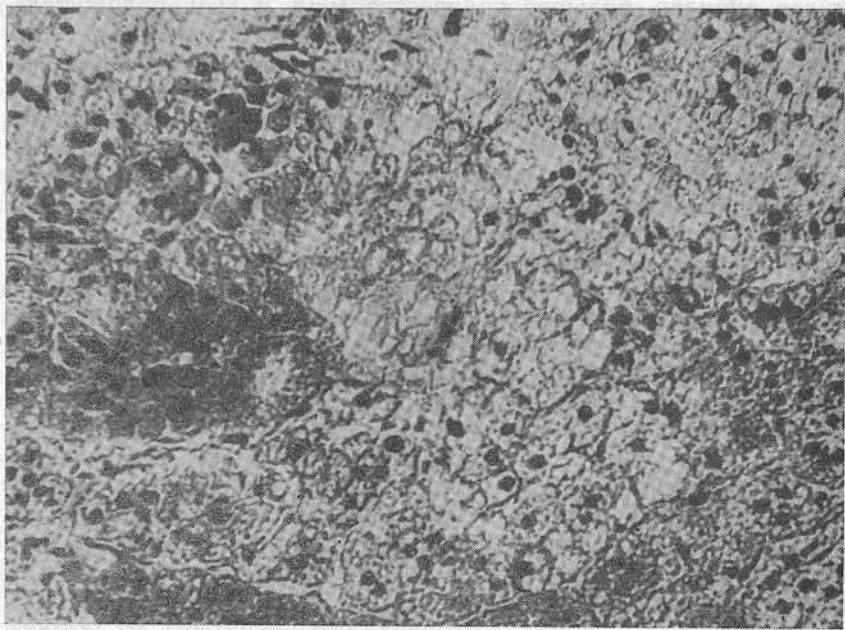
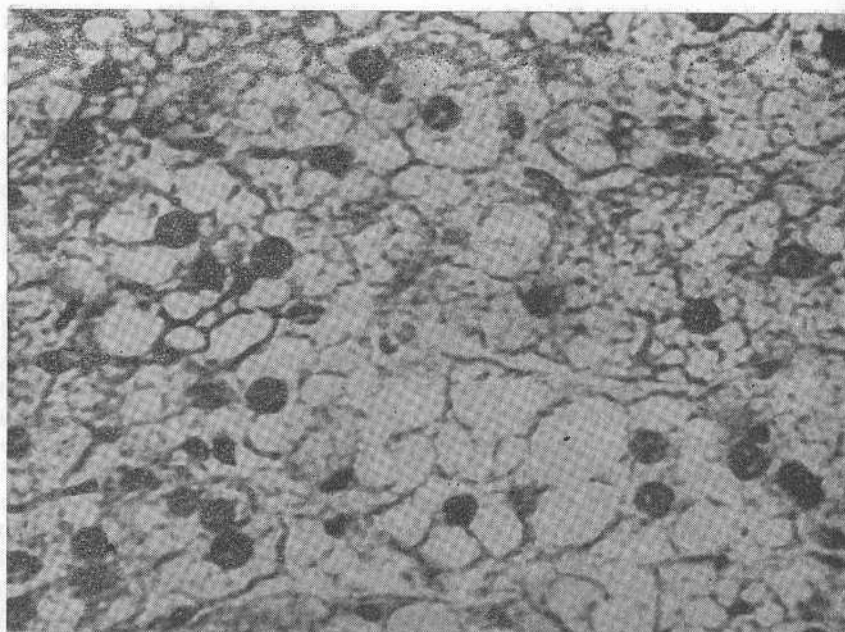


Рис. 1. Микрофотографии тканей, обработанных азотом (а) и азотом и азотом (б). В (а) видны клетки с темными ядрами, в (б) — клетки с темными ядрами и темными ядрами.

парного атеросклероза с давностью смерти до 5 дней после клинических проявлений инфаркта миокарда; 3) смерть при явлениях прогрессирующей хронической сердечной недостаточности при наличии выраженного атеросклероза.

Надпочечники лиц 1-й группы характеризовались достоверным увеличением массы, толщины коры и размеров клеток всех зон. Во всех зонах коры преобладали крупные светлые клетки, в большинстве которых отмечалась резкая вакуолизация цитоплазмы и отчетливо определялись дистрофические изменения. Нередко в коре надпочечников обнаруживались мелкие очаги цитолиза, выполненные жировым детритом (рис. 48, 49). Во всех зонах коры определялось большое количество липидов, которые находились в крупнокапельном состоянии и были представлены преимущественно холестерином и его эфирами. Содержание кетостероидов в коре надпочечников было ничтожным, а количество РНК — значительно сниженным.

Обнаруженные изменения полностью укладывались в картину инфильтративного ожирения коры, аналогичную той, которая наблюдалась при исследовании надпочечников кроликов с экспериментальным холестериновым атеросклерозом. По-видимому, инфильтративное ожирение коры было связано с нарушениями липидного, в частности холестеринового, обмена, которые являются, по мнению большинства исследователей, одним из основных патогенетических факторов атеросклероза.

Наличие инфильтративного ожирения коры надпочечников у лиц 2-й группы позволяло сделать вывод о понижении ее функциональной активности при атеросклерозе, что подтверждалось результатами ряда биохимических исследований.

Применение планиметрического метода для количественной оценки атеросклеротического поражения сосудов и микрометрических измерений при исследовании надпочечников с последующей статистической обработкой полученных показателей позволило установить наличие непосредственной зависимости между характером изменений надпочечных желез и степенью выраженности атеросклеротического процесса. Было выявлено, что тяжесть инфильтративного ожирения коры надпочечников при атеросклерозе человека увеличивалась прямо пропорцио-

Рис. 48. Кора надпочечников.

Смерть при выраженном атеросклерозе от острой коронарной недостаточности. Вакуолизация цитоплазмы клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$.

Рис. 49. Кора надпочечников.

Смерть при выраженном атеросклерозе от острой коронарной недостаточности. Небольшой очаг цитолиза, выполненный жировым детритом. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 140$.

нально степени выраженности атеросклеротических изменений в аорте и венечных артериях сердца¹.

Сходные изменения надпочечников при атеросклерозе описаны и другими авторами, в частности С. А. Степановым (1984). Однако с их трактовкой согласиться нельзя. На основании повышенного содержания в коре липидов и холестерина, являющихся материалом для образования стероидных гормонов, можно сделать вывод о высокой активности коры надпочечников при атеросклерозе. Проведенные нами исследования показали, что накопление липидов в коре надпочечников в тех количествах, которые имеют место при атеросклерозе, является причиной понижения ее функции, так как сопровождается дистрофическими изменениями и некрозом клеток.

Несколько другие изменения обнаружались в надпочечниках лиц, умерших от ишемической болезни сердца при наличии выраженного инфаркта миокарда различной давности. Масса надпочечников, толщина коркового слоя и размеры клеток всех зон при инфаркте миокарда были достоверно выше контроля. Морфологические изменения надпочечников у больных этой группы находились в непосредственной зависимости от времени, прошедшего с момента появления первых клинических симптомов инфаркта до смерти. В случаях скоропостижной смерти от острого инфаркта миокарда с разрывом сердечной мышцы и тампонадой сердечной сорочки во всех отделах коры надпочечников определялись только светлые крупные клетки с отчетливо выраженными дистрофическими изменениями; нередко имели место очаги некроза. Во всех зонах коры наблюдалось высокое содержание липидов и холестерина при незначительном содержании в ней кетостероидов.

В коре надпочечников больных, умерших на 1—2-е сутки после начала развития инфаркта миокарда, определялись очаги дискомплексации клеток и формирование немногочисленных псевдожелезистых структур; появлялись группы темных клеток с мелкозернистой цитоплазмой. Дистрофические изменения отчетливо определялись в большинстве клеток коры; количество и размеры очагов некроза увеличивались. Во всех случаях в коре надпочечников имели место небольшие очаги делипидизации, локализовавшиеся преимущественно во внутренней половине ее; содержание кетостероидов в этих очагах повышалось.

При смерти на 3—5-е сутки усиливались процессы дискомплексации клеток с образованием псевдожелезистых структур,

¹ Известно, что кровоснабжение самих надпочечников осуществляется многочисленными (около 50 для каждого надпочечника) мелкими по калибру артериальными ветвями, отходящими от аорты, почечной, нижней диафрагмальной и иногда чревной артерии, в которых атеросклеротические изменения не регистрируются.

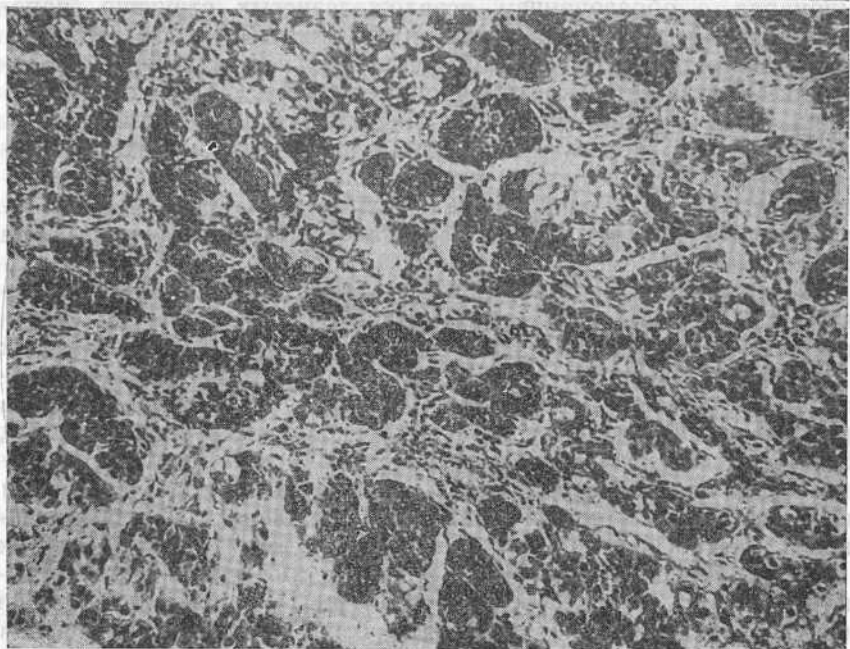
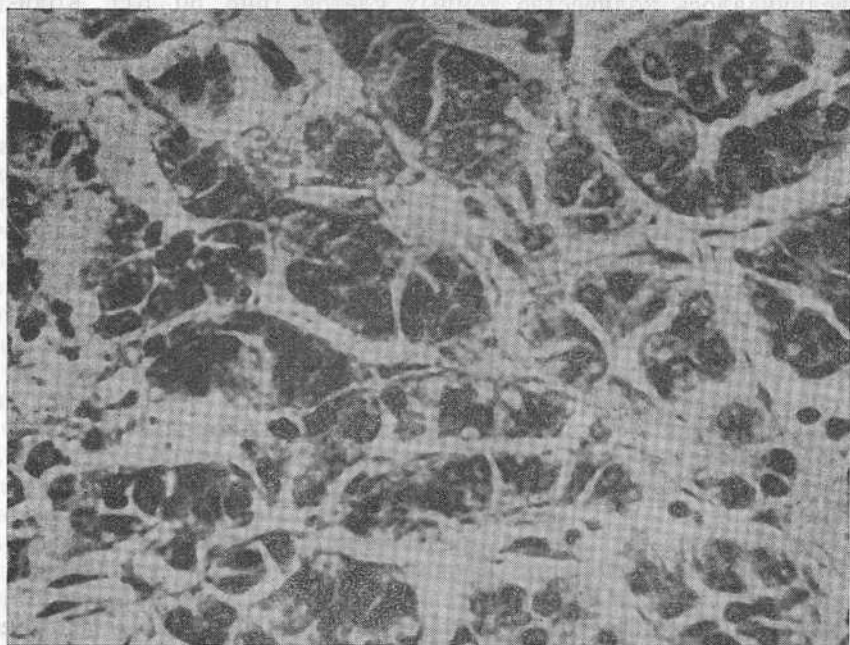
увеличивалось количество темных клеток (рис. 50, 51). Количество очагов делипидизации увеличивалось, и они распространялись, как правило, на всю толщину коры. Количество кетостероидов увеличивалось по сравнению со случаями смерти на 1—2-е сутки после инфаркта. К 16—20-м суткам после инфаркта происходило восстановление исходной структуры коркового вещества надпочечников.

Проведенное исследование показало, что надпочечники больных инфарктом миокарда по основным морфологическим признакам (масса, толщина коры, размеры клеток и в части случаев — содержание липидов) существенно не отличались от надпочечников больных, умерших от острой коронарной недостаточности без инфаркта и характеризовались инфильтративным ожирением коры. Вместе с тем при инфаркте миокарда на фоне инфильтративного ожирения коры отчетливо определялись признаки острого повышения ее функциональной активности, которые были тем выраженнее, чем больше времени прошло с момента появления клинических симптомов инфаркта.

Определенный интерес представляет наличие в надпочечниках больных, умерших в различные сроки после инфаркта миокарда, так называемых псевдожелезистых структур. Весьма вероятно, что перестройка коры надпочечников при инфаркте миокарда с образованием псевдожелезистых структур, напоминающих до некоторой степени фолликулы щитовидной железы, является своеобразной реакцией, направленной на создание запаса глюкокортикоидов, которые в создавшейся ситуации могут в любой момент «понадобиться» организму.

Следует подчеркнуть, что морфологические признаки активации коры надпочечников при инфаркте миокарда носили очаговый характер, что определяло сохранение типичной для атеросклероза картины инфильтративного ожирения коры при этом механизме смерти.

Исследование надпочечников умерших больных при явлениях хронической сердечной недостаточности показало достоверное увеличение их массы и уменьшение толщины пучковой и сетчатой зон коры. В коре надпочечников значительно уменьшалось количество клеточных элементов, что сопровождалось развитием выраженных склеротических изменений (рис. 52, 53). Во всех случаях в коре преобладали темные клетки с гомогенной цитоплазмой (рис. 54). Для хронической сердечной недостаточности была характерна большая распространенность дистрофических и некробиотических изменений клеток коры. В большинстве случаев за пределами надпочечников обнаруживались множественные аденомы. Содержание липидов в пучковой и сетчатой зонах коры было достоверно ниже, чем в контроле; содержание холестерина также значительно сни-



жалось. Кетостероиды в коре надпочечников практически не определялись.

Обнаруженные при хронической сердечной недостаточности морфологические изменения надпочечников свидетельствовали о функциональном истощении коры. Возникающая при этом компенсаторная реакция заключалась в увеличении количества аденоматозных образований; это, по-видимому, и было причиной значительного увеличения массы надпочечников (рис. 55). Значительная выраженность морфологических признаков истощения функции коры и диффузное распространение их обусловили отсутствие при хронической сердечной недостаточности типичной для атеросклероза картины инфильтративного ожирения коры надпочечников. Указанные изменения носят неспецифический характер и не зависят от нозологической формы заболевания, вызвавшего сердечную недостаточность.

Проведенные исследования не позволяют нам полностью согласиться с мнением тех, кто считает, что изменения надпочечных желез не зависят от нозологической формы болезни, а зависят только от особенностей ее течения и быстроты наступления смерти. Наши данные подтверждают лишь вторую часть этого заключения, т. е. зависимость изменений надпочечников от клинического течения заболевания и срока с момента обострения заболевания до наступления смерти. В то же время полученные данные свидетельствуют, что при атеросклерозе в надпочечниках развиваются специфические изменения, которые при исследовании секционного материала отчетливо выявляются только в случаях скоропостижной смерти от атеросклероза с небольшим агональным периодом, т. е. тогда, когда надпочечники не успевают включиться в адаптационные механизмы, связанные с нарушением гомеостаза в организме в процессе умирания. Можно говорить о том, что по мере нарастания атеросклеротического процесса наблюдалось постепенное увеличение функциональной активности клеточных элементов пучковой зоны, ответственной за выработку глюкокортикоидов, с последующим снижением ее при наличии резко выраженного атеросклероза. В клубочковой зоне, ответственной за выработку минералокортикоидов, отмечалось постепенное угнетение функции в связи с нарастающей тяжестью атеро-

Рис. 50. Кора надпочечников.

Смерть при выраженном атеросклерозе на 5-е сутки после инфаркта миокарда. Псевдожелезистые структуры, состоящие из темных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$.

Рис. 51. Кора надпочечников.

Смерть при выраженном атеросклерозе на 5-е сутки после инфаркта миокарда. Участки светлых клеток чередуются с участками темных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 140$.

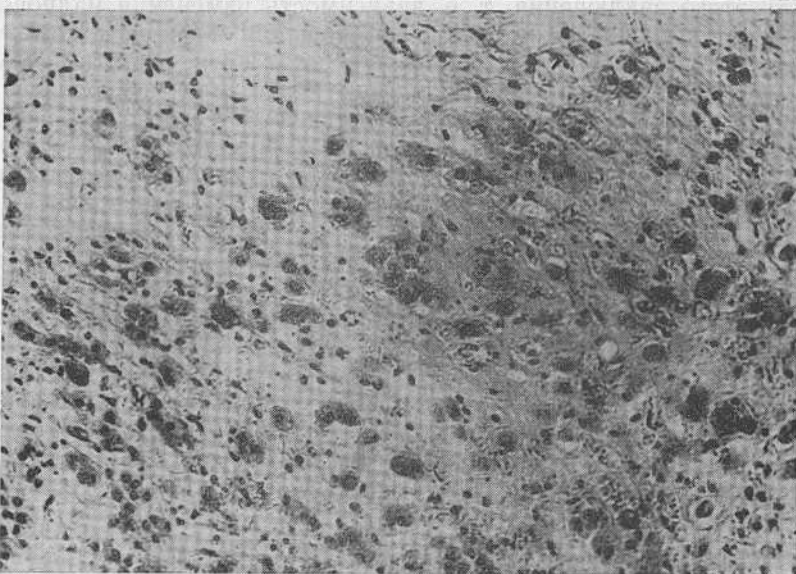
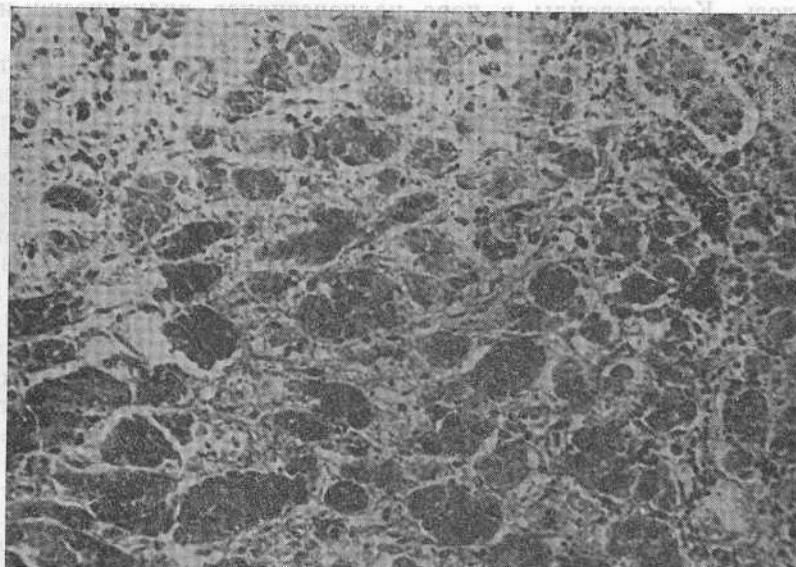


Рис. 52. Кора надпочечников.

Смерть при выраженном атеросклерозе от хронической сердечной недостаточности. Уменьшение количества клеточных элементов. Умеренно выраженный склероз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 90$.

Рис. 53. Кора надпочечников.

Смерть при выраженном атеросклерозе от хронической сердечной недостаточности. Резко выраженный склероз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 90$.

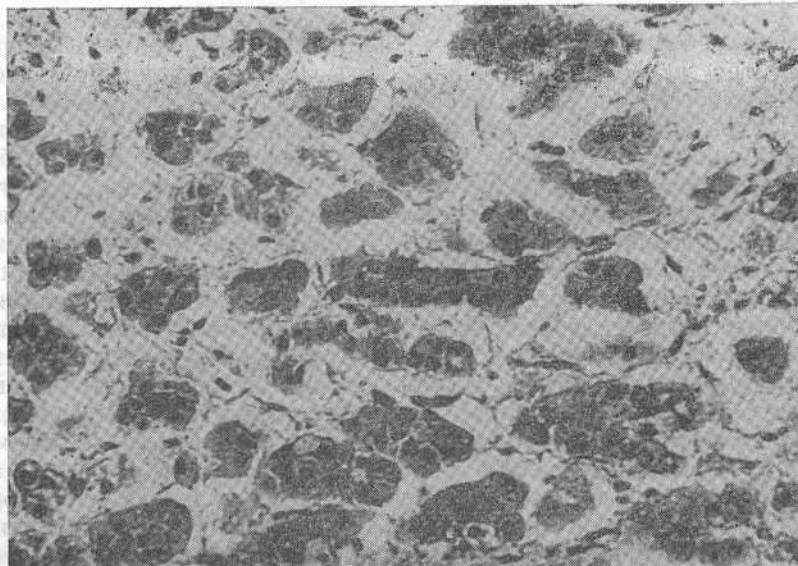


Рис. 54. Кора надпочечников.

Смерть при выраженном атеросклерозе от хронической сердечной недостаточности. Клетки пучковой зоны располагаются в виде небольших групп и коротких тяжей. Преобладают темные клетки с гомогенной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 140$.

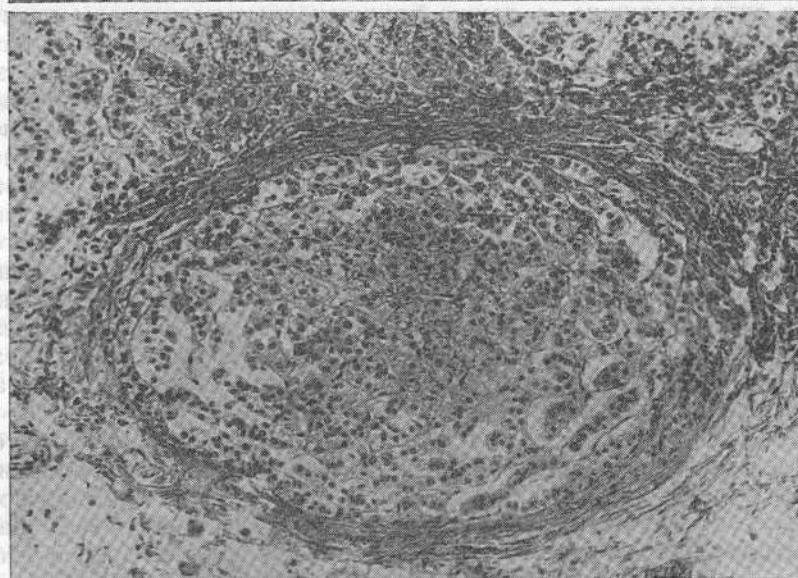


Рис. 55. Аденома надпочечников, состоящая из светлых пенистых клеток. Смерть при выраженном атеросклерозе от хронической сердечной недостаточности. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 63$.

склероза. Аналогичная динамика снижения функций по мере развития атеросклероза отмечалась и со стороны сетчатой зоны, ответственной за выработку андрогенов.

Проведенные исследования позволяют говорить об усилении функции надпочечников, особенно его пучковой зоны, в более ранние сроки развития атеросклероза. Это можно трактовать как компенсаторно-приспособительное проявление в условиях патологического процесса. В последующем, по-видимому, эта способность истощается, так как снижается функциональная активность пучковой зоны в поздних тяжелых стадиях развития атеросклероза. Об этом свидетельствуют результаты корреляционного анализа объема ядер клеток пучковой зоны коры надпочечников и выраженности атеросклеротического процесса: чем меньше объем ядер, а соответственно и функциональная активность пучковой зоны, тем выраженнее атеросклеротические поражения.

Обнаруженные специфические для атеросклероза гистоморфологические изменения коры надпочечников у лиц, погибших от насильственной смерти при наличии атеросклероза и погибших скоропостижно, а также прижизненные результаты исследований функционального состояния этих желез свидетельствуют об участии надпочечников в патогенезе атеросклероза у человека. Однако эти наблюдения не дают возможности ответить на вопрос о том, какое место им отвести в атерогенезе; возникают ли они как следствие нарушенного метаболизма, лежащего в основе атеросклероза, или, наоборот, инфильтративное ожирение клеток коркового слоя надпочечников повинно в расстройстве обмена веществ, в частности жирового. В надпочечниках осуществляется основной обмен холестерина в организме, и поэтому атеросклероз можно предположительно поставить в связь с повышением функций надпочечных желез. С другой стороны, есть мнение, что атеросклероз у людей, развиваясь на фоне физиологической плюригландулярной недостаточности, усугубляет дисфункцию надпочечников.

Морфологические данные, полученные на секционном материале, не раскрывают механизмы, приводящие к гиперплазии коры надпочечников с обилием содержания в них липидов при прогрессировании атеросклероза; это можно расценивать как результат повышенной функции надпочечников. С другой стороны, эти изменения можно объяснить нарушением липидного, в частности холестерина, обмена, свойственного атеросклерозу.

Проводились неоднократные попытки сопоставления морфологической картины изменений, возникающих в надпочечниках при экспериментальном атеросклерозе, с результатами гистологического и гистохимического исследований надпочечников при атеросклерозе у человека. Большое количество работ

посвящено изучению влияния глюкокортикоидных гормонов на течение экспериментального атеросклероза. Были получены разные результаты у разных животных. На основе многочисленных опытов с разноречивыми результатами можно предположить, что адренокортикотропный гормон и кортизон активно участвуют в регуляции липидного обмена и, возможно, поэтому влияют на развитие атеросклероза [Ганджа И. М., Фуркало Н. К., 1978; Stout R., 1982].

Представляют интерес наблюдения над изменением функционального состояния надпочечников при развитии экспериментального холестерина атеросклероза. Было отмечено, что через 50 дней после начала кормления холестерином функция надпочечников снижалась; после прекращения дачи холестерина через 21 день функция нормализовалась. Противоречивыми оказались результаты морфологических исследований надпочечников при экспериментальном холестерин атеросклерозе. Одни авторы при холестерин атеросклерозе у кроликов наблюдали увеличение массы надпочечников, гипертрофию и гиперплазию большинства клеток пучковой зоны, наличие аденом как под капсулой, так и в самой коре, большое количество суданфильных веществ в коре, повышенное содержание РНК и полисахаридов в пучковой и сетчатой зонах. Другие при гистологическом исследовании надпочечников обнаруживали значительное накопление липидов во всех трех зонах (клубочковой, пучковой и сетчатой) и гипертрофию клубочковой зоны, в которой, как известно, происходит образование альдостерона и кортикостерона. Ряд исследователей отмечали снижение содержания аскорбиновой кислоты и повышение активности кислой фосфатазы в клетках пучковой и сетчатой зон. Наряду с гиперплазией коры надпочечников при экспериментальном холестерин атеросклерозе обнаруживали также большое количество дистрофичных клеток, образующих обширные поля в пучковой и сетчатой зонах. В связи с этим было высказано предположение, что в результате увеличения активности надпочечников при экспериментальном атеросклерозе одновременно протекают два противоположных процесса: с одной стороны, гибель и распад участков коры, а с другой — усиленный рост и активация сохранившихся участков. Однако наряду с работами, в которых описывались морфологические признаки повышения функции коры надпочечников, появлялись публикации о понижении активности коры при экспериментальном атеросклерозе.

Для уточнения представлений о морфологических изменениях в надпочечниках при экспериментальном атеросклерозе наша сотрудница В. В. Лавренова провела специальное исследование на различных моделях: холестерин атеросклероза; нейрогенной модели атеросклероза; модели с соче-

танным воздействием экзогенного холестерина и длительного функционального напряжения нервной системы.

Длительное введение холестерина с пищей приводило к значительной экзогенной гиперхолестеринемии и развитию атеросклеротических изменений в аорте у всех подопытных кроликов. Относительная масса надпочечников при этой модели атеросклероза увеличивалась в 2,2—3,2 раза и была достоверно выше, чем в контроле. Введение холестерина приводило также к значительному утолщению коры надпочечников и увеличению размеров клеток всех зон. Во всех наблюдениях в коре определялись отчетливо выраженные дистрофические изменения клеток и очаги некроза. Содержание липидов в коре надпочечников при введении кроликам холестерина резко увеличивалось. Жировые включения в клетках пучковой и сетчатой зон нередко имели форму одной крупной капли, занимавшей всю цитоплазму и оттеснявшей ядро к периферии. Вместе с тем уменьшалось содержание кетостероидов и РНК и значительно снижалась фосфатазная активность.

Таким образом, морфологические изменения, обнаруженные в надпочечниках кроликов при холестериневом атеросклерозе, свидетельствовали о низкой функциональной активности коркового слоя, что находилось в полном соответствии с результатами биохимического определения суммарных оксикортикостероидов в суточной моче, уровень которых, начиная с 5-го дня, был снижен на протяжении всего опыта.

Последующие кариометрические исследования и дисперсионный анализ показывали, что к 4,5 мес кормления холестерином отмечается резкое и статистически достоверное уменьшение объема ядер клеток пучковой зоны ($p < 0,01$) при высоком показателе силы влияния (0,80) фактора кормления холестерином. Уменьшение объема ядер клеток пучковой зоны наряду с морфологическими признаками снижения функциональной активности коры надпочечников определяется степенью снижения секреторной активности клеток.

Весьма вероятно, что причина понижения функции коры надпочечников при этой модели атеросклероза кроется в резкой инфильтрации клеток липидами, сопровождающейся, по-видимому, значительным нарушением обменных процессов в клетках, приводящих к дистрофическим изменениям и некрозу их. Инфильтрация клеток коры липидами развивалась, вероятно, вследствие значительной экзогенной гиперхолестеринемии, имевшей место при данном способе воспроизведения атеросклероза. Наличие большого количества липидов в клетках коры, сопровождающееся дистрофическими изменениями и некрозом их, при одновременном незначительном содержании кетостероидов следует расценивать как инфильтративное ожирение коры надпочечников.

Высокая масса надпочечников, утолщение коркового слоя и гипертрофия его клеток — в других условиях это классические признаки повышения активности коры, однако при введении холестерина они обусловлены накоплением липидов в клетках коры и служат уже морфологическими признаками ее инфильтративного ожирения.

Некоторые авторы на основании полученных морфологических данных делали вывод о повышении активности коры при такой модели атеросклероза, что, по нашему мнению, неправильно. При оценке функции коры большинство авторов пользовались классическими морфологическими признаками ее активности, которые при длительном введении холестерина служат, по нашим данным, показателями инфильтративного ожирения адренокортикоцитов. Игнорирование факта инфильтративного ожирения коры явилось, по-видимому, следствием ограниченного круга примененных методик исследования надпочечников, что и послужило основной причиной ошибочных выводов.

Длительное функциональное напряжение центральной нервной системы, создававшееся при помощи повторных электросудорожных приступов, приводило к развитию умеренной эндогенной гиперхолестеринемии и в части случаев — к отложению липидов в аорте. Относительная масса надпочечников при нейрогенном атеросклерозе была достоверно выше, чем у кроликов контрольной группы. Толщина коры надпочечников также увеличивалась, а размеры клеток пучковой зоны значительно превышали контроль. В коре надпочечников кроликов, подвергавшихся воздействию электросудорожных приступов, преобладали темные клетки с гомогенной цитоплазмой. Во многих клетках коры определялись дистрофические изменения, а при большой длительности опыта (180 дней) имели место мелкие очаги некроза. У всех кроликов этой серии опытов значительно снижалось содержание липидов и холестерина в клетках пучковой зоны. В большинстве наблюдений отмечалось резкое уменьшение количества кетостероидов в коре надпочечников и понижение активности кислой и щелочной фосфатазы. Таким образом, при экспериментальном нейрогенном атеросклерозе в морфологической картине надпочечников преобладали признаки пониженной функции коры: отчетливо выраженные дистрофические изменения адренокортикоцитов, наличие микроочагов некроза, значительное снижение содержания липидов в пучковой зоне, падение фосфатазной активности в клетках коры и ничтожное содержание в них кетостероидов. В то же время определялись морфологические признаки высокой активности коры надпочечников, которые заключались в достоверном увеличении массы надпочечников, некотором утолщении коры и гипертрофии ее клеток.

Такое состояние надпочечников, вероятно, было связано с длительной и сильной стимуляцией электросудорожными приступами, которые являются одним из классических стрессоров, и последующим истощением функциональных резервов железы. Обнаружение морфологических признаков активации коры являлось доказательством повышенной ее функции в ранние сроки опыта, что подтверждалось также высоким уровнем оксикортикостероидов в суточной моче в период с 36-го по 60-й и с 90-го по 114-й дни опыта. Истощением функциональных резервов надпочечников определялось наличие морфологических признаков пониженной активности коры и статистически значимое снижение уровня суммарных оксикортикостероидов в суточной моче в конце опыта (со 114-го до 180-го дня).

Изменения коры надпочечников, обнаруженные при нейрогенном атеросклерозе, в определенной степени соответствовали морфологической картине коры в стадию истощения общего адаптационного синдрома.

При сочетании функционального напряжения центральной нервной системы с введением холестерина у всех кроликов повышалось содержание холестерина в крови и развивались атеросклеротические изменения в аорте, однако как уровень гиперхолестеринемии, так и степень выраженности атеросклеротического процесса при этой модели были достоверно ниже, чем при классической холестериновой модели атеросклероза.

Некоторое торможение гиперхолестеринемии и атеросклероза при сочетании электросудорожных приступов с введением холестерина объяснялось, по-видимому, повышением функциональной активности коры надпочечников в ранние сроки опыта (с 36-го по 60-й день, по данным биохимических исследований) и повышением в те же сроки функции щитовидной железы.

Надпочечники кроликов этой серии опытов характеризовались достоверным повышением относительной массы, утолщением коры и увеличением размеров клеток всех зон. У всех кроликов в клетках пучковой зоны отчетливо выявлялись дистрофические изменения. Содержание липидов в пучковой и сетчатой зонах было невысоким и при длительности опыта 92 дня существенно не отличалось от контроля. Содержание кетостероидов в надпочечниках кроликов при сочетанном воздействии холестерина и электротравмы оказалось незначительным, а количество РНК и активность кислой фосфатазы резко снижались.

Анализ изменений надпочечников при сочетанном воздействии холестерина и электросудорожных раздражений показал, что они в значительной степени напоминали изменения, вызванные введением одного холестерина, и могли быть оценены как проявления инфильтративного ожирения коры. Инфильт-

ративное ожирение клеток коры надпочечников при этой модели атеросклероза, как и при холестериновой модели, являлось причиной понижения их функциональной активности, что подтверждалось пониженным содержанием суммарных оксикортикостероидов в суточной моче в конце опыта.

Степень инфильтративного ожирения коры надпочечников при одновременном воздействии холестерина и электротравмы была ниже, чем при введении одного холестерина. Это объяснялось, по-видимому, более низким уровнем гиперхолестеринемии при данной модели атеросклероза и повышением функциональной активности коры в ранние сроки опыта, что сопровождалось, вероятно, использованием части холестерина для синтеза глюкокортикоидов.

Таким образом, при всех моделях атеросклероза, исследованных нами, в надпочечниках обнаруживались значительные гистологические и гистохимические изменения, характер которых зависел от способа воспроизведения атеросклероза.

Одной из задач наших исследований было выяснение зависимости изменений надпочечников от степени выраженности атеросклеротического процесса. Изменения надпочечников, характеризовавшиеся инфильтративным ожирением клеток коры, находились в непосредственной зависимости от степени выраженности атеросклеротических изменений в аорте. Тяжесть изменений надпочечников нарастала с увеличением степени выраженности атеросклеротического процесса. Бóльшей степени атеросклеротических изменений при холестериновой модели заболевания по сравнению с опытами, в которых холестерин вводился на фоне функционального напряжения нервной системы, соответствовала и бóльшая выраженность инфильтративного ожирения коры надпочечников.

Вслед за нашими данными появились сообщения о том, что уже на ранних сроках экспериментальной гиперхолестеринемии, когда нет еще отложения липидов в аорте, надпочечники значительно увеличены в размерах; налицо и другие признаки, свойственные высокой функциональной активности их коры. Корреляция этих признаков с симптомами повышения активности секретирующих ядер переднего гипоталамуса и отсутствие реакции коры надпочечников на введение холестерина после блокады ядер гипоталамуса аминазином показали, что повышение функции коры надпочечников на ранних стадиях эксперимента возникает в результате стимуляции их при участии передних ядер гипоталамуса. С точки зрения избыточной стимуляции коры надпочечников со стороны нейросекреторных образований гипоталамуса можно рассматривать и образование множественных аденоматозных структур в коре надпочечников на ранних сроках опытов.

Последующие изменения в коре надпочечников в виде появления мелких темных клеток с компактной цитоплазмой и очагов некробиоза во внутренних отделах пучковой и сетчатых зон рассматривается как функциональное истощение клеток в результате предшествующей избыточной деятельности на ранних сроках опытов. Истощение функции коры надпочечников, надо полагать, лежит в основе наблюдаемого в поздние сроки опытов обеднения коры надпочечников липоидами и аскорбиновой кислотой. В результате повреждения клетки пучковой зоны, вероятно, теряют способность захватывать холестерин из крови либо синтезировать его.

Наши данные показывают, что в оценке функции коры надпочечников не только учитывать сроки эксперимента, но и трактовать обнаруженные морфологические изменения с функциональных позиций более сдержанно. Примером этого служит разрастание аденоматозных структур, которые, судя по запасам в клетках липоидов и аскорбиновой кислоты, способны к синтезу гормонов и являются своеобразными компенсаторными приспособлениями для выравнивания функции органа. Поэтому и на более поздних сроках опытов продукция гормонов может быть не нарушена.

Наличие выраженных структурных изменений в надпочечниках у кроликов дает возможность предполагать, что они принимают определенное участие в патогенезе экспериментального атеросклероза. Обнаруженное на разнообразных моделях атеросклероза снижение функциональной активности коры надпочечников создавало, по-видимому, благоприятные условия для развития атеросклеротических изменений, так как последние были тем более выражены, чем значительней снижалась функция коры надпочечников (об активности надпочечников судили по содержанию суммарных оксикортикостероидов в суточной моче).

Функциональные и морфологические изменения надпочечников, возникающие в процессе развития экспериментального атеросклероза, носят, по мнению М. Н. Солун и Е. Я. Соколова (1977), отчетливо выраженный фазовый характер. Если к исходу 1 мес проявления гиперфункции коркового вещества уступают по своей выраженности дистрофическим и некробиотическим изменениям, то через 3—4 мес наблюдаются отчетливые признаки повышения функциональной активности пучковой зоны, отражающие, видимо, завершение процесса адаптации надпочечников к действию хронического раздражителя — избытка холестерина. Это, несомненно, повышает устойчивость животных к воздействию неблагоприятных факторов. К исходу 5—10-го месяца эксперимента обычно резко снижается масса надпочечников и уменьшаются размеры пучковой зоны. Эти явления, казалось бы, можно объяснить существованием си-

системы обратного взаимодействия в рамках гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Однако остается невыясненной причина возникающего несоответствия между морфологическими и функциональными показателями: на фоне нормализации массы и структуры надпочечников сохраняются признаки повышенной активности коркового и мозгового вещества.

Накопление холестерина в надпочечниках может в какой-то мере служить показателем, подтверждающим снижение выработки глюкокортикоидов корой надпочечников, а гипертрофия клубочковой зоны свидетельствует о повышении продукции минералокортикоидов, наступающем в результате кормления холестерином. Угнетение холестерином глюкокортикоидной функции надпочечников способствует активации гиалуронидазы и усилению сосудистой проницаемости, а также изменениям в составе гликозаминогликанов сосудистой стенки. Повышение активности минералокортикоидов и катехоламинов приводит к изменениям в минеральном обмене, которые, в свою очередь, усиливают липидную инфильтрацию сосудистых стенок. Сопоставляя экспериментальные данные с клиническими наблюдениями, можно допустить, что чем длительнее течение клинического атеросклероза, тем выраженнее изменения в надпочечниках, ограничивающие их функциональный резерв. Если уровень гормонов в условиях спокойной обстановки удовлетворяет потребность организма, то в условиях большого напряжения функция надпочечников может оказаться недостаточной, что обусловит тяжелое течение инфаркта миокарда. С этих позиций понятно стремление клиницистов ввести в арсенал лечебных средств при остром инфаркте глюкокортикоиды. Они оказываются более эффективными при лечении кардиогенного шока, чем минералокортикоиды. Возможно, что в этих случаях глюкокортикоиды оказывают не только фармакодинамическое действие, но могут служить и заместительной терапией.

Высказанные предположения находят до некоторой степени подтверждение в работах по изучению биосинтеза кортикостероидов в надпочечниках при экспериментальном атеросклерозе у собак. Было установлено, что изменение биосинтеза кортикостероидов зависело как от продолжительности пребывания животных на атерогенном рационе, так и от степени выраженности атеросклеротического процесса. На начальных этапах моделирования атеросклероза (1,5—2 мес получения атерогенной диеты) отмечалось усиление биосинтеза кортикостерона и альдостерона в надпочечниках. При длительном содержании собак на атерогенном рационе и хорошо выраженных атеросклеротических поражениях сосудов снижается биосинтез в надпочечниках гидрокортизона, кортикостерона, кортизола и альдостерона. В тех же условиях опыта, но при отсутствии выраженных атеросклеротических изменений сосудов наблюдалось

повышение образования гидрокортизона, кортикостерона и снижение биосинтеза альдостерона. У собак, находившихся на атерогенном рационе, при изучении биосинтеза кортикостероидов в надпочечниках обнаруживалось накопление 11-дезоксигидрокортизона.

Значительный интерес представляет вопрос об обратимости изменений в коре надпочечников, развивающихся при кормлении животных холестерином, в связи с необходимостью выяснения принципиальной возможности коррекции вызываемых этими изменениями нарушений метаболизма. После отмены холестерина и перевода животных на обычный лабораторный режим наблюдается постепенное восстановление структуры надпочечников. Однако даже через 6 мес после отмены холестерина во внутренних отделах пучковой и сетчатой зон наблюдались различных размеров очаги дистрофии и участки некролиза. Период нормализации структуры коры надпочечников совпадает со снижением уровня холестерина в крови. Морфометрический анализ обратимости изменений коры надпочечников кроликов после отмены введения холестерина также свидетельствует, что изменения коры надпочечников кроликов, развивающиеся при непродолжительном введении холестерина, в значительной степени обратимы. По-видимому, это зависит от гистофизиологии железы, изменения функционального состояния которой сопровождаются значительными колебаниями стероидных гормонов, становящихся (в определенных пределах) привычными. Обратимость изменений можно рассматривать как свидетельство того, что при непродолжительном увеличении в железе холестерина в большинстве ее клеток не развивается грубых изменений, приводящих к деструкции. Еще более интересен вопрос о возможности и степени обратимости изменений коры надпочечников, развивающихся при длительном введении холестерина. Однако этот вопрос пока неосвещен.

Между тем, как показали И. Б. Лившиц и И. А. Швед (1978), в процессе моделирования экспериментального атеросклероза содержание в плазме крови альдостерона не изменяется на 30-й день и снижается на 60-й. Нагрузки метопироном и кортикотропином выявляют сохранение резервов минералокортикоидной функции коры надпочечников у животных; при нагрузке дексазоном выявлено сохранение резервов на 30-й и истощение их на 60-й день.

В литературе имеются данные о благоприятном действии гормонов коры надпочечников и адренокортикотропного гормона на течение экспериментального атеросклероза [Ганджа И. М., Фуркало Н. К., 1978]. В то же время почти отсутствуют работы, посвященные воспроизведению экспериментального атеросклероза на фоне недостаточности функции надпочечников. Это, по-видимому, объясняется трудностью поста-

новки экспериментов подобного характера, поскольку надпочечниковая недостаточность, полученная путем экстирпации или резекции надпочечных желез, обычно ведет к тяжелому состоянию, вплоть до гибели животных, и неизбежно требует заместительной терапии гормонами коры надпочечников. Единственная работа принадлежит Т. Б. Аблязимовой (1972), которая моделировала надпочечниковую недостаточность у животных с экспериментальным атеросклерозом иммунизацией гомологичной тканью надпочечных желез. Введение гомологичной ткани подопытным кроликам на всех сроках эксперимента вызывало в надпочечниках структурные изменения, характеризующие недостаточность функции этого органа. Обнаруживаемое на этой модели атеросклероза снижение функции коры надпочечников уже в ранние сроки эксперимента создавало благоприятные условия для развития атеросклеротических изменений, так как, согласно данным литературы, глюкокортикоиды тормозят развитие экспериментального атеросклероза. Отличительной особенностью холестеринемии у животных, предварительно иммунизированных гомологичной тканью надпочечников, была ее монотонность с незначительными колебаниями уровня на всех сроках эксперимента, тогда как в группе контрольных животных (кормление холестерином) холестеринемия носила волнообразный характер. Имелась выраженная корреляция между тяжестью атеросклеротических поражений интимы аорты и степенью снижения морфофункциональной активности надпочечников. Сравнение динамики изменения площади поражения интимы аорты и морфологического изменения стенки аорты при экспериментальной гиперхолестеринемии показало, что предварительная иммунизация гомологичной тканью надпочечников вызывала более быстрое и прогрессирующее нарастание площади атеросклеротических поражений аорты.

Можно допустить, что в наблюдениях Т. Б. Аблязимовой снижение морфофункциональной активности надпочечников уже на ранних сроках эксперимента (1,5 мес) обуславливало активацию эндогенной гиалуронидазы в связи с уменьшением тормозящего действия глюкокортикоидов на этот фермент. Вследствие этого возникали изменения в структуре гликозаминогликанов; повышалась проницаемость сосудистой стенки и создавались благоприятные условия для развития атеросклероза, что согласуется с мнением об усилении сосудистой проницаемости в условиях дефицита глюкокортикоидов. Не исключена и другая возможность: в ходе развития аутоиммунного процесса реакция антиген — антитело сопровождается выделением гистаминаподобных веществ, обуславливающих увеличение проницаемости основной субстанции артериальной стенки, что и осуществляется, по-видимому, через активацию тканевой гиалуронидазы. Какие бы объяснения мы ни пыта-

лись приводить и насколько бы они ни были приняты, факт сочетанного действия иммунизации гомологичной тканью надпочечников и экспериментальной гиперхолестеринемии заслуживает несомненного внимания, так как отчетливо демонстрирует, что в условиях надпочечниковой недостаточности создаются какие-то способствующие факторы для прогрессирующего развития атеросклероза.

При рассмотрении функциональной морфологии надпочечников при атеросклерозе у человека мы особо выделяли изменения, наблюдаемые у лиц, умерших скоропостижно от острой коронарной недостаточности без наличия инфаркта миокарда, и лиц с ишемической болезнью с наличием выраженного инфаркта миокарда. При скоропостижной смерти от ИБС на фоне атеросклероза морфологические и гистохимические изменения в надпочечниках разнообразны. Их можно подразделить на острые (связанные с темпами умирания) и хронические (связанные с особенностями течения ИБС). Острые изменения носят адаптационно-приспособительный характер, весьма динамичны и отражают функциональную морфологию «аварийного синдрома неспецифической адаптации». При смерти в ближайшее время от момента приступа стенокардии они, по мнению В. И. Алисиевича, выражены слабо (скоропостижная «острая» смерть); к концу суток — выявляются более отчетливо, свидетельствуя о функциональном напряжении органа (скоропостижная «замедленная» смерть). Подобные суждения о слабой выраженности изменений в надпочечниках в ближайшие часы после смерти, вероятно, не совсем точны: они связаны с невозможностью проведения гистоэнзимологического исследования надпочечников человека из-за быстро развивающихся посмертных изменений. С этой целью нами совместно с Н. М. Кочубей изучалось морфофункциональное состояние надпочечников на модели острой сосудистой недостаточности у котов с использованием патофизиологических показателей изменения гемодинамики, биохимических, гистохимических и морфометрических методов.

После 5-часовой гипотонии, вызванной действием ганглиоблокаторов, морфометрически определялось достоверное уменьшение размеров клеток всех зон коркового слоя надпочечников, сочетавшееся с увеличением липидов клубочковой и сетчатой зон; количество липидов пучковой зоны оставалось неизменным. Содержание РНК в цитоплазме клеток коры по сравнению с надпочечниками контрольных животных было снижено. Гистоэнзимологически в этот период отмечалось снижение активности неспецифических окислительно-восстановительных ферментов (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, β -оксибутиратдегидрогеназа), особенно четко определяющееся в пучковой зоне. Угнетение окислительно-вос-

становительных процессов сочеталось с понижением стероидогенеза, которое подтверждалось падением активности β -оксидирующей гидрогеназы, участвующей в начальных этапах окисления холестерина. Хотя изменения содержания суммарных 11-оксикортикостероидов в плазме крови через 2,5 и 5 ч и не наблюдалось, это не противоречило морфофункциональным изменениям, свидетельствующим о понижении функции коры надпочечников в условиях гипотонии. После 5-часовой гипотонии в гипоталамусе отмечалось достоверное увеличение объемов супраоптического и паравентрикулярного ядер нейронов, свидетельствующее о повышении их функциональной активности. Это сочеталось с депонированием нейросекрета в клетках, их отростках и задней доле гипофиза.

Через 24 ч после окончания 5-часовой гипотонии достоверных изменений в размерах клеток коры надпочечников и содержании в них липидов не наблюдалось. Количество РНК в цитоплазме клеток коры оставалось пониженным. Активность неспецифических окислительно-восстановительных ферментов во всех отделах коры приближалась к исходному уровню, а активность в пучковой зоне была ниже, чем при искусственной гипотонии. Морфофункциональные показатели, свидетельствующие о сохранившейся недостаточности надпочечников, сочетались с достоверным уменьшением содержания 11-оксикортикостероидов в плазме крови. В гипоталамусе через 24 ч после окончания 5-часовой искусственной гипотонии размеры супраоптического и паравентрикулярного ядер нейронов снижались, содержание нейросекрета в них и нейрогипофизе уменьшалось.

В основе обнаруженных изменений в надпочечниках при гипотонии, вероятней всего, лежит смешанная гипоксия. Поэтому спустя 24 ч после выхода животных из искусственной гипотонии отмечается замедленное восстановление функции. Развивающаяся в условиях гипотонии недостаточность надпочечников, особенно их глюкокортикоидной функции, можно рассматривать не только как повреждение, но и как своеобразное приспособление, направленное на сохранение жизнеспособности организма.

Приведенные экспериментальные данные об изменении надпочечников в условиях острой сосудистой недостаточности лишь раз свидетельствуют, что характер изменений надпочечников у лиц, умерших от атеросклероза, в значительной степени зависит от клинического течения заболевания, механизма и быстроты наступления смерти.

Следует помнить, что изучение типичных для атеросклероза изменений надпочечников можно проводить лишь на секционном материале судебно-медицинских вскрытий при насильственной смерти и в случаях скорострительной смерти от атеро-

склероза с коротким агональным периодом. Во всех других случаях необходимо тщательно дифференцировать специфические изменения надпочечников, вызванные самим атеросклерозом, от неспецифических изменений, обусловленных механизмом наступления смерти, длительностью агонального периода.

Приведенные данные о функциональной морфологии надпочечников при атеросклерозе у человека и в эксперименте в значительной степени пополняют сведения об изменениях, развивающихся в этих жизненно важных эндокринных железах, обеспечивающих стабильность гомеостаза. Тем не менее они не могут служить доказательством прямой связи нарушения уровня кортикостероидов с атеросклерозом. По-видимому, взаимоотношения этих процессов более сложные, непрямые. Изложенные материалы о структурных изменениях надпочечников, в том числе и экспериментальные наблюдения, еще не доказывают, что кортикостероиды непосредственно способствуют развитию атеросклероза. Наиболее вероятно, что связь между функцией надпочечников и атеросклерозом опосредована через изменения углеводного обмена и секрецию инсулина. Это тем более возможно, что гормоны надпочечников, наряду с гормоном щитовидной железы, соматотропным гормоном и глюкагоном выступают в роли физиологических антагонистов инсулина в регуляции углеводного обмена и обеспечении оптимального уровня глюкозы в крови. Кроме того, глюкокортикоиды влияют не только на специфическую чувствительность клеточных рецепторов к инсулину, но и на деградацию инсулина в гепатоцитах и секрецию инсулина, тормозят гликолиз, усиливают глюконеогенез и глюконеогенез [Дудаев В. А., Горин В. В., 1986]. Все это заставляет проявлять определенную сдержанность в оценке прямой связи между функцией надпочечников и атеросклерозом.

СЕМЕННИКИ

На протяжении последних лет внимание многих исследователей привлечено к выяснению влияния половых гормонов на развитие атеросклероза. Интерес к изучению роли половых гормонов в патогенезе атеросклероза возник благодаря общеизвестному факту устойчивости женщин до определенного возраста к этому заболеванию. По нашим данным, в возрасте до 59 лет от атеросклероза умирали мужчины в 2 раза чаще, чем женщины. Однако неясно, объясняются ли эти различия ускоренным развитием атеросклеротического процесса у мужчин или защитными свойствами женского организма. В равной степени непонятно, как эти различия соотносятся с гормональной секрецией. Тот факт, что после менопаузы различия в заболеваемости атеросклерозом сглаживаются, указывает на участие

эндокринных механизмов, однако не исключается и возможная роль других факторов [Stout, R., 1982]. Половые различия касаются и уровня липидов, и липопротеидов в крови. Содержание в крови липидов у сравнительно молодых женщин отличается от такового у мужчин соответствующего возраста более низким уровнем холестерина. Об определенной роли половых гормонов в развитии атеросклероза свидетельствуют и клинические данные эффективности терапии этого страдания андрогенами. Показано регулирующее влияние тестостерона на холестеринный обмен в мужском организме. Результаты экспериментальных исследований и клинического наблюдения дают право предположить, что торможение гиперхолестеринемии и атеросклероза андрогенами лучше выражено в случае эндогенной их недостаточности, достигнутой в эксперименте предварительной кастрацией.

В то же время, по клиническим данным, применение андрогенных гормонов у мужчин вызывает благоприятные изменения показателей обмена липидов и белков у больных среднего возраста, в клинической картине которых выражен невротический компонент, обусловленный, возможно, эндогенным дефицитом половых гормонов. Положительный эффект от применения гормонов нельзя связывать только с их холестеринснижающим действием. Известно, что метаболический и сосудистый факторы, имеющие важное значение в генезе атеросклероза, также находятся под гормональным контролем. Клинические наблюдения показали, что мужской половой гормон может активировать фибринолиз и повышает в крови свободный гепарин. Имеются данные о действии половых гормонов непосредственно на сосудистую стенку. В последнее время широко обсуждается влияние андрогенов на углеводный обмен. Для выяснения роли мужских и женских половых гормонов в возникновении и течении атеросклеротического процесса было проведено большое количество экспериментов на лабораторных животных. Трудно делать определенные выводы из противоречивых результатов исследований, посвященных влиянию половых гормонов на атеросклероз. По-видимому, полученные данные зависят от многих факторов: вида экспериментальных животных, изучаемых артерий и половых гормонов, диеты и характера изменений липидного обмена.

Таким образом, многочисленные исследования показывают, что хотя роль половых гормонов в генезе атеросклероза не всегда очевидна, дисфункция половых желез, эндогенный дефицит андрогенных гормонов прямо или косвенно могут оказать влияние на развитие и течение атеросклероза. Играя определенную роль в гуморальной регуляции обмена липидов, метаболизма сосудистой стенки, печени, метаболизма холестерина, находясь в тесной связи с другими железами внутренней

секреции, половые гормоны в зависимости от условий приобретают то большее, то меньшее значение в развитии и течении атеросклероза.

Следует подчеркнуть, что если биохимия и эндокринология имеют на сегодняшний день определенные достижения в плане изучения особенностей выработки и метаболизма мужских половых гормонов в организме при атеросклерозе и даже в терапевтическом применении их, то в патоморфологии до сих пор не дана конкретная морфологическая характеристика гормонпродуцирующих клеток мужской половой железы при этом заболевании. Не представлена динамика структурных изменений эндокринного аппарата яичек и в условиях экспериментального гиперхолестеринового атеросклероза. Эти данные важны еще и потому, что, как показали биохимические исследования, выработка и метаболизм мужских половых гормонов у экспериментальных животных (особенно у кроликов) существенно отличаются от таковых у человека. К настоящему времени в литературе имеются единичные морфологические исследования половых желез при атеросклерозе, которые носят чисто описательный характер. Отмечено, что среди мужчин, умерших от различных причин, наличие атрофии половых желез коррелирует со слабо выраженным атеросклерозом аорты и коронарных артерий. С. А. Степанов (1982), изучая яички при атеросклерозе, обнаружил лишь атрофию интерстициальных клеток, увеличение количества липофусцина и уменьшение липидов в них и связал эти изменения только с возрастом. По другим данным, атеросклероз значительно ускоряет инволютивные процессы в половых железах, в основе чего лежит гипоксия, возникшая в связи с застойным полнокровием на почве хронической сердечной недостаточности, обусловленной атеросклерозом [Regadera G., 1985].

Авторы проводили исследования в основном на материале умерших от прогрессирующей хронической сердечно-сосудистой недостаточности, т. е. в финале страдания, когда изменения носят неспецифический характер и не зависят от нозологической формы заболевания, вызвавшего сердечно-сосудистую недостаточность.

S. Kus и соавт. (1970) определяли зависимость между интенсивностью атеросклероза и гистологическими изменениями в яичках, которые они разбили на 2 группы. К первой группе были отнесены мужчины с нормальным строением яичек, ко второй — с выраженными явлениями атрофии и гиалиноза стромы. Атеросклероз аорты был одинаков в обеих группах. Атеросклероз мозговых артерий был более выражен во второй группе. Выраженный атеросклероз коронарных артерий встречался чаще в первой группе, чем во второй, причем чаще в молодом возрасте. Частота инфаркта миокарда была одинакова

в обеих группах, но в первой группе инфаркт наблюдался у более молодых мужчин.

Нам представлялось целесообразным попытаться выявить изменения гормонпродуцирующих клеток яичек, обусловленных самим атеросклерозом, вне зависимости от осложнений, возникающих в процессе течения атеросклероза; постараться дифференцировать эти изменения от изменений, связанных с возрастом, и проследить динамику возникающих изменений в инкреторной части яичек в зависимости от стадии и степени выраженности атеросклероза; выявить динамику изменений в эндокринном аппарате яичек у кроликов в зависимости от длительности алиментарной гиперхолестеринемии степени атеросклеротического поражения аорты и сопоставить полученные данные с результатами исследования секционного материала. Эта задача была выполнена нашей сотрудницей А. А. Топчан; на основе выведенного Ю. А. Медведевым и А. С. Портным понятия о формуле аппарата клеток Лейдига (*гландулоцитов*) она провела исследование, в котором смогла успешно интерпретировать функциональные сдвиги, происходящие в гормонопозе яичек в связи со степенью и стадией выраженности атеросклероза. При этом изучались не только клетки Лейдига, но и клетки Сертоли (*сустентоциты*); учитывались количественная характеристика объема гормонпродуцируемой паренхимы и активность сперматогенеза.

Известно, что семенники выполняют две функции: гаметогенную, направленную на образование сперматозондов и связанную с семенными канальцами, и инкреторную, заключающуюся в образовании половых гормонов, которые секретируют клетки Лейдига и Сертоли. Если функция клеток Лейдига к настоящему времени известна и никто не сомневается, что выработка мужского полового гормона *тестостерона* осуществляется этими клетками, то функцию клеток Сертоли еще не до конца можно считать выясненной. Клетки Сертоли выполняют, по крайней мере, следующие основные функции: являются трофическим матриксом для зародышевых клеток, среди которых только сперматогонии имеют непосредственный контакт с базальной мембраной; играют определенную роль в синхронизации жизненного цикла половых клеток; секретируют жидкость в просвет канальцев; служат «передовым постом» гематотестикулярного барьера, осуществляя фагоцитоз и элиминацию обломков дегенерирующих половых клеток, и образуют двухступенчатый механический барьер на пути проникновения аутоагрессивных продуктов в кровь; предположительно синтезируют два типа гормонов — *ингибин* и *эстрогены*. Полифункциональность клеток Сертоли является серьезным препятствием для однозначной функциональной интерпретации морфологических признаков, указывающих на пониженную или повышенную ак-

гивность клетки. А. А. Топчан использовала для морфологической оценки состояния клеток Сертоли их количество в каналах, тинкториальные свойства ядра и колебание содержания суданофильных липидов в цитоплазме. Разумеется, этих показателей недостаточно для определенных выводов, но можно предположить вероятность связи изменений в клетках Сертоли с продукцией эстрогенов. Указанные «подробности» об изучении функциональной морфологии мужской половой железы мы изложили для того, чтобы подчеркнуть значение имеющихся в настоящее время в руках морфолога достаточных знаний о функциональной значимости структурных компонентов. В своих исследованиях мы основное внимание, естественно, обращали на секреторную часть яичка — гормонпродуцирующие клетки Лейдига и Сертоли. Такое несколько искусственное выделение инкреторной части яичка было связано с тем, что мужская половая железа изучалась как орган внутренней секреции, гормоны и метаболиты которого наряду с андрогенным эффектом оказывают значительный и разносторонний метаболический эффект.

Изучение специфических изменений в мужских половых железах при атеросклерозе проводилось у лиц, умерших насильственной смертью, у которых при вскрытии не было выявлено никаких прижизненных заболеваний, кроме латентно протекавшего атеросклероза. Такой подбор материала для исследования давал возможность изучить морфологические изменения инкреторной части половых желез на ранних этапах развития атеросклероза и проследить динамику этих изменений в зависимости от стадии и степени выраженности атеросклеротического процесса. При этом особое внимание обращалось на отсутствие патологии со стороны предстательной железы — аденомы и рака, при которых, как показали наши исследования [Хмельницкий О. К., Степанов С. А., Медведов Ю. А., 1984], в эндокринном аппарате яичка обнаруживаются характерные структурные перестройки.

Материал для исследования изменений в инкреторной части мужских половых желез при атеросклерозе был разделен в каждой возрастной группе в зависимости от тяжести атеросклероза, которая документировалась методом количественной и качественной оценки по Г. Г. Автандилову (1984). Такое распределение материала давало возможность сопоставить динамику происходящих при атеросклерозе изменений в половых железах в различные возрастные периоды и выяснить роль исходного (возрастного) морфофункционального состояния гормонпродуцирующих клеток. Масса половых желез у лиц с атеросклерозом была несколько ниже, чем у практически здоровых людей. В группе здоровых лиц вторая степень активности была зарегистрирована в 69 %, а в группе с атеросклерозом — только

в 45 % наблюдений. Первая степень активности сперматогенеза в контрольной группе отмечалась в 19 % случаев, у лиц с атеросклерозом — в 38 %. У больных с атеросклерозом чаще встречались случаи с нулевой степенью активности сперматогенеза (в 17 % по сравнению с 12 % в контроле).

В возрастной группе 30—39 лет при начальном атеросклерозе I стадии, помимо значительного количества капель жира в интерстициальной ткани (рис. 56), были обнаружены морфологические признаки несколько пониженной функциональной активности гормонпродуцирующих клеток Лейдига (по сравнению с возрастным контролем), что выражалось в виде повышенного процента «малых инволюционирующих» клеток, уменьшения количества общих липидов в клетках Лейдига, накопления нейтральных жирных кислот в цитоплазме клеток Сертоли, снижения количества кетостероидов, ослабления реакции Шульца на холестерин. При II стадии атеросклероза морфометрические и гистохимические данные указывали на повышение функциональной активности гормонпродуцирующих клеток Лейдига как по сравнению с предыдущей группой наблюдений с атеросклерозом I стадии, так и по сравнению с возрастным контролем. Значительно увеличенным было относительно увеличенным было количество клеток Лейдига, в них повышалось содержание мелкокапельного жира, кетостероидов, холестеринэстеров (рис. 57).

При резко выраженном атеросклерозе IV стадии морфологические признаки указывали на резкое понижение функциональной активности гормонпродуцирующих клеток Лейдига: уменьшалось их количество и появлялись «большие» клетки с пикнотичными ядрами (рис. 58, 59). В таких клетках определялись крупные капли суданфильного жира при отрицательной реакции на кетостероиды и холестеринэстеры. Появление подобных клеток расценивалось нами как признак «инфильтративного ожирения» клеток Лейдига. В «малых инволюционирующих» клетках, процент которых также был повышенным, выявлялось обилие пигмента (рис. 60). В цитоплазме клеток Сертоли определялось повышенное количество нейтральных жирных кислот.

В возрастной группе 40—49 лет начальному атеросклерозу I и II стадий при небольшой степени распространенности процесса соответствовали морфологические картины, указывающие на повышенную функциональную активность лейдиговских клеток, что выражалось в увеличении их относительного количества, приходящегося на один каналец, резком увеличении процентного содержания «средних» — функционально активных — клеток (рис. 61). Ядерно-цитоплазматический коэффициент клеток Лейдига этих групп наблюдений был равен 0,29, что указывало на увеличение размеров клеток за счет цитоплазмы.



Рис. 56. Интерстициальная ткань яичка мужчины 38 лет с атеросклерозом I стадии. Значительное количество крупнокапельного жира. Окраска суданом III и IV, $\times 100$.



Рис. 57. Интерстициальная ткань яичка мужчины 40 лет с атеросклерозом II стадии. Значительное количество кетостеронидов. Окраска по Ашбель-Зелигману в модификации Труупильда, $\times 100$.

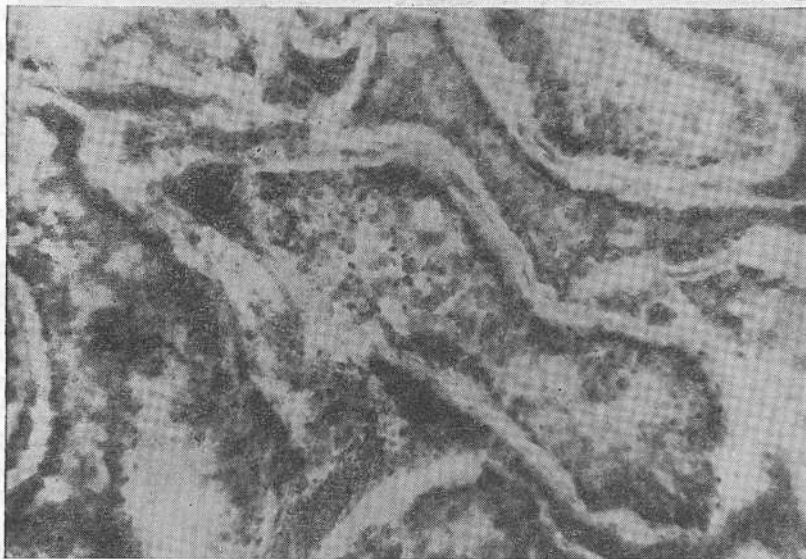


Рис. 58. Интерстициальная ткань яичка мужчины 31 года с атеросклерозом IV стадии.

Выраженный склероз ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Рис. 59. Интерстициальная ткань яичка мужчины 35 лет с атеросклерозом IV стадии.

Выраженный склероз ткани. Окраска черным суданом, $\times 100$.

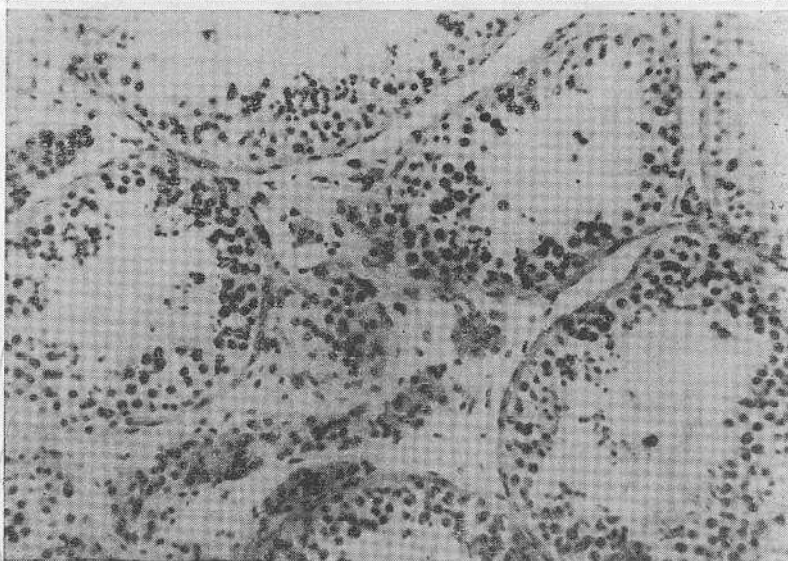
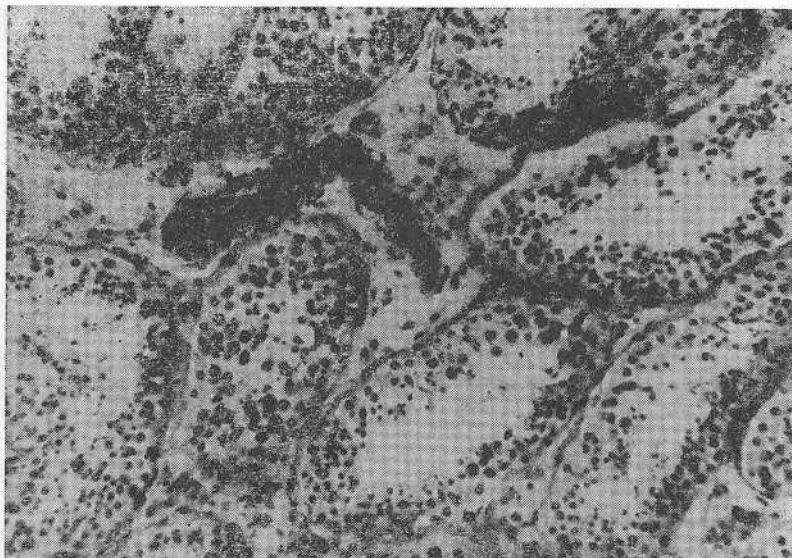


Рис. 60. Интерстициальная ткань яичка мужчины 41 года с атеросклерозом IV стадии.

Небольшие островки инволюционирующих клеток Лейдига, выраженный склероз интерстициальной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Рис. 61. Интерстициальная ткань яичка мужчины 40 лет с атеросклерозом II стадии.

Большие островки средних клеток Лейдига. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

В клетках Лейдига определялось значительное количество мелкокапельного жира, кетостероидов, холестеринэстеров, цитоплазменной и ядрышковой РНК. В следующих группах наблюдений при атеросклерозе II стадии и четвертой степени распространенности и при атеросклерозе IV стадии соответственно увеличению степени тяжести процесса нарастали морфологические признаки снижения функциональной активности гормонпродуцирующих клеток: уменьшалось их общее количество, нарастал процент «инволюционирующих» клеток, появлялись клетки с признаками «инфильтративного» ожирения (рис. 62). Соответственно уменьшалось и количество выявляемых кетостероидов, холестеринэстеров. В клетках Сертоли определялось значительное количество общих липидов и нейтральных жирных кислот (рис. 63).

Таким образом, при резко выраженном атеросклерозе IV стадии морфометрические и гистохимические данные указывали на низкую функциональную активность инкреторной части половой железы, которая была значительно ниже возрастного контроля. Стенка семенных канальцев была утолщенной, фиброзированной; в интерстиции определялось увеличенное количество коллагеновых волокон и соединительнотканых клеток, уменьшалось число капилляров.

В возрастной группе 50—59 лет наблюдалась аналогичная предыдущей группе закономерность. II стадии развития атеросклероза соответствовали картины повышенной функциональной активности лейдиговского аппарата: повышенное содержание кетостероидов, холестеринэстеров, увеличенный процент «средних» — функционально — активных клеток. В группе наблюдений с IV стадией атеросклероза было зарегистрировано резкое снижение количества функционально активных клеток. Большинство клеток Лейдига было типа «малых инволюционирующих» форм, загруженных значительным количеством пигмента (рис. 64). И только 20 % составляли функционально активные — «средние» — клетки Лейдига. В интерстиции отмечались явления выраженного склероза, редукции капиллярной сети. Собственная оболочка семенных канальцев также была утолщенной за счет огрубения эластического каркаса и увеличения количества коллагеновых волокон (рис. 65).

В возрастной группе 60—69 лет при атеросклерозе II стадии количество клеток Лейдига оставалось на уровне возрастного контроля. Несколько повышенным был процент функционально активных — «средних» — клеток Лейдига. В них определялось значительное количество кетостероидов, холестеринэстеров. В клетках Сертоли обнаруживалось обилие суданофильного жира. При атеросклерозе III стадии имело место уменьшение общих размеров клеток Лейдига, нарастание процента «инволюционирующих» форм. Резко уменьшено было и ко-

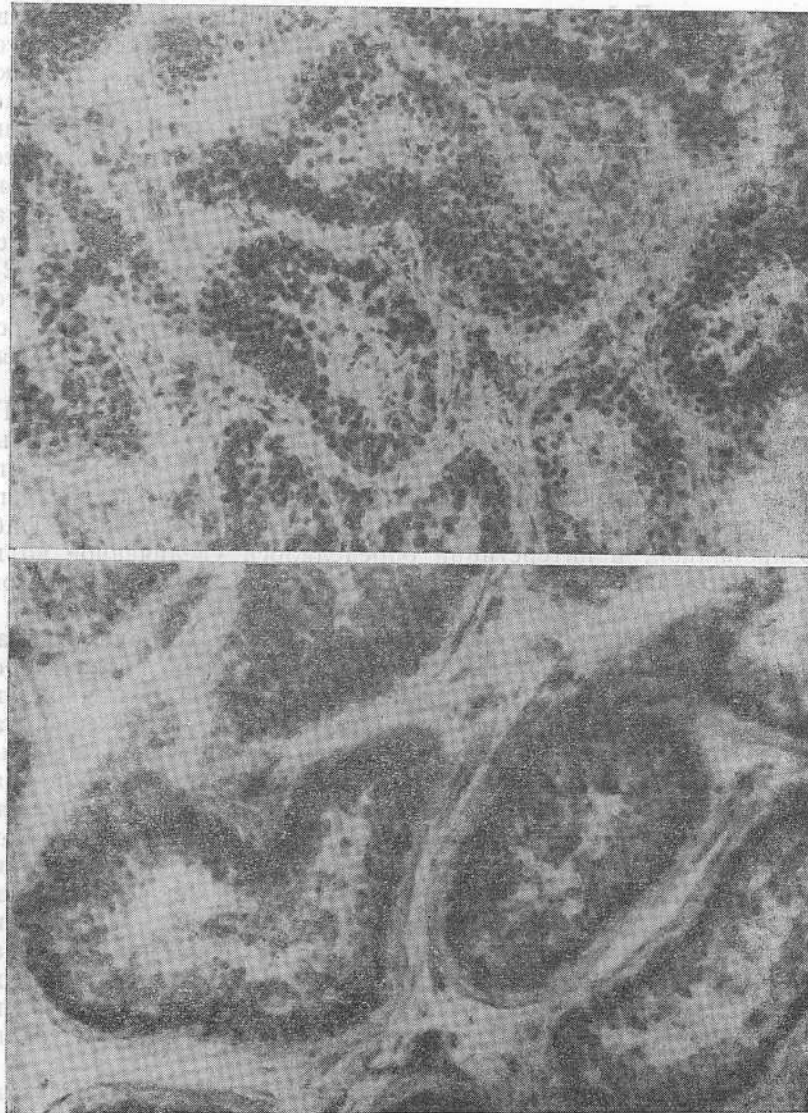


Рис. 62. Интерстициальная ткань яичка мужчины 47 лет с атеросклерозом IV стадии.
Незначительные жировые включения. Окраска суданом III и IV, $\times 100$.

Рис. 63. Интерстициальная ткань яичка мужчины 49 лет с атеросклерозом IV стадии.
Липиды в базальных отделах клеток Сертоли. Окраска суданом черным, $\times 100$.



Рис. 64. Интерстициальная ткань яичка мужчины 56 лет с атеросклерозом IV стадии.

Выраженный склероз ткани, небольшие группы инволюционирующих клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Рис. 65. Интерстициальная ткань яичка мужчины 52 лет с атеросклерозом IV стадии.

Фиброз. Утолщение стенки семенных канальцев. Окраска по Ван-Гизону и на эластик по Хариту, $\times 100$.

личество суданофильного жира в клетках Сертоли и Лейдига, уменьшено количество кетостеронидов, холестеринэстеров. РНК выявлялась только в единичных клетках Лейдига. Отмечались значительный склероз интерстиция, утолщение собственной оболочки семенных канальцев.

Анализ морфометрических и гистохимических данных в группах с атеросклерозом и сопоставление их с возрастным контролем выявили определенную динамику изменений морфофункционального состояния лейдиговского аппарата половой железы в зависимости от тяжести атеросклероза. Во всех возрастных группах имело место увеличение числа гормонпродуцирующих клеток при начальном атеросклерозе. Увеличивалось количество общих липидов в клетках Лейдига и Сертоли, кетостеронидов и холестеринэстеров. При резко выраженном атеросклерозе IV стадии относительное количество клеток Лейдига падало ниже контрольного уровня. Изменялось и процентное соотношение морфофункциональных типов клеток Лейдига. Если при начальном атеросклерозе подавляющее большинство составляли функционально активные — «средние» — клетки (их количество, по сравнению с контролем, почти удваивалось в возрастных группах 30—49 лет), то при IV стадии развития атеросклероза количество «средних» клеток резко снижалось за счет возрастания количества «малых инволюционирующих» клеток и «больших» клеток Лейдига с признаками «инфильтративного ожирения» (рис. 66, 67). Наиболее демонстративны были изменения числа гормонпродуцирующих клеток Лейдига в группах 30—39 лет и 40—49 лет. Незначительное увеличение числа гормонпродуцирующих клеток в старших возрастных группах объясняется, вероятно, отсутствием в этом возрасте камбиальных элементов — «малых незрелых» клеток Лейдига.

Определение числа сертолиевых клеток на поперечных срезах семенных канальцев, размеров их ядер с последующим статистическим анализом показало, что эти параметры характеризуются постоянством и не зависят от тяжести атеросклероза. Выраженному атеросклерозу IV стадии соответствовало накопление общих липидов и нейтральных жирных кислот в базальных отделах цитоплазмы клеток Сертоли.

Морфофункциональное состояние гормонпродуцирующих клеток при различных стадиях атеросклероза коррелировало с изменениями, происходящими в интерстиции. При выраженном атеросклерозе IV стадии наблюдались фиброз интерстиция, фиброз и огрубение эластического каркаса собственной оболочки семенных канальцев.

Полученные результаты не позволяют согласиться с мнением авторов, утверждающих, что фиброз интерстиция в половых железах при выраженном атеросклерозе является следствием нарушения кровообращения — гипоксии. Выявленные нами

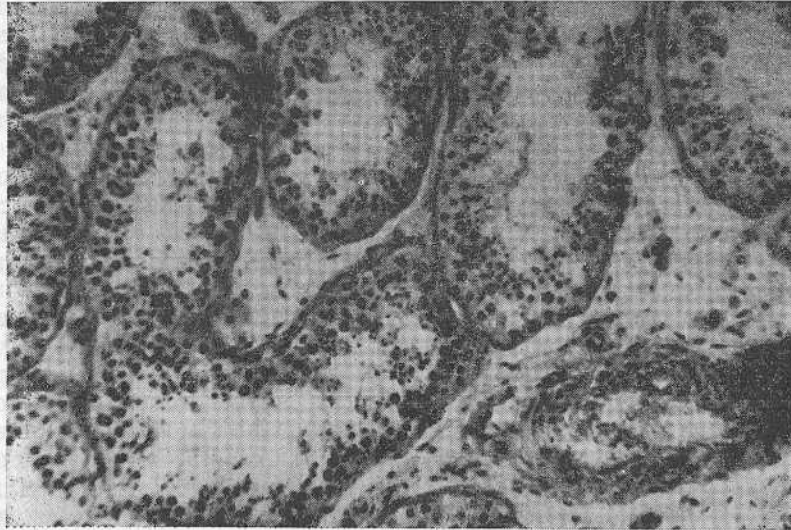


Рис. 66. Интерстициальная ткань яичка мужчины 65 лет с атеросклерозом III стадии.

Маленькие островки инволюционирующих клеток Лейдига. Склероз ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

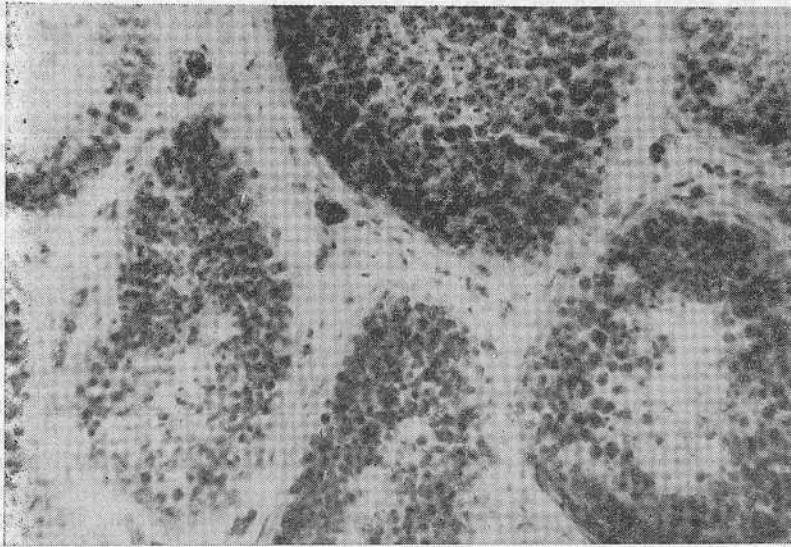


Рис. 67. Интерстициальная ткань яичка мужчины 66 лет с атеросклерозом III стадии.

Незначительное количество жира в яичке. Окраска суданом III и IV, $\times 100$.

изменения в морфофункциональном состоянии гормонпродуцирующих клеток инкреторной части половых желез у лиц с латентным атеросклерозом без признаков нарушения кровообращения и отсутствие изменений в морфофункциональном состоянии *a. spermatica interna* показывают, что возникающие при атеросклерозе изменения в инкреторной части половой железы не связаны с гипоксией. Морфофункциональное состояние гормонпродуцирующих клеток половых желез находится в зависимости от стадии и степени выраженности атеросклероза, а возникающий при выраженном атеросклерозе склероз интерстиция вторичен.

Для того чтобы сравнить полученные данные об изменении гормонпродуцирующих клеток инкреторной части яичек у человека при атеросклерозе с изменениями, возникающими при различных стрессорных воздействиях, в том числе и при осложнениях атеросклероза (ИБС, нарушение мозгового кровообращения), наш сотрудник В. И. Ругаль (1975) провел специальное исследование. Им было показано, что стресс у мужчин, независимо от нозологической принадлежности заболевания, по ходу которого он развивается, вызывает комплекс стандартных неспецифических перестроек в половых железах, касающихся сосудисто-соединительнотканного аппарата органа, его эндокринного и герминогенного компонентов.

При остром стрессе (до 10 ч) резко увеличивается кровенаполнение яичек, повышается сосудистая проницаемость и развивается отек межуточной ткани; дисурические изменения вызывают декомплексацию клеток Лейдига, сдавление и деформацию канальцев, которые оказываются отделенными отечной жидкостью от межуточной ткани; нарушения трофики органа приводят к сморщиванию цитоплазмы клеток (на $\frac{1}{3}$ от исходного уровня), явлениям легкой дезорганизации полового эпителия.

При пролонгированном стрессе (9 сут) кровообращение в яичках постепенно нормализуется, происходят регрессивные изменения в очагах отека, на месте которых остаются участки дезорганизации межуточной ткани типа мукоидного набухания со скоплением нейтральных мукополисахаридов и гликозаминогликанов; нарушения сперматогенеза усиливаются, происходят изменения морфофункционального состояния клеток Сертоли, значение которых остается неясным; цитоплазма клеток Лейдига «отбухает», и размеры клеток возвращаются к исходным.

В яичках лиц, страдавших хроническими заболеваниями, по ходу которых имели место стрессорные ситуации, обнаруживаются диффузный склероз межуточной ткани, морфологическая картина которого сходна с инволюционным (возрастным), и очаговые склеротические изменения в исходе предшествовавших

отечных изменений и мукоидного набухания; андрогенпродуцирующие элементы яичка резко атрофируются, число их не убывает, но формула сдвигается в сторону функционально неактивных («инволюционирующих»), «малых» клеток Лейдига; сперматогенез в части канальцев, подвергнувшихся тубулярному склерозу, полностью прекращается, в других — обнаруживаются разные степени его дезорганизации.

Таким образом, на первый взгляд, и при стрессе, и при латентном атеросклерозе наблюдаются весьма сходные изменения: склеротический процесс, уменьшение общего числа клеток Лейдига, повышение их «малых инволюционирующих форм». Однако ведущее значение в развитии склеротических изменений в интерстициальной ткани половой железы в процессе возрастной инволюции и при атеросклерозе имеет не столько нарушение циркуляции — гипоксия, сколько изменение морфофункционального состояния самих гормонпродуцирующих клеток. Проведенные исследования позволяют считать развивающийся склероз и огрубение соединительнотканного каркаса при атеросклерозе вторичными. В то же время при стрессе и последствиях его в яичках первичными являются нарушения циркуляции — гипоксия, о чем свидетельствует динамика прослеженных изменений при различных формах стресса. В тех случаях, когда стресс наслаивается на имеющиеся уже выраженные изменения, связанные с длительно существующим атеросклерозом и возрастным фактором, последствия его будут еще более значительны. В этом можно было убедиться при изучении гормонпродуцирующего аппарата яичек у больных с тяжелым атеросклерозом, осложненным ИБС и цереброваскулярными нарушениями, когда отмечался резко выраженный склероз интерстициальной ткани и значительное обеднение клеток Лейдига, включая и их «малые инволюционирующие формы». Становится понятно, почему некоторые клинические наблюдения при тяжелых формах ИБС и нарушениях мозгового кровообращения свидетельствуют о положительном терапевтическом эффекте экзогенно вводимых половых гормонов. Это лишний раз напоминает о том, что в динамике развивающегося атеросклероза (с учетом тяжести его течения и возраста больного) необходимо всегда помнить о возможных изменениях морфофункционального состояния эндокринного аппарата яичка.

В последнее время проводился ряд исследований действия половых гормонов на артериальную стенку. В первых работах изучали в эксперименте влияние половых гормонов на сосуды животных, получавших диету с высоким содержанием жиров. Впоследствии стали изучать непосредственное действие половых гормонов на изолированную ткань или культивированные стенки артерий. Полученные результаты не всегда согласовывались друг с другом и с клиническими наблюдениями. Пола-

гают, что влияние половых гормонов на экспериментальный атеросклероз у интактных животных скорее всего носит вторичный характер по отношению к воздействию на метаболизм липидов. В связи с этим представилось целесообразным изучить изменение половых желез у кроликов-самцов при экспериментальном гиперхолестерининовом атеросклерозе. В исследованиях, проведенных нашей сотрудницей А. А. Топчан, у всех подопытных животных отмечалось резкое повышение концентрации холестерина и фосфолипидов крови, причем более интенсивно нарастала концентрация холестерина. Наивысшие цифры холестерина в крови наблюдались после 2 мес кормления — они превышали исходный уровень в 12 раз; затем концентрация постепенно снижалась и к концу 6-го месяца эксперимента превышала исходный уровень в 8 раз. Фосфолипиды крови на протяжении всего опыта находились на одинаковом уровне, превышали исходные цифры в 7—8 раз. Наивысшая концентрация наблюдалась после 6 мес кормления. При исследовании аорты у всех без исключения животных после 2 мес кормления обнаруживалось атеросклеротическое поражение интимы. У животных с длительностью гиперхолестеринемии до 4 мес существенных изменений в активности сперматогенеза не наблюдалось. В половых железах животных, получавших холестерин в течение 6 мес, в $\frac{1}{3}$ канальцев встречались патологические формы спермиогенного эпителия в виде многоядерных гигантов.

Гормонпродуцирующие клетки Лейдига у кроликов отличаются мономорфностью. По морфологическим и цитохимическим признакам они соответствуют типичным «средним» клеткам Лейдига человека. В контрольной группе животных только 1—2 % всех клеток Лейдига составляют клетки типа «малых инволюционирующих» клеток.

У животных, получавших холестерин с пищей, при всех сроках кормления относительное количество клеток Лейдига на каналец не менялось. При гиперхолестеринемии в течение 6 мес статистически достоверно снижались суммарная масса (размеры) 100 клеток Лейдига, масса (размеры) их ядер. По мере удлинения срока гиперхолестеринемии количество «малых инволюционирующих» клеток Лейдига постоянно увеличивалось: в группе с гиперхолестеринемией 6 мес количество их составляло 17 %, что и объясняет снижение общей массы (размеров) клеток Лейдига в этой группе животных. Общее количество суданфильного жира в интерстициальной ткани с увеличением длительности гиперхолестеринемии нарастало, но интенсивность реакций Ашбель — Зелигмана, Лыса и Лоббана снижалась. Реакция Шульца обнаруживала значительное количество холестерина и его эстеров во всех группах животных.

При гиперхолестеринемии 4—6 мес в половых железах кроликов обнаруживались склероз интерстиция, утолщение стенки

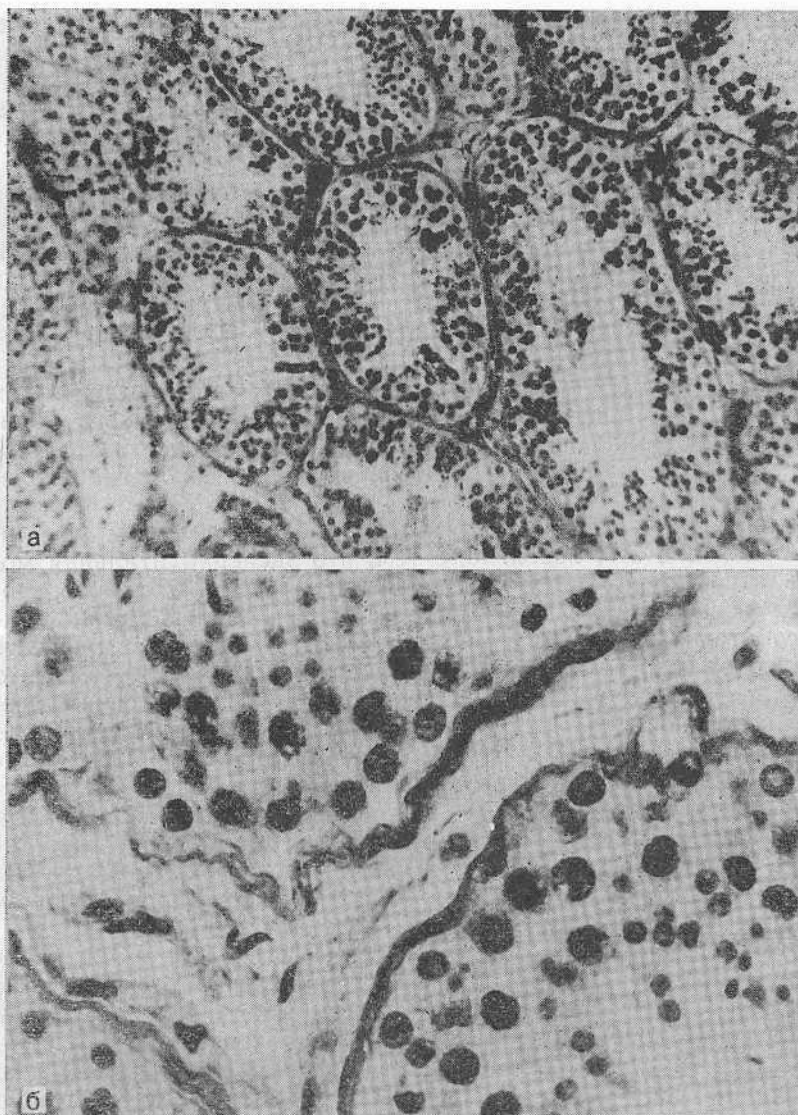


Рис. 68. Яичко кролика, получавшего холестерин в продолжение 4 мес по 0,5 г/кг.

а — склероз интерстициальной ткани. Островки инволюционирующих клеток Лейдига. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — то же, $\times 400$.

и гиалиноз внутриорганных сосудов (рис. 68). Иногда на фоне полнокровия органа обнаруживался отек интерстиция и белочной оболочки. Собственная оболочка семенных канальцев по мере удлинения срока гиперхолестеринемии фиброзировалась, ее эластический каркас огрубевал, уменьшалась извилистость семенных канальцев (рис. 69).

Количество клеток Сертоли в поперечных срезах семенных канальцев во всех группах животных было неизменным. Значительно увеличенное количество суданофильного жира обнаруживалось в базальных отделах цитоплазмы клеток Сертоли в группе животных с длительностью гиперхолестеринемии 6 мес; особенно это касалось канальцев с пониженной активностью сперматогенеза.

Возникающие структурные изменения в половых железах кроликов были расценены как признаки нарастающего понижения функциональной активности инкреторной части половых желез по мере нарастания длительности экзогенной гиперхолестеринемии.

Полученные данные не были аналогичны таковым у человека. Связано это, вероятно, с тем, что экспериментальная модель атеросклероза — это не болезнь человека, и она не способна воспроизвести всю сумму сложных компенсаторно-приспособительных реакций, имеющих место у человека в процессе защиты от атерогенных влияний. Гиперхолестеринемия — только одно звено в сложной цепи. Кроме того, известны специфические особенности обмена тестостерона у кроликов: в процессе обмена тестостерона у них не образуется андростерона — метаболита, дающего наиболее выраженный гипохолестеринемический эффект. В то же время андростерон не безразличен для этого вида животных: он значительно стимулирует у них обмен и выведение холестерина, и, возможно, именно недостаточность андростерона и есть один из факторов, определяющих легкость развития алиментарной гиперхолестеринемии.

На фоне выявленного нами несоответствия динамики изменения морфофункционального состояния инкреторной части мужской половой железы при атеросклерозе у человека и при экспериментальном гиперхолестеринемическом атеросклерозе у кроликов представилось интересным рассмотреть своеобразие влияния кислородного голодания, сопровождающего течение атеросклероза, на эндокринный аппарат яичка.

Кислородное голодание как фиксатор, усиливающий экспериментальный атеросклероз у кроликов, был детально прослежен около 30 лет назад Н. Н. Кипшидзе. С другой стороны, известно, что если параллельно с кормлением холестерином кроликов помещать в камеру с повышенным содержанием кислорода (до 60 %), то атеросклероз у них или не развивается вовсе, или достигает лишь слабого распространения. При этом

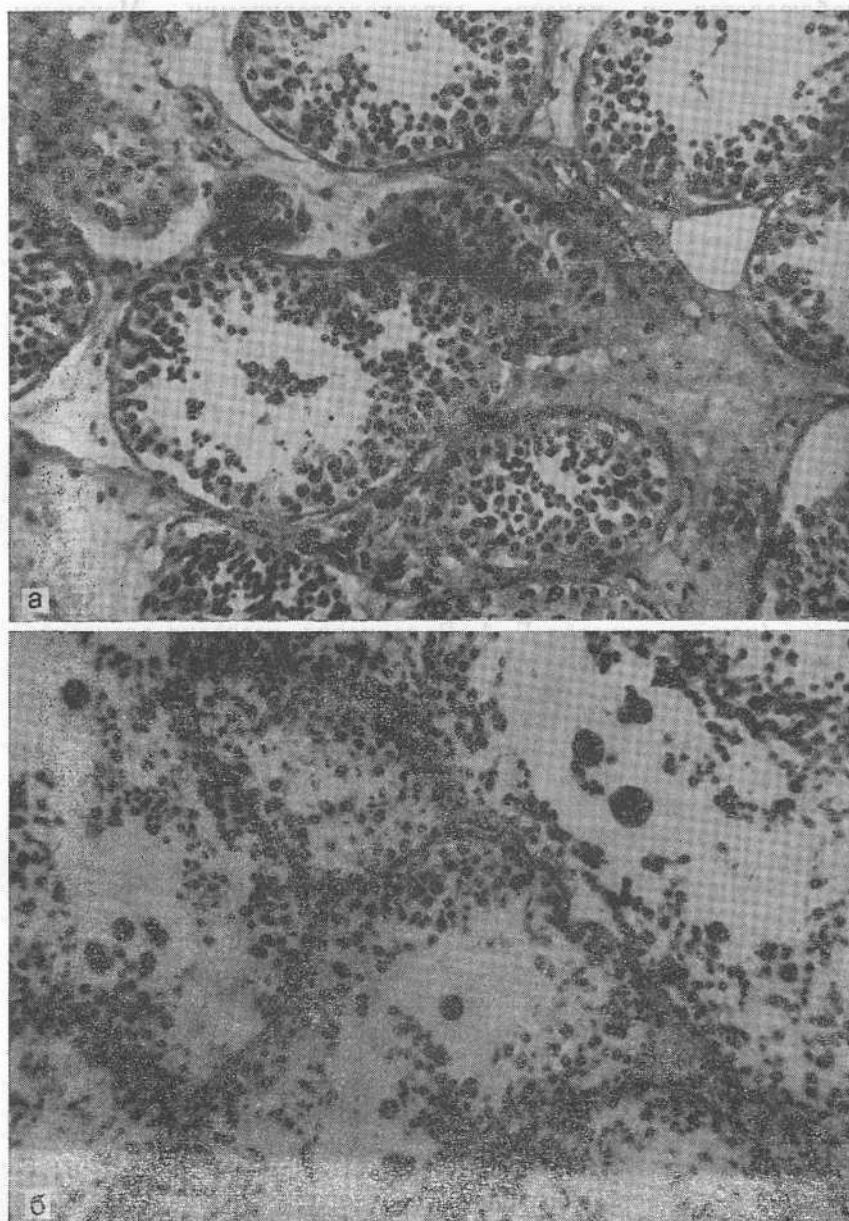


Рис. 69. Яичко кролика, получавшего холестерин в продолжение 6 мес по 0,5 г/кг.
 а — выраженный склероз и отек интерстициальной ткани, островки инволюционирующих клеток Лейдига; б — нарушение сперматогенеза. Многоядерные гиганты. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

наблюдается и падение гиперхолестеринемии. Механизм благоприятного влияния терапии кислородом не вполне ясен. По-видимому, под влиянием кислорода наступает повышение уровня окислительных процессов в организме; недостаток же кислорода затрудняет окислительное расщепление, распад и выведение из организма экзогенного холестерина. В частности, один из путей утилизации холестерина в организме — превращение его в желчные кислоты — требует значительного притока кислорода. Среди патогенетических факторов, объясняющих атерогенное влияние гипоксии, определенное место занимает, по-видимому, падение липолитической активности аорты. Можно предполагать и повышение проницаемости сосудистых стенок при этом состоянии, что может способствовать отложению холестерина в интима аорты. На основании перечисленных предпосылок Г. А. Вадачкория (1964) в опытах с пониженным барометрическим давлением наблюдал картину тяжелого диффузного атеросклероза аорты у кроликов. Таким образом, гипоксемия и гипоксия существенным образом влияли на выраженность и распространенность холестеринового атеросклероза у кроликов. Учитывая возможную роль кислородного голодания в развитии атеросклероза, а следовательно, и в изменении морфофункционального состояния эндокринной системы (как это показал Г. А. Вадачкория, исследуя аденогипофиз, щитовидную железу, надпочечники и островковый аппарат поджелудочной железы), мы считаем возможным привести данные о морфологических изменениях в яичках крыс при кислородном голодании. Они свидетельствуют о развивающихся сложных функционально-морфологических перестройках этого органа. Как показали наши исследования [Васильев Г. А., Медведев Ю. А., Хмельницкий О. К., 1974], развивающиеся по ходу прерывистой гипоксической гипоксии перестройки в семенниках крыс возникают на фоне резко нарушенного кровообращения, которое в начальный период кислородного голодания характеризуется расширением кровеносного русла и усилением притока крови, а в последующем — явлениями дезорганизации соединительнотканых структур, образующих стенку внутриорганных сосудов, и повышением ее проницаемости. Следствием повышенной сосудистой проницаемости является возникновение в яичках отека с накоплением в межуточной ткани жидкости, богатой белково-полисахаридными комплексами. Гормонпродуцирующие интерстициальные клетки в условиях гипоксии подвергаются постепенной атрофии, что проявляется уменьшением их размеров. Изменяется соотношение различных типов клеток Лейдига в сторону малоактивных в функциональном отношении. В цитоплазме и ядре интерстициальных клеток снижается содержание нуклеиновых кислот, возникают дегенеративные явления. Структурные перестройки в клетках Лейдига

при тяжелом кислородном голодании свидетельствуют о подавлении их гормонопоэтической функции. Количество клеток Сертоли в канальцах при кислородной недостаточности увеличивается; в условиях гибели сперматогенного эпителия проявляется их способность к фагоцитозу продуктов распада.

Таким образом, при выраженной кислородной недостаточности в эксперименте в инкреторном аппарате яичек наблюдались изменения, сходные с теми, которые были описаны нашим сотрудником В. И. Ругалем у человека при различных формах стресса. Они были связаны в первую очередь с циркуляторными расстройствами. Если учесть, что гиперхолестеринемия, как показали результаты исследования нашей сотрудницы А. А. Топчан, по мере нарастания срока приводит к уменьшению размеров клеток Лейдига, увеличению процента «инволюционирующих» форм, то можно с полным основанием предположить, что при сочетании гиперхолестеринемии и кислородной недостаточности структурные изменения со стороны эндокринного аппарата яичек были бы выражены еще более резко.

Подводя итоги изучению функциональной морфологии гормонпродуцирующих клеток мужских половых желез при атеросклерозе, прежде всего следует отметить, что наиболее эффективными оказались исследования половых желез при латентно протекавшем атеросклерозе различной стадии и степени выраженности в соответствующих возрастных группах. Они позволили исключить наложения других факторов, включая стрессорные воздействия, которые рассматривались отдельно. Исследование морфофункционального состояния инкреторного аппарата яичек при экспериментальном гиперхолестеринемном атеросклерозе выявило несовпадение динамики регистрируемых изменений с теми, которые связаны с атеросклеротическим процессом у человека. Вместе с тем изменения «аварийного характера», развивающиеся в эндокринном аппарате яичек человека и экспериментальных животных при различных формах стресса, включая и гипоксический, совпадали.

Необходимо подчеркнуть, что ведущее значение в развитии склеротических процессов в интерстициальной ткани половой железы в ходе возрастной инволюции и при атеросклерозе имеет не столько нарушение циркуляции — гипоксия, сколько изменение морфофункционального состояния гормонпродуцирующих клеток. Развивающийся склероз и огрубение соединительнотканного каркаса следует считать вторичными.

Приведенные данные о структурных изменениях эндокринного аппарата яичек свидетельствуют об определенном участии мужской половой железы в атерогенезе, поскольку вырабатываемые ею гормоны, наряду с гормонами других эндокринных желез, участвуют в различных видах гуморальной регуляции, нарушение которой способствует развитию атеросклероза.

Особенности морфофункционального состояния гормонпродуцирующих клеток Лейдига в динамике развивающегося атеросклеротического процесса подтверждают и объясняют многочисленные клинические наблюдения о своеобразии терапевтического эффекта экзогенно вводимых половых гормонов в зависимости от возраста и степени тяжести атеросклероза.

Вряд ли, конечно, можно с уверенностью говорить о прямой зависимости между нарушением гормонообразующей функции яичек и атеросклерозом. Несомненно только одно, что мужская половая железа участвует во всех трех гомеостатических системах: репродуктивной, адаптивной и энергетической. Поэтому функционально-морфологические изменения, возникающие в ней, не могут не отражаться на всех перечисленных гомеостатических системах.

ЯИЧНИКИ

Яичники, так же как и семенники, выполняют в организме две функции. С одной стороны, они являются цитогенными железами и образуют яйцеклетки; с другой — выделяют половые гормоны *эстрогены* и гормон желтого тела *прогестерон*.

Половые различия в частоте диагностируемого в клинике и на аутопсии коронарного атеросклероза и содержании липидов в крови послужили основанием для предположения о защитной роли женских половых гормонов. Относительную невосприимчивость к атеросклерозу коронарных артерий у женщин с сохраненной менструальной функцией связывают с воздействием эстрогенов на липидный обмен. Более того, утверждают, что одна из причин создания условий для инфильтрации липидами сосудистой стенки и развития атеросклероза у женщин кроется в снижении концентрации эстрадиола в крови [Аламдарова И. И., 1984]. Так, в период менопаузы отмечают снижение концентрации эстрадиола и повышение уровня гонадотропинов. При этом у женщин с ишемической болезнью сердца отмечается наиболее низкий уровень эстрадиола, особенно в случаях с ранней менопаузой. У женщин после удаления яичников, как и у женщин с естественной менопаузой, в крови повышается содержание холестерина, β -липопротеидов, уменьшается отношение фосфолипиды/холестерин. Особенно велик этот показатель у женщин, у которых в последующие годы после овариэктомии появились клинические признаки атеросклероза. В то же время многие авторы считают, что связь между преждевременной хирургической менопаузой и атеросклерозом у женщин пока не доказана. В литературе обсуждаются особенности молодых женщин, страдающих поражением коронарных артерий. Полагают, что в этом случае другие факторы риска (диабет, гипертензия, курение, пероральные противозачаточные средства и проч.) пе-

рекрывают врожденную сопротивляемость атеросклерозу, предположительно имеющуюся у женщин этой возрастной группы. В связи с этим был поднят вопрос о возможной связи применения гормональных контрацептивов с учащением атеросклероза у женщин, поскольку эти препараты влияют на артериальное давление и свертывание крови. Обсуждается также вопрос о влиянии на атерогенез эстрогенотерапии, которая применяется для компенсации снижения естественной гормональной секреции у женщин в период после наступления менопаузы в целях предотвращения постклимактерического остеопороза и при лечении рака предстательной железы у мужчин, а также в целях предотвращения развития атеросклероза. Однако до сих пор неясно, какое влияние оказывает эстрогенотерапия в период после наступления менопаузы на течение атеросклероза: благоприятное, отрицательное или вовсе никакого. Тип, доза препарата и гормональный статус реципиента — вот важные переменные, обуславливающие конечный эффект. R. Stout (1982) полагает, что даже если эстрогенотерапия после наступления менопаузы вызывает изменения в уровне липидов плазмы и артериального давления, которые связаны с уменьшением риска развития атеросклероза, то эстрогены могут одновременно оказывать такое действие на артерию, которое сводит на нет благоприятный эффект. Результаты, полученные при исследовании у мужчин, также варьируют, хотя вредное воздействие больших доз эстрогена практически не вызывает сомнения. Привлекают внимание исследования о влиянии эстрогенов на метаболизм липидов, углеводов и на сосудистую стенку. В связи с этим интересно, что изменения углеводного обмена, которые имеют место при употреблении пероральных контрацептивов (гипергликемия и гиперинсулинемия), аналогичны тем, которые при других обстоятельствах связывают с атеросклерозом. Эти наблюдения перекликаются с данными о способности инсулина противодействовать защитному влиянию эстрогенов на цыплят, получавших холестерин. Они представляют интерес и с той точки зрения, что при диабете женщины утрачивают относительную невосприимчивость к атеросклерозу [Stout R., 1982].

Многочисленные опыты свидетельствуют о зависимости развития экспериментального атеросклероза и содержания липидов крови от деятельности женских половых гормонов. Показана повышенная восприимчивость старых крольчих к развитию алиментарного холестеринового атеросклероза. Кастрация кроликов вызывает эндогенную гиперхолестеринемию, а кормление холестерином обуславливает резкий и значительно больший подъем холестерина, чем у не кастрированных животных. Введение же эстрогенов кастрированным животным тормозит гиперхолестеринемический эффект, задерживает развитие алиментарной гиперхолестеринемии и липоидоза аорты. Что

касается влияния эстрогенов на развитие алиментарной гиперхолестеринемии у некастрированных животных, то эти данные весьма противоречивы и зависят в значительной мере от дозы препарата и вида животных. Имеются также экспериментальные данные о действии эстрогенов непосредственно на сосудистую стенку, из которых следует, что эстрогены воздействуют на обмен веществ в сосудистой стенке, а изменение тканевого метаболизма сосудов может влиять на атерогенез. К сожалению, в экспериментальных исследованиях, посвященных роли эстрогенов в развитии алиментарного атеросклероза, выпал сам гормонпродуцирующий орган — яичник, функциональная морфология которого оказалась, по существу, неизученной. Поэтому нам придется ограничиться лишь изложением кратких данных о структурных изменениях в яичниках при атеросклерозе, основанных на исследовании секционного материала у женщин с латентно текущим атеросклерозом при достаточной степени его выраженности (у лиц, умерших насильственной смертью, у которых не было выявлено каких-либо заболеваний, кроме атеросклеротических поражений).

Женщины с латентно протекавшим атеросклерозом, погибшие насильственной смертью, относились к возрастным группам 50—59, а также 60 лет и выше (в случаях насильственной смерти в более ранние сроки жизни проявления атеросклероза встречались лишь в единичных случаях и были выражены, как правило, чрезвычайно слабо). В возрастной группе 50—59 лет изменения соответствовали I, II и в единичных случаях — III степени атеросклероза. В возрастной группе свыше 60 лет в подавляющем большинстве отмечались атеросклеротические изменения III степени. Обнаруживаемые изменения в яичниках отличались крайней вариабельностью и зависели, по-видимому, не только от возраста и степени выраженности атеросклероза, но и от индивидуальных особенностей организма, которые невозможно было учесть из-за отсутствия достаточных медицинских сведений. Тем не менее на основе проведенных исследований можно было составить ориентировочное представление о развивающихся в яичниках изменениях, которые имели место при выраженном атеросклерозе III степени. При этом, конечно, трудно было точно определить долевое участие атеросклероза и фактора возраста потому, что III степень атеросклероза наблюдалась только у женщин старше 60 лет.

Так, если у женщин 50—59 лет при атеросклерозе изменения в сосудистом русле были выражены не столь резко, то у женщин старше 60 лет (при III степени атеросклероза) в стенках сосудов яичников отмечалось выраженное накопление как несulfатированных мукполисахаридов, так и нейтральных мукполисахаридов и гликозаминогликанов, с которыми связывается образование стабильных волокнистых структур. В строме

яичников также накапливалось большое количество гликозаминогликанов и нейтральных мукополисахаридов, увеличивалось количество коллагеновых фибрилл, наблюдались явления гомогенизации и гиалиноза, что обуславливало сморщивание яичника. Возрастающие расстройства лимфообращения, проявляющиеся в форме лимфоплеторы, лимфостаза, постепенно нарастающего склероза стенок лимфатических сосудов, дополняли общую картину. Иногда обнаруживались среди склерозирующей стромы лимфоидные инфильтраты. Аргирофильные волокна сосудов и стромы подвергались коллагенизации, приобретающей универсальный характер. Отмечалось увеличение эластических волокон мозгового слоя яичников и стенок сосудов, которые утолщались и нередко выглядели фрагментированными. Наблюдавшийся нами морфогенез склероза яичника при выраженном атеросклерозе принципиально ничем не отличался от обычного инволютивного склероза, однако создавалось впечатление большей выраженности процесса по сравнению с яичниками женщин, у которых в соответствующих возрастных группах атеросклероз был выражен слабее (при I и II степени).

В тесной связи с сосудисто-стромальными изменениями находились изменения со стороны фолликулярного аппарата. По сравнению с атеросклерозом I и II степени при выраженном атеросклерозе III степени у женщин старше 60 лет отмечалось значительное обеднение фолликулярного аппарата, что выражалось отсутствием примордиальных и зреющих фолликулов. Это угнетение или опустошение фолликулярного аппарата носило универсальный характер при выраженном атеросклерозе. Мы наблюдали четыре типа фолликулярных кист: 1-й тип — *кисты высокой гормональной активности* — киста имеет несколько рядов сочной гранулезы, внутренняя оболочка состоит из нескольких (2—12 и более) гипертрофированных текалютеиновых клеток; 2-й тип — *кисты средней гормональной активности* — фолликулярная выстилка их состоит из одного или нескольких рядов, клетки внутренней оболочки напоминают клетки внешней оболочки, но в отличие от них несколько увеличены (среди последних иногда встречаются единичные типичные текалютеиновые клетки с вакуолизированной цитоплазмой); 3-й тип — *кисты низкой гормональной активности* — фолликулярная выстилка состоит из одного или нескольких слоев кубического, а чаще уплощенного эпителия (внутренняя оболочка не выражена); 4-й тип — *гормонально-неактивные кисты* — фолликулярная выстилка в состоянии атрофии, часто отсутствует на ограниченном участке или по всей окружности полости (внутренняя оболочка не выражена).

Как известно, внутренняя оболочка и клетки гранулезы принимают участие в продукции эстрогенов. Это подтверждается определением в них холестерина и его эстеров, нейтральных

жиров, фосфолипидов, аскорбиновой кислоты, окислительно-восстановительных ферментов, необходимых для биосинтеза стероидных гормонов. Не случайно имеются указания, что причиной гиперэстрогенизации могут быть фолликулярные кисты. Учитывая это обстоятельство, мы производили подсчет и оценку кист (по указанным выше типам). Выяснилось, что если при атеросклерозе I—II степени у женщин в возрасте 50—59 лет сохраняются еще кисты средней и низкой активности, то при выраженном атеросклерозе III степени у женщин свыше 60 лет резко увеличивается частота гормонально-неактивных кист, при этом количество их значительно превышает число аналогичных кист у женщин старше 60 лет без выраженного атеросклероза.

Уже давно известно, что строма яичников, в частности текаклетки, наряду с фолликулярным аппаратом является специфической гормонпродуцирующей тканью. На основании этого полагают, что увеличение общей массы текаклетки сопровождается повышением количества образующихся в ней эстрогенов. Об этом свидетельствует и существование феминизирующих текаклеточных опухолей. Проведенный гистохимический анализ показал, что у женщин с резко выраженным атеросклерозом в возрасте 50—59 лет объем текаклетки, если и не увеличивался достоверно, то обменные процессы в ней все же можно было расценивать как показатель гормональной активности этого компонента женской половой железы. Исходя из этого, не исключена возможность, что текаклетки в условиях снижения роли фолликулярного эпителия вследствие атрофии и кистозной атрезии фолликулов как бы компенсирует недостачу выработки эстрогенов. Подобное явление может быть связано с действием гонадотропных гормонов гипофиза. При выраженном же атеросклерозе III степени у женщин старше 60 лет активации текаклетки не отмечалось; в этом случае наблюдались значительные явления фиброзирования и склероза, которые сочетались с наличием гормонально-неактивных кист. При таких условиях воздействие гонадотропных гормонов аденогипофиза (если оно и имело место) должно было быть безрезультатным. Таким образом, изменения, обнаруженные при выраженном атеросклерозе у женщин старше 60 лет, свидетельствовали о резком снижении эстрогенной функции яичников.

Не отвергая прямого воздействия гонадотропных гормонов гипофиза на фолликулярный аппарат и строму яичников, мы считаем, что важная роль в процессе образования фолликулярных кист принадлежит сосудистым изменениям в яичниках. Возможно, что регрессивные изменения в фолликулярном аппарате и наблюдавшиеся явления кортикальной стромальной активности возникают как компенсаторный ответ на прогрессирующие с возрастом и усиленные развивающимся атеросклерозом циркуляторные расстройства.

Как показали исследования В. М. Дильмана (1983), в процессе инволюции эстрогенпродуцирующая функция яичников может повышаться за счет так называемых неклассических фенолстероидов без какой-либо связи с синтезом классических эстрогенов (эстрадиола, эстрона, эстриола). Указанные фенолстероиды, продуцируемые женской половой железой, обладают некоторыми свойствами классических эстрогенов, но недостаточно угнетают фолликулостимулирующую функцию гипофиза, что и приводит к повышению уровня и нарушению ритма выделения фолликулостимулирующих гормонов. Аналогичные процессы, видимо, и имеют место на ранних стадиях развития атеросклероза. Способностью секретировать эстрогены обладают как клетки гранулезы, так и тека ткань. Можно предположить, что гранулеза предопределяет синтез классических эстрогенов. Это следует из того, что после менопаузы и при лучевой кастрации (когда прекращается созревание фолликулов, гибнет гранулеза и отмечается избыточная стимуляция интерстициальной ткани) вырабатываются в основном неклассические эстрогены [Дильман В. М., 1983].

Исходя из этого, в развитии атеросклероза у женщин можно предположить две фазы гормонального дисбаланса со стороны яичников. В первой, сдерживающей фазе атеросклероза, преобладающая роль принадлежит классическим эстрогенам. Во второй, когда в яичниках развиваются инволютивные процессы, проявляющиеся в выраженном склерозе сосудов, стромы, атрофии фолликулов и кистообразовании, корректирующая роль в сохранении гомеостаза осуществляется за счет неклассических фенолстероидов, которые неспособны столь же активно противостоять различного рода атерогенным факторам.

Связаны ли эти явления с возрастом или самим атеросклерозом, который получает возможность развития в условиях инволюции яичников и снижения функции эстрогенов, неясно. Может быть, атеросклероз является лишь существенной «добавкой» к тому, что приводит к формированию описанных выше изменений в яичнике. Однако так или иначе, морфологические и гистохимические изменения в яичнике при атеросклерозе, если они и носят вторичный характер и не имеют черт специфики (сливаясь с процессами инволюции), скорее всего развиваются в связи с нарушениями в системе гипоталамус — аденогипофиз — яичники, что находит свое подтверждение в многочисленных биохимических исследованиях. Что касается морфофункциональных исследований яичников при атеросклерозе, то они могут способствовать более обоснованным рекомендациям по применению эстрогенов в клинике атеросклероза, оказывая определенное сдерживающее влияние на попытки расширения гормональной терапии.

ИНКРЕТОРНЫЙ АППАРАТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Данные патологоанатомических, клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют о влиянии поджелудочной железы на развитие атеросклероза. Давно известен факт частого сочетания сахарного диабета с атеросклерозом. В связи с успехами в лечении диабета увеличилась продолжительность жизни этих больных. Однако до сих пор вопрос о связи между атеросклерозом и сахарным диабетом окончательно не решен. Одни авторы говорят об усиливающемся влиянии диабета на развитие атеросклероза. Другие, наоборот, склонны рассматривать атеросклероз как фактор, способствующий развитию сахарного диабета, что и объясняет частое сочетание тяжелых атеросклеротических поражений и диабета. Этот взгляд, как указывают В. С. Жданов и А. М. Вихерт (1977), находит подтверждение в следующих данных:

1) заболеваемость диабетом резко возрастает у людей в возрасте 50 лет и старше, т. е. в возрасте, когда часто регистрируются далеко зашедшие атеросклеротические поражения;

2) нередко не отмечается прямой зависимости между тяжестью и длительностью заболевания диабетом и степенью выраженности атеросклероза;

3) иногда клинические признаки атеросклероза предшествуют развитию диабета;

4) у лиц, страдающих атеросклерозом, нередко удается выявить нарушение углеводного обмена при проведении проб на толерантность к углеводам;

5) при атеросклерозе и гипертонической болезни наблюдаются изменения сосудов поджелудочной железы и ее островков.

Гипотеза об участии инсулина в атерогенезе основывается на следующих данных: эпидемиологических и клинических фактах, свидетельствующих о том, что атеросклероз и состояния, которые повышают риск его развития, связаны с гиперинсулинемией; экспериментальных доказательствах прямого и косвенного действия инсулина на артериальную стенку, которое может быть отождествлено с атерогенезом [Stout R., 1982]. Диабет оказывает более сильное влияние на развитие атеросклероза в коронарных артериях, чем в аорте.

С этой точки зрения интересна взаимосвязь уровня инсулина в крови и развития коронарного атеросклероза. В настоящее время выделяют две формы пониженной инсулиновой обеспеченности организма у больных ИБС: абсолютная и относительная инсулиновая недостаточность. Свидетельство абсолютной инсулиновой недостаточности — низкая базальная концентрация гормона одновременно с наличием гипергликемии или нарушения толерантности к глюкозе. Состояние относительной инсулиновой недостаточности определяется в тех случаях,

когда гипергликемия или нарушение толерантности к глюкозе сочетаются с базальной гиперинсулинемией и гиперреакцией инсулярного аппарата в ответ на стимуляцию глюкозой. Основной причиной относительной инсулиновой недостаточности является снижение чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность), которая и приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Относительная инсулиновая недостаточность может перейти в абсолютную только при истощении компенсаторных возможностей В-клеток островков Лангерганса. С этой точки зрения чрезвычайно важны морфофункциональные представления о состоянии островкового аппарата поджелудочной железы у человека при атеросклерозе в зависимости от выраженности последнего.

Наиболее подробное изучение структурных изменений поджелудочной железы при атеросклерозе было проведено Р. И. Буткусом (1966), который сопоставлял степень и стадии атеросклеротических изменений в селезеночной артерии с изменениями в островковом аппарате. Атеросклеротические изменения в селезеночной артерии появляются, по данным автора, после 40 лет и в дальнейшем очень быстро прогрессируют. У женщин начальные атеросклеротические поражения селезеночной артерии обнаруживаются на 10 лет позже, чем у мужчин. При этом атеросклероз артерии у женщин достигает большей степени и сохраняет активную форму более длительное время. Он носит дилатационный характер с частыми аневризмами, атеросклеротические бляшки располагаются у устьев поджелудочных веточек в интима магистрального ствола селезеночной артерии; во внутриорганных артериях они отсутствуют. Что касается внутриорганных артерий поджелудочной железы, то в них развиваются изменения, неспецифичные для атеросклероза, в виде гиалиноза, склероза, гиперплазии эластических волокон и иногда плазморрагии. Атеросклеротические изменения селезеночной артерии отражаются и на состоянии ее органных веточек, которые при наличии у устьев атеросклеротических бляшек становятся почти непроходимыми. Это ведет к гипоксии и разрушению ангиофильных мембран сосуда с повышением проницаемости его. Изменения внутриорганных артерий сопровождаются развитием склероза паренхимы, который, разумеется, нельзя рассматривать как специфичный для атеросклероза. Атеросклеротические изменения селезеночной артерии и ее поджелудочных веточек нарушают кровоснабжение поджелудочной железы; прежде всего развивается гипоксия, а вслед за ней — дистрофические изменения, ведущие к атрофии функциональной паренхимы с последующим разрастанием соединительной и жировой ткани.

При атеросклерозе атрофически-фиброзные изменения носят очаговый периваскулярный характер, т. е. развиваются

в бассейне пораженной артерии. Этим они отличаются от фиброза при гипертонической болезни или хроническом панкреатите. Выделяют 3 степени фиброза поджелудочной железы при атеросклерозе: I — увеличение количества соединительной ткани в междольковых промежутках, вокруг крупных и средних сосудов, вокруг веточек панкреатических протоков; II — разрастание соединительной ткани вокруг ацинусов; III — в процесс фиброза вовлекаются островки Лангерганса, они деформируются, капсула их утолщается, образуются внутриостровковые соединительнотканые перегородки. Фиброз поджелудочной железы нередко расценивается как «возрастное» явление. В то же время у больных среднего возраста (50—59 лет), страдающих атеросклерозом, в поджелудочной железе преобладает фиброз III степени, и, наоборот, у старых больных (70 лет) при отсутствии выраженного атеросклероза можно обнаружить нормальную поджелудочную железу.

Наряду с развитием соединительной ткани при атеросклерозе наблюдается значительное увеличение жировой ткани в поджелудочной железе, выраженность этого процесса можно разделить на 3 степени: первая — до 50 жировых капель в поле зрения ($\times 56$); вторая — до 100 жировых капель; третья — свыше 100 жировых капель, когда жировая ткань может разрастаться обширными очагами, иногда по объему превышающими функционирующую паренхиму.

В случаях фиброза и липоматоза III степени в очагах соединительной или жировой ткани иногда встречаются сохранившиеся островки Лангерганса, полностью изолированные от зимогенной поверхности. Это значит, что при гипоксии раньше погибает экзокринная ткань железы, а островковый аппарат оказывается более устойчивым. Такие явления объясняются особенностями кровообращения. Капилляры, питающие островковый аппарат, внутри островка несколько расширяются, в дальнейшем при выходе из островка направляются к ацинусам и лишь потом переходят в венозные капилляры; в результате этого в островках почти не бывает явлений венозного полнокровия. Но, с другой стороны, склероз приносящих артерий и прогрессирующая гипоксия приводят к тому, что повышается проницаемость капилляров, происходит коллагенизация ретикулярных и эластических волокон, вследствие чего утолщается капсула островков или образуются грубые внутриостровковые перегородки. Таким образом, формируются так называемые «фиброзные» островки, которые по своему морфологическому виду резко отличаются от неизмененных «компактных» островков. При выраженном атеросклерозе в значительной степени увеличивается число фиброзных островков — они составляют в среднем 65,5 % всех островков. Как показывает коэффициент корреляции, число фиброзных островков в большей степени за-

висит от выраженности атеросклеротических изменений ($r = 0,38$), чем от возраста больного ($r = 0,2$).

Все фиброзные островки, как правило, сморщены, деформированы, и это сказывается на средней их величине. Как явствует из литературы, с возрастом при отсутствии заболеваний, которые могли бы повлиять на структуру поджелудочной железы, размеры островков увеличиваются. При атеросклерозе же островки Лангерганса в среднем значительно уменьшаются, поскольку у умерших больных, страдавших атеросклерозом, в поджелудочной железе преобладают мелкие островки. Увеличение количества мелких островков находится в прямой зависимости от степени атеросклероза ($r = 0,63$).

Уменьшение, сморщивание и деформация большого числа островков, безусловно, ведут к их гипофункции и вызывают компенсаторно-приспособительные процессы, которые проявляются гипертрофией неповрежденных островков. Поэтому при атеросклерозе немало гигантских островков (свыше 200 мкм) — в среднем 6,1 %. Число гипертрофированных островков зависит не только от степени фиброза, но и от общего количества островков: чем больше островков в 1 см², тем меньше их средний диаметр, и наоборот. Число островков на площади 1 см² значительно варьирует (от 71 до 640). Однако при атеросклерозе число их всегда несколько меньше, чем в контрольной группе соответствующего возраста. Это подтверждает значение сосудистого фактора, ибо с возрастом число островков, как указывает большинство авторов, обычно нарастает. У мужчин, страдавших атеросклерозом, общее количество островков уменьшается в большей степени, чем у женщин. Что касается размеров островков, то у мужчин при атеросклерозе размеры их несколько больше, чем у женщин. Это объясняется вышеуказанными компенсаторно-приспособительными процессами — чем меньше островков, тем больше их размеры. Возможно, более раннее начало атеросклеротического процесса и более быстрое его прогрессирование у мужчин обуславливает развитие более грубых изменений в паренхиме поджелудочной железы с последующим поражением островкового аппарата.

При исследовании инкреторного аппарата поджелудочной железы при атеросклерозе наблюдаются, с одной стороны, атрофические изменения, которые связывают с циркуляторными расстройствами; с другой стороны, — гипертрофические изменения, которые расцениваются как выражение компенсаторно-приспособительных реакций. К последним относят также отчасти и новообразованные островки Лангерганса из ациназной ткани, вставочных отделов и мелких протоков. Соотношение А- и В-клеток в большинстве случаев атеросклероза находится в пределах возрастной нормы. Однако отмечается отчетливое снижение зернистости в цитоплазме В-клеток, что

свидетельствует об их функциональной недостаточности. Подобные изменения связывают с расстройством кровообращения и последующим развитием пери- и интраинсулярного фиброза; изменения в инкреторном аппарате поджелудочной железы при атеросклерозе вполне достаточны для объяснения функциональной полноценности островкового аппарата, которая проявлялась в большинстве случаев при жизни больных.

Значительные изменения инсулярного аппарата поджелудочной железы при атеросклерозе, заключающиеся в уменьшении общего числа островков, в сморщивании и деформации их, наводят на мысль, что так называемый «старческий» диабет развивается, возможно, на фоне сосудистых поражений, обуславливающих угнетение функции инсулинообразования, ибо почти во всех фиброзных островках наблюдается уменьшение В-клеток, которые особенно чувствительны к кислородной недостаточности. Не случайно поэтому В. С. Жданов и А. М. Вихерт (1966) предлагали сформулировать связь между диабетом и атеросклерозом: «...тяжелый атеросклероз предрасполагает к развитию диабета». Предположение это подтверждается развитием диабета уже на фоне выраженного атеросклероза, что нередко наблюдается у пожилых и старых людей.

С этой точки зрения заслуживает внимания проведенный нами клинико-анатомический анализ особенностей «старческого» диабета у умерших больных, страдавших диабетом после 40 лет. Исследование показало частое сочетание диабета с атеросклерозом, причем характерно, что в большинстве таких сочетаний предшествовавшим заболеванием являлся атеросклероз. Как и при атеросклерозе, в поджелудочной железе чаще всего отмечались как сохранившийся островковый аппарат, так и фиброз III степени (в основном очагового характера). Вследствие склеротических изменений уменьшался диаметр большинства островков, и в железе преобладали мелкие островки. Обнаруженные изменения в поджелудочной железе и ее инсулярном аппарате при «старческом» диабете почти ничем не отличались от тех сдвигов, которые происходят в железе при атеросклеротическом поражении селезеночной артерии и которые зависят от его выраженности. Не без основания можно предполагать, что у части больных, страдающих тяжелым атеросклерозом, может развиваться диабет или скрытая его форма. Это подтверждается теми клиническими наблюдениями, которые свидетельствуют, что при углубленном исследовании инкреторная функция поджелудочной железы оказывается сниженной у $\frac{1}{4}$ исследуемых больных при выраженной картине атеросклероза с преобладающим поражением коронарных сосудов.

Иного мнения придерживаются П. А. Сильницкий и соавт. (1974). Они выступают против представлений об атеросклерозе артерий поджелудочной железы или поражений артериол как

основной причины нарушений пробы на толерантность к глюкозе у больных ИБС, так как у большинства больных ИБС выявляются признаки относительной, а не абсолютной недостаточности инсулина. Они полагают, что сахарный диабет, начиная с его скрытой стадии и даже с «сомнительного» в отношении диабета результата пробы на толерантность к глюкозе, нередко служит причиной нарушений липидного и липопротеидного обмена, характерных для прогрессирующего атеросклероза. По их мнению, общность метаболических нарушений при атеросклерозе и сахарном диабете заключается в понижении чувствительности периферических тканей (главным образом, жировой) к «эндогенному» инсулину. В зависимости от выраженности этой резистентности компенсаторных возможностей инсулярного аппарата развиваются нарушения липидного обмена без или в сочетании с клинически проявляющимися изменениями углеводного обмена. Нарушения толерантности к глюкозе, начиная с пробы на толерантность к глюкозе «сомнительной» в отношении сахарного диабета, усиливают изменения липидного и липопротеидного обмена, характерные для прогрессирующей стадии атеросклероза.

Безусловно, диабет оказывает разнообразное действие на метаболизм углеводов, липидов и белка и ассоциируется с нарушенной активностью и секрецией инсулина, а также с изменениями содержания гормонов противоположного действия и нарушением клеточных функций, возможно, генетического происхождения. Как указывает R. Stout (1982, 1985), наивно было бы ожидать, что какое-либо одно из этих нарушений обуславливает взаимосвязь диабета с атеросклерозом. Вместе с тем он выдвигает гипотезу относительно связи диабета и атеросклероза. По его мнению, гипергликемия ингибирует репликацию эндотелиальных клеток, усиливая или даже вызывая повреждение эндотелия. Это приводит к агрегации тромбоцитов на субэндотелиальном уровне и открывает доступ плазме к гладкомышечным клеткам. Факторы роста тромбоцитов и плазмы, в том числе инсулин, стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток и синтез соединительной ткани. Липопротеиды захватываются гладкомышечными клетками и проникают во внеклеточное пространство. Эта гипотеза, по мнению R. Stout, объясняет пороговую взаимосвязь между уровнем глюкозы крови и атеросклерозом и тот факт, что факторы риска одинаково соотносятся с атеросклерозом и у больных диабетом, и у практически здоровых лиц.

Ограниченные возможности морфологического исследования поджелудочной железы при атеросклерозе на секционном материале послужили причиной изучения островкового аппарата поджелудочной железы в эксперименте, в первую очередь на гиперхолестериновой модели атеросклероза у кроликов.

Так, еще в исследованиях Г. А. Вадачкория (1964) у кроликов, получавших в течение 120 дней холестерин, в большинстве ацинозных клеток поджелудочной железы отмечалось уменьшение количества гранул зимогена. Большую часть клетки занимала базофильная цитоплазма. Наблюдалось увеличение количества небольших островков Лангерганса; реже можно было встретить островки среднего размера. Островки больших размеров отсутствовали. В островках количество В-клеток было уменьшено; ядра в них были гипертрофированы. Наблюдалось уменьшение фуксинофильной зернистости. Количество А-клеток было увеличено. Часто на границе с ацинозными островками наблюдались «переходные» клетки (из ацинозных в островковые).

У кроликов, получавших наряду с холестерином в продолжение 120 дней 0,3 г 6-метилтиоурацила, у которых поражение аорты атеросклеротическим процессом, определяемое планиметрическим методом, имело тенденцию к повышению, по сравнению с кроликами, получавшими только холестерин; при гистологическом исследовании островкового аппарата наблюдались изменения, несколько отличные от тех, которые имели место у получавших только один холестерин. Эти отличия заключались в большем количестве маленьких островков Лангерганса и появлении отдельных островков гигантских размеров. В-клетки были гипертрофированы, содержали малое количество фуксинофильной зернистости. Отмечалась также гипертрофия А-клеток. При введении кроликам только одного 6-метилтиоурацила без холестерина наблюдались аналогичные изменения. Таким образом, можно было предположить, что обнаруженные структурные изменения связаны не с самим холестерином, а с действием 6-метилтиоурацила, опосредованным через щитовидную железу.

Характерно, что у кроликов, получавших в продолжение 120 дней вместе с холестерином ежедневно по 0,1 г тиреоидина, отмечалось более слабое поражение интимы аорты атеросклеротическим процессом (по сравнению с кроликами, получавшими только холестерин); в поджелудочной железе наблюдалась гипертрофия ацинозных клеток с вакуолизацией цитоплазмы. Слабо окрашенные зимогенные гранулы занимали в них незначительную апикальную часть. В ряде клеток зимоген совершенно отсутствовал. Островки Лангерганса были различной величины, преимущественно средних и малых размеров. Расположение островковых клеток в виде тяжей нарушалось, количество В-клеток уменьшалось. При окраске альдегид-фуксином в В-клетках отмечалось уменьшение фуксинофильного вещества, расположенного лишь в апикальной части клетки. Часто на границе островков с ацинозными клетками наблюдались так называемые «переходные» клетки.

У кроликов, получавших холестерин по 0,3 г в течение 120 дней и ежедневно в продолжение 1 ч подвергавшихся периферическому действию гипоксии в условиях барокамеры (соответствующей 6000 м над уровнем моря), было увеличено количество мелких островков Лангерганса. Реже можно было встретить островки средних размеров. В островках В-клетки были гипертрофированы и содержали малое количество фуксинофильной зернистости. Эти изменения совпадали с более выраженными поражениями сосудистой стенки атеросклерозом по сравнению с животными, получавшими лишь один холестерин.

Учитывая взаимосвязь атеросклероза и сахарного диабета, представляется целесообразным рассмотреть результаты опытов с воспроизведением диабета и кормления животных холестерином. Еще в 1949 г. почти одновременно были опубликованы результаты двух первых систематических исследований атеросклероза с экспериментальным диабетом. Диабет у кроликов вызывали с помощью аллоксана и диеты с высоким содержанием холестерина. Было отмечено, что, несмотря на высокий уровень холестерина, животные с экспериментальным диабетом отличались менее выраженной степенью атеросклероза по сравнению с контрольными животными. Подобный эффект наблюдали у кроликов с аллоксановым диабетом, получавших холестерин [Вадачкория Г. А., 1964]. При гистологическом исследовании в большинстве ацинозных клеток, особенно в близко расположенных к островкам, зернистость цитоплазмы была резко уменьшена и апикальная часть клеток вакуолизирована; среди них встречались клетки с пикнотичными ядрами. Уменьшены как количество, так и размеры островков. Количество В-клеток в них значительно уменьшалось, нередко островки состояли только из А-клеток. Оставшиеся В-клетки представлялись измененными: их цитоплазма увеличивалась в объеме или находилась в состоянии распада. Ядра В-клеток также увеличивались и обеднялись хроматином. А-клетки островков были сохранены и увеличены в количестве и объеме. При окрашке альдегид-фуксином в оставшихся В-клетках полностью отсутствовала фуксинофильная зернистость. Однако несмотря на такой эффект от действия аллоксана на островковый аппарат в аорте кроликов, получавших холестерин на фоне аллоксанового диабета, поражение интимы атеросклеротическим процессом было значительно ниже по сравнению с кроликами, получавшими только один холестерин.

Несомненно, что отсутствие атеросклероза при аллоксановом диабете вызвано какими-то особенностями экспериментальной модели, отличающимися от закономерностей, наблюдаемых при диабете человека. Так, при аллоксановом диабете поражаются лишь В-клетки островков Лангерганса, в то время как при диабете у человека нередко имеет место поражение всех секретор-

ных клеток островков, включая и А-клетки, образующие гормон *глюкагон*. В опытах на птицах и собаках полное удаление поджелудочной железы у выживших особей оказывало существенное атерогенное влияние. В этой связи следует вспомнить о роли третьего гормона поджелудочной железы — *липокаина*. Недостаточность его может вызвать липемию, способствующую синтезу В-липопротеидов и играющую атерогенную роль. Возможно, что при диабете у человека с липокаиновой недостаточностью имеет место сочетанное действие этих факторов. Правда, и эта точка зрения может быть подвергнута сомнению, так как у кроликов с аллоксановым диабетом введение инсулина приводило к такой же выраженности атеросклероза при даче холестерина, как и у контрольных животных.

Многочисленные опыты, проведенные на различных животных и птицах с целью исследований сосудистых поражений при экспериментальном диабете, показали, что инсулин необходим для полного развития экспериментально вызываемых поражений сосудов; недостаточность инсулина может играть антиатерогенную роль, т. е. инсулин может способствовать развитию сосудистых поражений. Экспериментальные исследования в значительной степени способствовали возникновению системного подхода, в основу которого положено понятие «инсулиновая обеспеченность организма», включающего не только состояние инсулярного аппарата, но и другие факторы: количество инсулина в крови; биологическую активность энзима; содержание гормонов противоположного действия; другие показатели, реакции ткани.

В этом плане интересны исследования о реакции артериальной стенки к инсулину, проведенные *in vivo* и *in vitro*.

Суммируя результаты изучения взаимосвязи экспериментального диабета и изменений в артериальной стенке, R. Stout (1982) считает возможным обобщить накопленные данные:

- 1) гипергликемия не приводит к образованию сосудистых поражений в отсутствие циркулирующего инсулина, несмотря на гиперлипидемию;

- 2) введение инсулина способствует развитию поражений в артериях экспериментальных животных, получавших нормальную диету, и ингибирует регрессию поражений у животных, получавших холестерин;

- 3) инсулин стимулирует синтез липидов в артериальной стенке. Этот процесс может варьировать в различных частях артерий и модифицируется внутрисосудистым давлением;

- 4) инсулин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, но не оказывает влияния на эндотелиальные клетки;

- 5) глюкоза ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток, но не оказывает влияния на гладкомышечные клетки;

- 6) сыворотка больных диабетом содержит фактор, стиму-

лирующей пролиферацию гладкомышечных клеток. Однако это вещество, вероятно, не является ни глюкозой, ни инсулином;

7) инсулин может стимулировать синтез простаглицлина (простаглицдина, получаемого из арахидоновой кислоты) из эндотелиальных клеток, который является сильным ингибитором агрегации тромбоцитов;

8) диабет ассоциируется со снижением активности простаглицлина и повышенной активностью тромбоксана.

Приведенные обобщения К. Stout (1982) наиболее полно отражают представления о взаимосвязи диабета и атеросклероза. Они также отчетливо демонстрируют несомненную пользу экспериментальных исследований на моделях атеросклероза и диабета, в которых наряду с биохимическими данными использовался широкий арсенал морфологических методов. Изложенные сведения важны еще и потому, что в настоящее время не вызывает сомнения положение, что нарушение инсулиновой обеспеченности способствует развитию атеросклероза [Дудаев В. А., Горин В. В., 1985]. Нарушение же инсулиновой обеспеченности может быть тесно связано не только со структурными изменениями островкового аппарата поджелудочной железы, но и с изменением функции других эндокринных желез, в том числе и тех, которые выступают в роли антагонистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов морфологического исследования позволяет отметить, что при старении в эндокринной системе развиваются перестройки, аналогичные таковым в других системах организма. Вместе с тем эти изменения имеют ряд особенностей. Прежде всего следует отметить устойчивость эндокринной системы к воздействию факторов, ведущих к старению. Проявляется это менее выраженными атрофическими и дистрофическими процессами в клетках эндокринных желез и гипоталамической области по сравнению с другими органами и отделами нервной системы. Анализ структурных и ультраструктурных изменений позволяет заключить, что эта относительная устойчивость достигается благодаря выраженному развитию адаптационных процессов.

Рассматривая адаптационные перестройки паренхиматозных клеточных элементов, можно условно выделить три вида адаптации.

Первый — это гиперплазия на клеточном уровне. Наличие гиперплазии клеток важно подчеркнуть в связи с тем, что для процесса старения характерно уменьшение числа паренхиматозных клеток, отмеченное в большинстве органов и тканей. Нам представляется чрезвычайно важной эта сохранившаяся

способность эндокринных желез к процессам гиперплазии клеток на фоне наступающего при старении снижения функциональной активности в других органах и тканях. Гиперплазия клеток, вероятно, наиболее физиологичный путь восстановления деятельности железы, поскольку он близок к процессу, развивающемуся в молодом организме; к тому же вновь сформированные клетки обычно не имеют признаков старения.

Чем же можно объяснить такую особенность эндокринных желез, их способность к гиперплазии клеток в старческом возрасте, когда в других системах этот процесс не наблюдается.

При электронно-микроскопическом исследовании в большинстве эндокринных желез у старых животных нами обнаружены малодифференцированные клетки, которые прилежали к базальной мембране, не достигали апикальных отделов соседних клеток, имели округлый профиль. Структура этих клеток свидетельствовала о недифференцированности их, что проявлялось наличием крупного ядра, содержащего эухроматин, гладкими контурами ядерных мембран, обилием рибосом на наружной ядерной мембране. Цитоплазма занимала небольшой объем, образуя часто узкий ободок вокруг ядра; энергообразующие и белоксинтезирующие органеллы были, как правило, не выражены, т. е. эти клетки носили черты камбиальных клеточных элементов. В зависимости от ситуации и необходимости выработки того или иного гормона эти клетки, пролиферируя и дифференцируясь, по-видимому, дают возможность компенсировать утрату или недостаточность функции эндокринных желез.

Подчеркнем, что гиперплазия отмечалась только в эндокринных железах; в ядрах гипоталамуса этот процесс не имеет места, поскольку нейроны относятся к постмитотическим клеткам статической популяции. Можно лишь отметить, что в этой области при старении отмечается увеличение числа глиальных элементов, расположенных вблизи тел нейронов. По всей вероятности, этот процесс тоже можно рассматривать как адаптационный, поскольку в настоящее время признана трофическая функция перинейрональной глии.

Второй вид адаптации — гипертрофия тел нейронов в ядрах гипоталамуса. Этот путь адаптации и компенсации достаточно распространен в различных органах и тканях при старении в связи с уменьшением числа функционирующих клеток паренхимы и изменениями в них. Наиболее выражена гипертрофия в клетках статической популяции: в миокарде, нервной системе; в меньшей степени — в паренхиматозных органах и в том числе эндокринных железах.

При сравнении выраженности процесса гипертрофии тел нейронов в заднем гипоталамусе с аналогичным процессом в дру-

гих отделах нервной системы обращает на себя внимание меньшая степень этих перестроек в гипоталамусе, что, по всей вероятности, можно связать с меньшей степенью дистрофических и деструктивных процессов в нейронах и меньшей утратой клеток при старении в гипоталамусе по сравнению с другими отделами нервной системы (кора, спинной мозг, синее пятно и др.).

Третий вид компенсации и адаптации — внутриклеточная гипертрофия и внутриклеточная гиперплазия. Эти процессы характерны для старения вообще и достаточно демонстративны в клеточных элементах эндокринной системы. Для процесса старения характерно увеличение объема отдельно взятой митохондрии, появление более крупных митохондрий, формирование гигантских органелл — *мегамитохондрий*. Функциональная активность гипертрофированных органелл проявляется в их контакте с канальцами гранулярной эндоплазматической сети: в этих случаях часто наблюдается высокая активность сукцинатдегидрогеназы мембран, большое количество крист.

Во внутриклеточную гипертрофию и гиперплазию при старении вовлекаются и другие клеточные органеллы. Так, в клетках эндокринной системы нередко отмечаются гипертрофия и гиперплазия цистерн гранулярной эндоплазматической сети, что сопровождается увеличением количества рибосом; этот процесс, как правило, бывает выражен лишь в части клеток и указывает на активацию их белоксинтезирующего аппарата. Об этом также свидетельствуют часто встречающиеся гипертрофия и эксцентрическое расположение ядрышка. Об активности клетки можно судить также по увеличению площади ядерной мембраны. И, наконец, процессы внутриклеточной гиперплазии наблюдаются со стороны пластинчатого комплекса, увеличивается число его элементов; они занимают уже значительно большую площадь, встречаясь не только вблизи ядра, но также в различных участках цитоплазмы. Процессы внутриклеточной гипертрофии и гиперплазии сопровождаются обычно увеличением количества поровых комплексов в ядре, что также свидетельствует о повышенной функциональной активности клеток.

Вместе с тем развивающиеся в процессе старения внутриклеточные перестройки в виде гипертрофии и гиперплазии органелл имеют предел, ограничивающий адаптационные возможности клеток.

В развитии возрастных перестроек эндокринной системы существенное значение приобретают изменения структуры гистогематического барьера. Можно отметить однотипность изменений стенки капилляров эндокринных желез, имеющих, как известно, одинаковое строение: фенестрированный эндотелий и непрерывный базальный слой. В процессе старения происходит расширение и уплотнение базального слоя, а также его очаго-

вое набухание. Немаловажно и расширение перикапиллярного пространства, формирование в нем фибриллярных структур. Структурные возрастные перестройки клеточных элементов стенки капилляров в значительной степени тождественны изменениям в других клетках, а также в эндотелиоцитах капилляров других органов. Эти изменения не однозначны и свидетельствуют, с одной стороны, о повреждении клеток, с другой стороны — об активации их. Следует при этом отметить, что в функционально активных эндотелиоцитах капилляров эндокринных желез периферическая часть цитоплазмы еще больше истончается и происходит формирование большего количества фенестр. Эти перестройки также можно рассматривать как адаптационные в условиях старения, поскольку они улучшают транскпиллярный обмен.

При изучении возрастных особенностей эндокринных желез мы встретились с необыкновенно демонстративным соответствием структурных перестроек в железистом эпителии и эндотелиоцитах, обеспечивающим наилучшие условия транскпиллярного обмена и транспорта гормона вблизи активно функционирующих клеток и прекращение (или снижение его) вблизи нефункционирующих клеток паренхимы.

Отмеченные адаптационные перестройки выражены в капиллярах эндокринных желез, тогда как в капиллярах гипоталамической области, построенных из нефенестрованного непрерывного эндотелия и непрерывного базального слоя, такие перестройки, естественно, не имели места. Лишь в эндотелиоцитах наряду с деструктивными изменениями развивались гиперпластические и гипертрофические процессы клеточных органелл. Следует отметить еще одну особенность возрастных изменений стенки капилляров в гипоталамической области — отек перикапиллярных отростков глиоцитов, формирующих муфту вокруг базального слоя.

И, наконец, в межклеточной ткани эндокринных желез в процессе старения нами отмечены изменения, которые также можно рассматривать как адаптационные. У молодых и взрослых животных клетки, формирующие паренхиму эндокринных желез, на всем протяжении боковых поверхностей плотно прилегали друг к другу, т. е. на мембранах формировались плотные контакты, зоны слипания и интердигитация. У старых животных в апикальных отделах клеток эти контакты полностью сохранялись, тогда как в базальной части боковых поверхностей некоторых клеток (а иногда на базальной поверхности) отмечалось отсутствие плотных контактов с соседней клеткой и заполнение этого промежутка веществом, близким или идентичным по структуре веществу базальных мембран. На серийных срезах можно было проследить связь этих лабиринтообразных структур с находящимся на некотором расстоянии базальным

слоем капилляра. Такие лабиринтообразные мембраны представлялись как ответвление базальной мембраны капилляра. По нашему мнению, формирование лабиринтообразной мембраны способствует улучшению транспортной связи различных участков клетки со стенкой капилляра. Поскольку базальная мембрана — это не только структура, «поддерживающая» эндотелиоцит и создающая основу капиллярной стенки, но и молекулярное сито, через которое осуществляется избирательный транспорт веществ с определенной молекулярной массой (согласно современным представлениям), то формирование вещества базальной мембраны между капиллярами и удаленными от них клетками можно рассматривать как адаптационный процесс, направленный на улучшение обмена в железе и условий транспорта гормона из клеток. В отношении генеза лабиринтообразной мембраны можно лишь предположить, что она слущивается остатком ранее находившегося здесь капилляра, клетки которого погибли.

Таким образом, устойчивость эндокринной системы при старении обеспечивается благодаря развитию ряда адаптационных и компенсаторных перестроек как в клетках, непосредственно синтезирующих гормоны, так и в клетках капилляров, снабжающих кровью эти железы, а также в межклеточной ткани.

Что касается конкретных возрастных особенностей эндокринной системы у человека во всех проявлениях компенсаторно-приспособительных реакций, отмеченных выше, то их интерпретация невозможна без учета соответствующих изменений, обусловленных болезнями. Среди них особое место занимает атеросклероз с его разнообразными циркуляторно-трофическими осложнениями. Как при старении, так и при атеросклерозе большая роль отводится иммунным нарушениям, особенно когда речь идет об изменении сосудистой стенки. Роль гормонов в развитии атеросклероза обсуждается уже давно. Об этом свидетельствует огромная литература. При этом то или другое исследование обычно посвящено выяснению роли какого-либо одного гормона в патогенезе атеросклероза. Однако подобный подход неминуемо приводит к одностороннему вычленению функции какой-либо одной эндокринной железы из сложной иерархии целостной нейроэндокринной системы, которая работает на основе принципов прямой и обратной связи, дублирования и противовесов, обеспечивающих гомеостаз. Поэтому в последние годы стали появляться работы, в которых анализируется не только функция отдельных эндокринных желез, но также нескольких эндокринных звеньев, объединенных в гормональные системы или оси (гипоталамус — аденогипофиз — надпочечники, гипоталамус — аденогипофиз — щитовидная железа, гипоталамус — аденогипофиз — гонады, гипоталамус — аденогипофиз — островковый аппарат поджелудочной железы). Появи-

лись даже исследования с попытками обобщить изменения при атеросклерозе во всех перечисленных гормональных системах.

Почти во всех работах, посвященных роли гормонов в развитии атеросклероза, остро ощущается недостаток морфологических сведений, что приводит к «примату» биохимических исследований крови, которые нередко трактуются весьма произвольно. Между тем еще Н. Selye (1952) говорил, что «в физиологии эндокринных желез основной проблемой является не вопрос о том, что делают гормоны, а вопрос о том, какие реакции адаптации обуславливаются ими».

Наши исследования были направлены в первую очередь на изучение адаптивных свойств эндокринной системы. При клиническом атеросклерозе человека трудно выявить разность изменений в реакции гипоталамо-аденогипофизарно-надпочечниковой системы в связи с большой продолжительностью предшествующего течения заболевания, а также отсутствием ярких клинических признаков, характеризующих доклиническую стадию. По существу, клиника атеросклероза — это клиника осложнений атеросклероза. Данные же эксперимента представляют тот интерес, что в них может быть выражено определенное сходство с изменениями, которые встречаются при атеросклерозе у человека. Это касается и изменений, наблюдаемых при гиперхолестеринемии в нейросекреторных ядрах гипоталамуса, изменений количественного и качественного состава клеток аденогипофиза и структурных перестроек в коре надпочечников.

Еще большую выраженность сопряженности с динамикой атеросклеротического процесса можно проследить, анализируя функционально-морфологическое состояние системы — гипоталамус—аденогипофиз—щитовидная железа. Увеличение с возрастом площади атеросклеротических поражений сосудов сочетается с одновременным снижением функциональной активности щитовидной железы и появлением в аденогипофизе характерных изменений, свидетельствующих о повышении тиреотропной функции, сменяющихся при резко выраженных формах атеросклероза снижением тиреотропной функции и угнетением соматотропной функции. Данные о сопряженности функционально-морфологических изменений в аденогипофизе и щитовидной железе в динамике атеросклероза приобретают еще большую доказательность в сопоставлении с некоторыми биохимическими исследованиями.

Развивающаяся при атеросклерозе тиреоидная недостаточность, вероятно, лишь один из факторов, играющих роль в атерогенезе. До сих пор неясно, имеет ли он только патогенное значение для развития атеросклероза или выступает в роли своеобразного приспособления, обеспечивающего понижение основного обмена в условиях воздействия внутренних и внешних атерогенных факторов. Так же до сих пор не выяснен и воп-

обмена. Однако если нарушение инсулиновой обеспеченности организма при атеросклерозе выступает в роли бесспорного атерогенного фактора и ему принадлежит ведущая роль в атерогенезе, то следует подчеркнуть, что возникает она на фоне своеобразной плюригландулярной недостаточности вследствие разобщенности гормональных систем. Об этом можно думать, сопоставив «долевое участие» функционально-морфологических изменений в каждом звене эндокринной системы в отдельности как при атеросклерозе у человека, так и на модели экспериментального атеросклероза. При этом можно убедиться в обязательном включении эндокринных желез и определенной фазности гистофизиологических сдвигов в каждой из них в зависимости от стадии развития и прогрессирования атеросклероза, что документируется соответствующими структурно-функциональными изменениями. Эти изменения следует расценивать не только как результат «полома», обусловленного различной степенью выраженности атеросклероза, но и как отображение на определенных этапах атерогенеза процессов адаптации. Атеросклеротический процесс характеризуется определенной стадийностью изменений со стороны эндокринных желез, которые в начальных стадиях атерогенеза возникают, вероятней всего, как комплекс приспособительных реакций, направленных на выравнивание нарушенного обмена. В процессе развития атеросклероза эти приспособления истощаются, обуславливая более тяжелые атеросклеротические поражения на фоне формирующейся своеобразной плюригландулярной недостаточности.

Конечно, патогенез атеросклероза более сложен, чем патогенез метаболических изменений, создающий в результате изменения эндокринного профиля условия для развития атеросклероза. Он определяется, помимо метаболических процессов (главным образом синтеза, поступления и выведения холестерина), взаимодействием таких факторов, как состояние сосудистой стенки и ее гладкомышечных клеток, функциональным состоянием тромбоцитов и свертывающей системы крови, рядом иммунологических факторов. Метаболические сдвиги, предопределяемые функционально-морфологическим состоянием эндокринной системы, играют при этом весьма существенную роль.

Атеросклероз и его осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в связи с тесной корреляцией с возрастом еще долго будут самой частой причиной смерти пожилых людей. Поэтому изучение факторов, способствующих развитию атеросклероза, является актуальной задачей. В связи с этим усилия по исследованию влияния гормонов на атерогенез и изучение функционально-морфологического состояния эндокринной системы при старении и атеросклерозе, вероятно, не напрасны. Они способствуют увеличению познаний в области эндокринологии, геронтологии и атеросклероза.

Мы хотим надеяться, что не только смогли выполнить задачу обобщения накопленной к настоящему времени информации о функциональной морфологии эндокринной системы при старении и атеросклерозе, но и обосновать изложенную в монографии концепцию о корректирующей роли геронтологических изменений, происходящих в гипоталамо-гипофизарной системе и периферических эндокринных железах. Важно подчеркнуть, что на первом этапе эти изменения как бы предохраняют человека от преждевременного старения и развития манифестирующих осложнений атеросклероза. В дальнейшем по мере истощения адаптационных резервов эндокринная система постепенно теряет свои протекторные свойства. Более того, выраженная нейроэндокринная недостаточность, по-видимому, способствует прогрессированию связанных с возрастом патологических процессов, в результате чего проявления старения и нарастающего атеросклероза объединяются в рамках многопланового нозологического и синдромального каскада циркуляторных, дистрофических и атрофических изменений.

Предлагаемая концепция в определенной мере позволяет объяснить раннее развитие осложненного атеросклероза, в частности, преждевременным снижением инсулиновой обеспеченности организма, особенно при ее сочетании со стероидной либо тиреоидной недостаточностью. Столь же вероятным выглядит объяснение долгожительства, не отягощенного манифестирующим атеросклерозом, морфофункциональной устойчивостью нейроэндокринной системы.

Дальнейшее изучение затронутых вопросов в направлении комплексных клинико-морфологических исследований, несомненно, приведет к более конкретному решению одной из актуальнейших задач современного здравоохранения — разработке мер эффективной профилактики преждевременного старения и тесно связанных с ним осложнений атеросклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аблязимова Т. Б. Влияние иммунизации гомологичной тканью щитовидной и надпочечной желез на течение экспериментального атеросклероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Андижан, 1972.—16 с.
- Авандилов Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии.— М.: Медицина, 1984.—284 с.
- Авцын А. П., Вадачкоря Г. Я. Экспериментальная модель тяжелого диффузного атеросклероза//Актуальные вопр. exper. и клин. тер. МЗ СССР. 1965.—№ 2.— С. 297—318.
- Агафонов В. А. К вопросу образования липофусцина//Цитология.— 1977.— № 7.— С. 751—755.
- Агеев А. К. Возрастные изменения клеточных соотношений в островках поджелудочной железы человека и их значение в развитии сахарного диабета//Иммунитет, воспаление и эндокринная система: XXV вып. тр. Ленингр. науч. общ-ва патологоанатомов.— Л.: Медицина, 1984.— С. 23—26.
- Акмаев И. Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций.— М.: Наука, 1979.—227 с.
- Аксенова Н. П. Морфологическая характеристика возрастных изменений щитовидной железы человека в постнатальном онтогенезе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Омск, 1980.—16 с.
- Аламдарова И. И. Эстрадиол и гонадотропные гормоны гипофиза у больных ишемической болезнью сердца женщин с различной тяжестью стенокардии//Кардиология.—1984.—№ 11.
- Александров Н. Г. Влияние различных форм эндемического зоба на течение атеросклероза//Кардиология.— 1971.—№ 6.
- Александров Н. Г. Соотношение влияний возрастного фактора и атеросклероза на ширину зон коры надпочечников у человека//Вопросы сердечно-сосудистой патологии. Научн. тр. Самаркандского мед. ин-та.— Самарканд, 1972.— Т. 47.— Вып. 10.— С. 19—21.
- Алешин Б. В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы.— М., Медицина, 1971.—440 с.
- Алешин Б. В., Губский В. И. Гипоталамус и щитовидная железа.— М.: Медицина, 1983.—184 с.
- Алисиевич В. И. Функциональная морфология надпочечников и некоторые вопросы танатогенеза скоропостижной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний//Тез. докл. на юбилейной научн. конф. Ун-та дружбы народов — М., 1972.— С. 179—182.
- Анестиади В. Х., Нагорнев В. А. Морфогенез атеросклероза.— Кишинев: Штиница, 1982—322 с.
- Аничков Н. Н. Основные теоретические положения к дальнейшему изучению проблемы атеросклероза//Атеросклероз.— Л.: Медицина, 1975.— С. 14—21.
- Баранов В. Г., Пропп М. В., Савченко О. Н., Степанов Г. С. Некоторые факторы генеза старения и климактерия у женщин//Ведущие проблемы советской геронтологии.— Киев, 1972.— С. 188—205.

- Бедный М. С. Демографические факторы здоровья.— М.: Финансы и статистика, 1984.
- Богданович Н. К. Гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система в старости//Арх. пат.—1974.— Т. 36.— № 5.— С. 53—59.
- Боголепова И. Н. Строение и развитие гипоталамуса человека.— Л.: Медицина, 1968.—173 с.
- Боряк П. М., Калинин А. П. Гипофиз и атеросклероз//Кардиология. 1978.— № 4.— С. 139—146.
- Буткус Р. И. Атеросклеротический фиброз поджелудочной железы и его влияние на островковый аппарат//Материалы XVI научн. конф. преподавателей КМИ.— Каунас, 1966.— С. 28—29.
- Быков В. Л. Возрастные изменения щитовидной железы у мышей А/НЕ//Арх. анат.—1976.— № 6.— С. 41—47.
- Быков В. Л. Ультимобронхиальные фолликулы и кисты в щитовидной железе мышей//Арх. анат.—1977.— № 2.— С. 56—69.
- Быков В. Л. Гистофизиология щитовидной железы в постнатальном онтогенезе//Арх. анат.—1979.— № 3.— С. 80—95.
- Быков В. Л. Возрастные особенности кровоснабжения щитовидной железы//Пробл. эндокринолог.—1979.— Т. 25.— С. 76—79.
- Валуева Г. В., Кульчицкий О. К. Возрастные особенности функциональной активности инсулярного аппарата поджелудочной железы//Бюл. exper. биол.—1976.— № 1.— С. 743—746.
- Валуева Г. В., Богданова Г. И. Возрастные особенности ультраструктуры щитовидной железы и синтеза тиреоидных гормонов//Физиол. журн. АН УССР.—1977.— № 3.— С. 75—81.
- Васильев Г. А., Медведев Ю. А., Хмельницкий О. К. Эндокринная система при кислородном голодании.— Л.: Наука, 1974.—170 с.
- Вержиковская Н. В. Щитовидная железа//Железы внутренней секреции в процессе старения.— Киев: Здоров'я, 1983.— С. 22—42.
- Вержиковская Н. В., Валуева Г. В. Щитовидная железа//Биология старения: Руководство по физиологии.— Л.: Наука, 1982.— С. 493—509.
- Гаджиева Т. С., Блинова Т. С. Влияние полипептидного экстракта эпифиза на гипофиз и яичники гипериллюминированных животных: Актуальные вопросы оздоровления внешней среды и здоровье человека.— Л., 1979.— С. 15—16.
- Ганджа И. М., Фуркало Н. К. Атеросклероз.— Киев: Здоров'я, 1978.—269 с.
- Герасимов Н. Ф., Мамедов Ю. М., Александров Н. Г. Влияние леонтозида на функциональную морфологию щитовидной железы в эксперименте//Мед. журн. Узбекистана. 1985.— № 3.— С. 67—68.
- Гордиенко В. М., Козырницкий В. Г. Ультраструктура желез эндокринной системы.— Киев: Здоров'я, 1978.—287 с.
- Грантынь В. А. Морфо-функциональная перестройка медиобазального гипоталамуса человека в процессе старения//Сб. науч. тр. I ЛМИ.— Л., 1985.— С. 59—67.
- Грищенко В. И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы.— Харьков, 1979.—248 с.
- Гидошников В. И. Значение количественных и качественных изменений секреции некоторых гормонов в онтогенезе млекопитающих//Докл. МОИП об-ва биологов, 1981: Механизмы приспособления организмов к различным условиям существования.— М., 1983.— С. 100—103.
- Давыдовский И. В. Геронтология.— М.: Медицина, 1966.—210 с.
- Дильман В. М. Четыре модели медицины.— Л.: Медицина, 1987.—287 с.
- Дильман В. М. Эндокринологическая онкология.— Л.: Медицина, 1983.
- Дмитриев И. М., Федоров Ю. А. Возрастные изменения распределения йода в организме животных//Физиол. журн. СССР.—1981.— Т. 67.— № 3.— С. 454—459.
- Дудаев В. А., Горин В. В. Факторы, способствующие развитию гиперинсулинемии и ее роль в атерогенезе//Кардиология.— 1966.— № 4.— С. 106—113.

- Жданов В. С., Вихерт А. М. Атеросклероз и сахарный диабет//Бюл. ВОЗ.— 1977.— Т. 53.— № 5—6.— С. 488—394.
- Задорожный В. В. Структурные и гистохимические особенности эпифиза при кровоизлияниях в мозг у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом//Актуальные вопросы патологической анатомии.— Харьков, 1983.— С. 18—19.
- Зеленская Т. М., Ильевич Н. В., Нищименко О. В. Возрастные изменения субклеточных структур некоторых эндокринных желез//Всесоюз. симпозиум Молекулярные и клеточные механизмы старения, 1981: Тез. докл.— Киев, 1981.— С. 74—75.
- Зеленская Т. М. Эндокринные взаимоотношения и тестикулярные антитела.— Киев: Наукова думка, 1981а.— 146 с.
- Золов Г. К., Гирих Э. О., Канская Н. В. и др. Функция околощитовидных желез при атеросклерозе//Клин. мед.— 1983.— № 10.— С. 34—38.
- Зурнаджи Ю. Н. Взаимодействие ультраструктур центральной системы осморегуляции в механизмах аксоплазматического тока и транспорта//Цитология и генетика.— Киев, 1981.— № 4.— С. 10—14.
- Зуфаров К. А., Дворжак М., Хидоятов Б. А., Тесаржик Я. Функциональная морфология эндокринных желез//Университет им. Я. Е. Пуркинэ, медицинский факультет.— Брно, 1982.
- Иванова Г. В. Морфофункциональная характеристика медиального мамиллярного ядра гипоталамуса человека при старении и некоторых патологических состояниях//Сб. науч. тр. I ЛМИ.— Л., 1985.— С. 67—71.
- Климов А. Н., Нагорнев В. А. Методологические аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза//Кардиология.— 1983.— № 3.— С. 5—10.
- Ларькин А. И. Возрастные особенности артерий семенных пузырьков человека/Рязан. мед. ин-т.— Рязань, 1984.— 6 с. Библ. 8 (Рукопись деп. ВВИНИТИ 11.01.1985 г. № 322—85).
- Лившиц И. Б. Состояние системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников у кроликов в процессе нагрузки холестерином//Пробл. эндокринол.— 1978.— № 6.— С. 50—54.
- Лившиц И. Б., Швед И. А. Некоторые морфологические и функциональные изменения в коре надпочечников при экспериментальной гиперхолестеринемии//Здравоохр. Белоруссии.— 1978.— № 1.— С. 80—81.
- Мамазов Ю. М., Александров Н. Г., Герасимов Н. Ф. Влияние леонтозида и полистониона на функцию щитовидной железы, липиды и противосвертывающую систему кроликов с алиментарной гиперхолестеринемией//Фармакол. и токсикол. 1985.— № 5.— С. 66—69.
- Межиборская Н. А. Реактивные изменения ядер заднего гипоталамуса белых крыс разного возраста под влиянием физиологических нагрузок//Фармакол. и токсикол.— Киев, 1975.— Вып. С. 6—13.
- Межиборская Н. А. Ультраструктурные проявления старения нейронов мамиллярных ядер//Доклады АН УССР.— Серия Б.— Киев, 1980.— С. 76—79.
- Мороз Е. В. Особенности функционального состояния коры надпочечников у старых крыс при иммобилизационном стрессе//Физиол. журн. СССР, 1982.— Вып. 28.— № 6.— С. 752—755.
- Мусакова Г. В. Исследование возрастных особенностей микрососудов гипофиза//Нарушение эндокринного и иммунного гомеостаза при важнейших заболеваниях: Сб. науч. тр. I ЛМИ.— Л., 1985.— С. 71—76.
- Петров В. С. Морфофункциональная характеристика шишковидной железы при раках различной локализации//Вопр. онкол.— 1984.— № 9.— С. 29—34.
- Пивоваров В. Н., Россельс А. Н., Касаткина Л. В., Крамер А. А. Гормоны при ишемической болезни сердца с наличием коронарного атеросклероза//Кардиология.— 1978.— № 12.— С. 30—36.
- Поленов А. Л. О жизненном пути и секреторном цикле нейросекреторных клеток гипоталамуса//Арх. анат.— 1974.— Т. 67.— Вып. 7.— С. 5—19.
- Свечникова Н. В., Вержиковская Н. В., Беккер В. И., Мороз Е. В. Железы внутренней секреции в процессе старения.— Киев: Здоров'я, 1983.— 150 с.

- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме/Пер. с англ.—М., 1960.
- Сендецкая С. А. Функция эпифиза, метаболизм сератонина и альдестерона у больных инфарктом миокарда//Материалы I съезда кардиологов УССР.— Киев, 1978.— С. 157—158.
- Сентаготаи Я., Флерко Б., Мене Б., Халас Б. Гипоталамическая регуляция передней доли гипофиза.—Будапешт, 1965.
- Сильницкий П. А., Авенирова З. А., Оркодашвили Л. Ш. О нарушении углеводного обмена у больных коронарным атеросклерозом//Сов. мед.—1974.— № 6.— С. 18—22.
- Слепушкин В. Д., Пашинский В. Г. Эпифиз и адаптация организма.—Томск, 1982.— 210 с.
- Солуи М. Н., Соколов Е. Я. Функциональные и морфологические изменения надпочечников у кроликов с экспериментальным холестериновым атеросклерозом//Пат. физиол.—1977.— № 4.— С. 70—74.
- Ставицкая Л. И. Возрастные особенности реакции аденогипофиза белых крыс на гидрокортизон в норме и при экспериментальном пролонгировании жизни//Физиология и биохимия онтогенеза.— Киев, 1983.— С. 114.
- Степанов С. А. Морфология эндокринных желез у преклонного возраста больных атеросклерозом и гипертонической болезнью//Четвертый Всесоюз. съезд геронтологов: Тез. и реф. докл.— Киев, 1982.— С. 364.
- Ступина А. С. Структурные изменения клеток и тканей в процессе старения организма//Руководство по геронтологии.— М.: Медицина, 1978.— С. 143—163.
- Ступина А. С., Межиборская Н. А., Шапошиников В. М. и др. Ультраструктурные изменения гистогематических барьеров при старении//Гистогематические барьеры и нейрогуморальная регуляция.— М.: Наука, 1981.— С. 208—213.
- Ступина А. С., Литошенко А. Я., Межиборская Н. А. и др. Изменения митохондрий при старении//Вестн. АМН СССР.—1984.— № 3.— С. 36—40.
- Ступина А. С., Межиборская Н. А., Квитницкая-Рыжова Т. Ю. Ультраструктура нейронов в позднем онтогенезе//Вестн. АМН СССР.—1986.— № 1.— С. 58—67.
- Ступина А. С., Межиборская Н. А., Квитницкая-Рыжова Т. Ю. и др. Ультраструктурные проявления адаптации при старении//Вестн. АМН СССР.—1986а.— № 10.— С. 25—30.
- Ступина А. С., Квитницкая-Рыжова Т. Ю., Межиборская Н. А. и др. Внутрядерные включения в клетках различных тканей у крыс при старении//Арх. анат.—1987.— № 2.— С. 24—30.
- Туракулов Я. Х. Пути биосинтеза, метаболизма и механизма действия гормонов щитовидной железы в норме и при патологии//Вестн. АМН СССР.—1980.— № 7.— С. 54—61.
- Федорович А. С. Функциональное состояние эпифиза при начальном атеросклерозе головного мозга//Врач. дело.—1982.— № 9.— С. 73—85.
- Фролькис В. В. Влияние инсулина на электрические свойства мембраны и транскрибирующую активность хроматина крыс разного возраста//Докл. АН СССР.—1977.— Т. 231— С. 1201—1205.
- Фролькис В. В. Старение, нейрогуморальные механизмы.— Киев: Наукова думка, 1981.
- Фролькис В. В., Богацкая Л. Н., Кульчицкий О. К. Поджелудочная железа//Биология старения: Руководство по физиологии.— Л.: Наука, 1982.— С. 509—519.
- Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Гринцевич И. И., Кнорре З. Д. Влияние полипептидов, выделенных из переднего гипоталамуса и эпифиза, на клетки гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы.—Арх. пат.—1977.— № 10.— С. 100—104.
- Хмельницкий О. К. Проблемы функциональной морфологии эндокринной системы//Тр. Ленингр. наук. об-ва патологоанатомов.— Л., 1981.— Вып. XXII.— С. 249—255.

- Хмельницкий О. К., Степанов С. А., Медведев Ю. А. Функциональная морфология эндокринного аппарата яичка при опухолях предстательной железы/Саратовский ун-т.— Саратов, 1984.—85 с.
- Чазов Е. И., Исаченков В. А. Эпифиз: место и роль в системе эндокринной регуляции.— М.: Медицина, 1974.—228 с.
- Ченцов Ю. С., Поляков В. Ю. Ультраструктура клеточного ядра.— М.: Наука, 1974.—175 с.
- Черюкан Г. И. Характеристика морфофункционального состояния щитовидной железы при атеросклерозе//Функционально-морфологические аспекты патологических состояний.— Кишинев, 1982.— С. 81—89.
- Шахламов В. А. Капилляры.— М.: Медицина, 1971.—198 с.
- Ajika K., Arai K., Okinaga S. Localization of dopamine in the rat prolactin cell—a fluorescence and immunoelectron microscopical study//Adv. Dopamine Res. Proc. Satell. Symp. 8th Int. Congr. Pharmacol., July, 1981.— Okayama, 1982.— P. 259—265.
- Ammon H. P. T., Amm U., Eujen K. et al. The role of old age in the effects of glucose on insulin secretion, pentosephosphate shunt activity, pyridine nucleotides and glutathione of rat pancreatic islets//Life Sci.— 1984.— Vol. 34.— № 3.— P. 247—257.
- Antony E. L. P., Gustafson A. W. A quantitative study of petuitary colloid in the bat *Myotis lucifagus lucifagus* in relation to age, sex, and season//Amer. J. Anat.— 1984.— Vol. 169.— № 1.— P. 89—100.
- Azhar S., Ho H., Reaven E. P., Reaven G. M. Evidence of an age-related decline in mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase activity of isolated rat islets//Metabolism.— 1983.— Vol. 32.— № 11.— P. 1019—1021.
- Barrett-Connor E., Wingard D. L. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study//Amer. J., Epidemiol.— 1983.— Vol. 118.— № 4.— P. 489—496.
- Bianco A. C., Nunes M. T., Martins O. et al. Possible mechanism of action of cholesterol riched diet of the thyroid//Endocrinol. exp.— 1981.— Vol. 15.— № 4.— P. 277—285.
- Bolla R. J. Hormonal regulation of molecular events during aging//Life Sci.— 1982.— Vol. 31.— № 7.— P. 615—623.
- Bondareff W. Synaptic atrophy in senescent hippocampus//Mech. Ageing and Develop.— 1979.— Vol. 9.— P. 163—171.
- Brion I. P., Couck A. M., Flament-Durand I. Intranuclear inclusions in the neurons of senescent rats//Acta neuropathol.— 1982.— Vol. 58.— № 2.— P. 107—110.
- Bugugnani M. J., Sliosberg R., Vincenot M. Concentrations plasmatiques de la triiodothyronine libre chez le sujet age euthyroidien//Presse méd.— 1985.— Vol. 14.— № 2.— P. 103.
- Burch P. T., Berner P. K., Leontire A. et al. Metabolic adaptation of pancreatic islet tissue in aging rats//J. Geront.— 1984.— Vol. 39.— № 1.
- Calvo J., Boya J. Ultrastructure of the pineal gland in the adult rat//J. Anat.— 1984.— Vol. 138.— № 3.— P. 405—409.
- Chen H. J. Age and sex difference in serum and pituitary thyrotropin concentrations in the rat: influence by pituitary adenoma//Exp. Geront.— 1984.— Vol. 19.— № 1.— P. 1—6.
- Chiger J. L., Kaji H. The influence of insulin in the sell cycle of human aging cells//Exp. Geront.— 1983.— Vol. 18.— № 5.— P. 375—381.
- Chaudhuri M., Sartin J., Adelman R. A rolle for somatostatin in the impaired insulin secretory response to glucose by islets from aging rats//J. Geront.— 1983.— Vol. 38.— № 4.— P. 431—435.
- Chuknyiska R. S., Haji M., Foote K. H., Roth G. S. Age-associated changes in nuclear binding of rat uterine estradiol receptor complexes//Endocrinology.— 1985.— Vol. 116.— № 2.— P. 547—551.
- Danijos J. Zawartosc kwasu askorbinowego w korse nadnerczy szczurow (samiec) mlodych i starych//Ann. UNCS.— 1982.— D. 34.— S. 103—107.

- Danifos J. Zawartosc fosfatazy zasadowej w korze nadnercy szczurow (samic) mlodych i starych//Ann. UMCS.—1982a.—D. 37.—S. 97—101.
- Davies I., Totheringham A. P. The influence of age on the hypothalamo-neurohypophyseal system of the mouse: a quantitative ultrastructural analysis of the supraoptic nucleus//Mech. Ageing and Develop.—1980.—Vol. 12.—№ 1.—P. 93—105.
- Del C. E. Ultrastructure of the cell types of the anterior hypophysis in a Lizard: Corticotrops//Arch. Anat. micr.—1980.—Vol. 69.—№ 4.—P. 269—281.
- Del C. E. Ultrastructure of the cell types of the anterior hypophysis in a Lizard: Somatotrophs and lactotrophs//Arch. Anat. micr.—1981.—Vol. 70.—№ 1.—P. 33—46.
- Dilman V. M. The hypothalamic control of aging and ageassociated pathology: the elevation mechanism of aging//Hypothalamus, pituitary and aging/Ed. by A. V. Everitt.—N. Y.: Springfield (USA), C. C. Thomas, 1976.—P. 634.
- Everitt A. V. The neuroendocrine system and aging//Gerontology.—1980.—Vol. 26.—№ 2.—P. 108—119.
- Fink R. I., Kolterman O., Griffin J., Olefsky J. M. Mechanisms of insulin resistance in aging//J. clin. Invest.—1983.—Vol. 71.—№ 6.—P. 1523—1535.
- Floriny J. R., Horned J. A., Richman R. A., Weiss J. P. Effect of age on serum levels of growth hormone and somatomedines//Mech. Ageing and Develop.—1981.—Vol. 15.—№ 2.—P. 165—176.
- Fukui I. Intranuclear actin bundles induced by dimethyl sulfoxide in interphase nucleus of dictyostelium//J. Cell. Biol.—1978.—Vol. 76.—P. 146.
- Garcia-Maurino J. E., Boya J. Evolución morfológica de la glándula pineal humana: Fibrosis manchas gliales y formaciones quísticas//Arch. neurobiol.—1984.—Vol. 47.—№ 2.—P. 59—66.
- Gibson W. G. H., Peng Ral-Chan, Croker B. P. Age-associated C-cell hyperplasia in the human thyroid//Amer. J. Path.—1982.—Vol. 106.—№ 3.—P. 388—393.
- Gil-Ad J., Gurewitz R., Marcovici et al. et al. Effect of aging on human plasma growth hormone response to clonidine//Mech. Ageing and Develop.—1984.—Vol. 27.—№ 1.—P. 97—100.
- Gusek W. Epiphise//Pathologie der endokrinen Organe/Von ed. E. Altenähr.—N. Y.: Springer-Verlag, Berlin: Heidelberg, 1981.—P. 227—294.
- Gusek W. Die Histologie der Zirbeldrüse des Menschen im Alter//Aktuel. Gerontol.—1983.—Bd. 13.—№ 3.—P. 111—114.
- Hayflick L. Intracellular determinants of cell aging//Mech. Ageing and Develop.—1984.—Vol. 28.—№ 2—3.—P. 177—185.
- Honma K., Yamada T. Zur Bedeutung der «Kapselinfiltration» der testikulären Leydigzellen — eine Obduktionsstudie//Pathol. und pathol. Anat.—1984.—Vd. 129.—B. 5.—S. 403—411.
- Hsu H. K., Peng M. T. Hypothalamic neuron number of old female rats//Gerontology.—1978.—Vol. 24.—№ 6.—P. 434—440.
- Hurley J. R. Thyroid disease in the elderly//Med. Clin. Amer.—1983.—Vol. 67.—№ 2.—P. 497—516.
- Hylka V. W., Sonntag W. E., Mutes J. Reduced ability of old male rats to release ACTH and corticosterone in response to crf administration//Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1984.—Vol. 175.—№ 1.—P. 1—4.
- Jaros G. G., Belonje P. C., Hoorn-Hickman R. van, Newman E. Transient response of the calcium homeostatic system: Effect of calcitonin//Amer. J. Physiol.—1984.—Vol. 246.—№ 5.—P. 693—697.
- Jensen J., Riis B. S., Hummer L., Christiansen C. The effects of age and body composition on circulating serum oestrogens and androstenedione after the menopause//Brit. J. Obstet. and Gynaecol.—1985.—Vol. 92.—№ 3.—P. 260—265.
- Ikeda H., Tauchi H., Sato T. Fine structural analysis of lipofuscin in various tissues of rats of different ages//Mech. Ageing and Develop.—1985.—Vol. 33.—№ 1.—P. 77—93.

- Inoue K., Hagino N.* Comparative immunocytochemical demonstration of ACTH, LH- and FSH-containing cells in the pituitary of neonatal, immature and adult rats//Cell Tiss. Res.—1984.—Vol. 235.—№ 1.—P. 71—75.
- Kakudo Konnichi, Vematsu Kunio, Sakurai Kazienari et al.* Somatostatin-like, immunoreactivity in rat thyroid//Cell Tiss. Res.—1984.—Vol. 238.—№ 3.—P. 661—663.
- Khmelnitsky O. K., Kotchubey N. M.* Histochemical and morphometrical changes in the adrenal glands on the course of circulatory failure//Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.—1976.—№ 24.—P. 1—9.
- Kovacs K.* Pathology of the neurohypophysis//Neurohypophys: Physiol. and Clin. Aspects.—N. Y.; L., 1984.—P. 95—113.
- Lakatua D. J., Nicolau G. Y., Bogdan C. et al.* Carcadian endocrine time structure in humans above 80 years of age//J. Gerontol.—1984.—Vol. 39.—№ 6.—P. 648—654.
- Machado-Salas J., Scheibel M. E., Scheibel A. D.* Morphologic changes in the hypothalamus of the old mouse//Exp. Neurology.—1977.—Vol. 57.—№ 1.—P. 102—111.
- Maneatis Y., Condie R., Peaven G.* Effect of age on plasma glucose and insulin responses to a test mixed meal//J. Amer. Geriatr. Soc.—1982.—Vol. 30.—№ 3.—P. 178—182.
- Margarity M., Valcana T., Timiras P. S.* Thyroxine deiodination, cytoplasmic distribution and nuclear binding of thyroxine and triiodothyronine in liver and brain of young and aged rats//Mech. Ageing and Develop.—1975.—Vol. 29.—№ 2.—P. 181—189.
- Matsuura Tadao, Takeuchi Yochihiro, Sano Yuraka.* Immunohistochemical and electron microscopical studies on serotonin-containing nerve fibers in the pineal organ of the rat//Biomed. Res.—1983.—Vol. 4.—№ 3.—P. 261—269.
- Montastruc P.* Actualite neuro-pharmacologique des hormones posthypophysaires: Proprietes nouvelles de vieux peptides//Rev. med. Toulouse.—1984.—Vol. 18.—№ 2.—P. 85—86.
- Mori Hiroshi, Hiromono Nabuniko, Nakahara Mitsuru, Shiraishi Tsuneo.* Stereological analysis of Leyding cell ultrastructure in aged humans//J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1982.—Vol. 55.—№ 4.—P. 534—541.
- Neve P., Van Sande J.* Reduction due to ageing of TSH-stimulated thyroid hormone release in the cream hamster//Mech. Ageing and Develop.—1984.—Vol. 28.—№ 1.—P. 1—11.
- Nistal M., Santamaria L., Paniaqua R.* Mast cells in the human testis and epididymis from birth to adulthood//Acta anat.—1984.—Vol. 119.—№ 3.—P. 155—160.
- Nordmann J. J., Laboness J.* Neurosecretory granules: evidence for em aging process within the neurohypophysis//Science, 1981.—№ 211.—P. 595—597.
- Pang S. F., Tang F., Tang P. L.* Negative correlation of age and the levels of pineal melatonin, pineal n-acetylserotonin and serum melatonin in male rats//J. exp. Zool.—1984.—Vol. 229.—№ 1.—P. 41—47.
- Papalia D., Maugeri D., Motta L.* The thyroid in the elderly//12th Int. Congr. Gerontol.—Hamburg, July 12—17, 1981.—Vol. 2.—S. 1—293.
- Parcer L. N., Lifrak E. T., Ramadan M. B., Lai M. K.* Ageing and human zona reticularis//Arch. Androl.—1983.—Vol. 10.—№ 1.—P. 17—20.
- Pelletier G.* Identification of endings containing dopamine and vasopression in the rat posterior pituitary by a combination of radiocentography and immunocytochemistry at the ultrastructural level//J. Histochem. Cytochem.—1983.—Vol. 31.—№ 4.—P. 562—564.
- Queener S. F., Bell N. H., Larson S. M. et al.* Comparison of the regulation of calcitonin in serum of old and young Buffalo rats//J. Endocr.—1980.—Vol. 87.—№ 1.—P. 73—80.
- Regadera G., Nistul M., Paniaqua R.* Testis, Epididymis and Spermatic Cord in Elderly Men: Correlation of Angiographie and Histologic Studies With Systemic Arteriosclerosis//Arch. Path.—1985.—Vol. 109.—№ 7.—P. 663.

- Rechardt L., Hervonen H. Ultrastructural changes in the neurohypophysis of the aged male rat//Cell Tiss. Res.—1982.—Vol. 226.—№ 1.—P. 51—62.
- Rifkin H. Recognition and complications of diabetes in the older patient//J. Amer. Geriatr. Soc.—1982.—Vol. 30.—№ 11.—S. 3035.
- Roth G. S., Hess G. D. Changes in the mechanisms of hormone and neurotransmitter action during aging: current status of the role of receptor and post-receptor alterations//Mech. Ageing and Develop.—1982.—Vol. 20.—№ 3.
- Rowe J. W., Minaker K. L., Pallotta K. A., Flier J. S. Characterization of the insulin resistance of aging//J. clin. Invest.—1983.—Vol. 71.—№ 6.—P. 1581—1587.
- Rubin B. S., King J. C., Bridges R. S. Immunoreactive forms of luteinizing hormone releasing hormone in the brains of aging rats exhibiting persistent vaginal estrus//Biol. Reprod.—1984.—Vol. 31.—№ 2.—P. 343—351.
- Sanfilippo S., Martinez A. Histochemical investigations on monoamine oxidase (MAO) activity in the rat testis//Anat. Anz.—1984.—Vol. 156.—P. 319—320.
- Sartin J., Chaudhuri M., Farina S., Adelman R. Age effects on glucose utilization by rat islets of Langerhaus//12th Int. Congr. Gerontol.—Hamburg, July 12—17, 1981.—Vol. 2.—S. 1—118.
- Sato T., Tauchi H. Changes in size and number of parenchymal cells and their organelles with age//11th Intern. Congress Gerontol.—Tokio, 1978.—Vol. 1.—P. 24.
- Saverio C., Anrea S., Mariella M., Francisco O. An ultrastructural morphometric analysis of the adenohypophysis of lactating rats//Anat. Rec.—1985.—№ 212.—P. 381—390.
- Schulze W., Schulze C. Multinuclear Sertoli cells in aged human testis//Cell Tiss. Res.—1981.—Vol. 217.—№ 2.—P. 259—266.
- Setogut T. Electron microscopic studies of the parathyroid gland of senile dogs//Amer. J. Anat.—1977.—Vol. 148.—№ 1.—P. 65—83.
- Shirasawa N., Yoshimura F. Immunohistochemical and electron microscopical studies of mitotic adenohypophysial cells in different ages of rats//Anat. and Embryol.—1982.—Vol. 165.—№ 1.—P. 51—61.
- Sonntag W., Forman L., Miki N. et al. Effects of CNS active drugs and somatostatin anti-serum on growth hormone release in young and old male rats//Neuroendocrinology.—1981.—Vol. 33.—№ 2.—P. 74—78.
- Sonntag W. E., Forman L. I., Miki N. et al. L-Dopa restores amplitude of growth hormone pulses in old male rats to that observed in young male rats//Neuroendocrinology.—1982.—Vol. 34.—№ 3.—P. 163—168.
- Sonntag W. E., Hylka V. W., Meites J. Impaired ability of old male rats to secrete growth hormone *in vivo* but not *in vitro* in response to hp GRF (1—44)//Endocrinology.—1983.—Vol. 113.—№ 6.—P. 2305—2307.
- Steger R. W. Role of the ovary on age related alterations of neuroendocrine function//Neurobiol. Aging.—1984.—Vol. 5.—№ 2.—P. 149—151.
- Stout R. W. Hormones and atherosclerosis. MTP.—Boston: The Hague Intern. Med. Publ., 1982.—250 p.
- Sun Yu-Kai, Xi Yu-Ping, Fenoglio C. M. et al. The effect of age on the number of pituitary cells immunoreactive to growth hormone and prolactin//Hum. Pathol.—1984.—Vol. 15.—№ 2.—P. 169—180.
- Szabolcs J., Weber M., Kovacs Zs. et al. Exhaustibility of pituitary thyrotropin pool in old age by repeated administration of thyrotropin releasing hormone//Z. Altersforsch.—1981.—Bd. 36.—№ 1.—S. 23—28.
- Tang P., Phillips J. O. Some age-related changes in pituitary-adrenal function in the male laboratory rats//J. Gerontology.—1978.—Vol. 33.—P. 377—382.
- Tateshi T., Nagara H., Ohta M. et al. Intranuclear inclusions in muscle, nervous tissue and adrenal gland//Acta neuropath. (Berl.).—1984.—Vol. 64.—P. 24—32.
- Tribulato A., Spitaleri A., Motta L. Diabetes in the elderly//10th Eur. Congr. Clin. Gerontol: 8th Joint Meet. Eur. Biol. and Clin. Sec. Int. Assoc. Gerontol.—Budapest, 1—3 Sept., 1983.—P. 185.

- Vede T., Ishii V., Matsuura A. et al. Immunohistochemical study of lymphocytes in rat pineal gland: selective accumulation of T-lymphocytes//Anat. Rec.—1981.—Vol. 199.—№ 2.—P. 239—247.
- Ule G., Schwechheimer K. Morphological feedback phenomenon in the nucleus arcuatus (infundibularis) due to gonadal atrophy//Interdiscip. Neuroendocrinol. 1st Int. Meet. Graz., 16—18 June, 1983.—1984.—P. 55—58.
- Valuyeva G. V., Verzhikozskaya N. V. Thyrotropic activity of hypophysis during aging//Exp. Gerontol.—1977.—Vol. 12.—P. 97—106.
- Vito C. C., Baum M. J., Bloom C., Fox T. O. Androgen and estrogen receptors in perinatal ferret brain//J. neurol. Sci.—1985.—Vol. 5.—№ 2.—P. 268—274.
- Vracko R. A comparison of the microvascular lesions in diabetes mellitus with those in normal aging//J. Amer. Geriatr. Soc.—1982.—Vol. 30.—№ 3.—P. 201—205.
- Wilkinson A., Davies I. The influence of age on the hypothalamo-neurohypophyseal system of the mouse: a quantitative ultrastructural analysis of the posterior pituitary//Mech. Aging and Develop.—1980.—Vol. 15.—№ 2.—P. 129—139.
- Wörum Imre, Fülöp Tamas Ir., Csongor Joseph et al. Interrelation between body composition and endocrine system in healthy elderly people//Mech. Ageing and Develop.—1984.—Vol. 28.—№ 2—3.—P. 315—324.
- Young R. E., Jones S. I., Bewsher P. D., Hedley A. J. Age and the daily dose of thyroxine replacement therapy for hypothyroidism//Age and Ageing.—1984.—Vol. 13.—№ 5.—P. 299—303.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
От авторов	4
Список условных сокращений	9
Часть I. Функциональная морфология эндокринной системы при старении	10
Глава 1. Общие закономерности структурных изменений эндокринной системы при старении	11
Изменения ультраструктуры инкреторных клеток	11
Изменения гистогематического барьера	25
Глава 2. Функциональная морфология центров регуляции эндокринной системы при старении	28
Гипоталамус	28
Нейрогипофиз	47
Аденогипофиз	52
Эпифиз	69
Глава 3. Функциональная морфология периферической эндокринной системы при старении	74
Щитовидная железа	74
Околощитовидные железы	86
Кора надпочечников	91
Семенники	98
Яичники	101
Инкреторный аппарат поджелудочной железы	102
Часть II. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе	107
Глава 4. Методические подходы к изучению структурных изменений эндокринной системы при атеросклерозе	108
Глава 5. Функциональная морфология центров регуляции эндокринной системы при атеросклерозе	113
Гипоталамус	113
Аденогипофиз	119
Эпифиз	132
Глава 6. Функциональная морфология периферической эндокринной системы при атеросклерозе	144
Щитовидная железа	144
Околощитовидные железы	167
Кора надпочечников	168
Семенники	192
Яичники	214
Инкреторный аппарат поджелудочной железы	229
Заключение	229
Список литературы	238

Олег Константинович Хмельницкий
Александра Семеновна Ступина

**Функциональная морфология эндокринной системы
при атеросклерозе и старении**

Зав. редакцией *Р. С. Горяинова*
Редактор *Б. И. Глуховец*
Редактор издательства *А. А. Никольская*
Художник *В. Н. Нечаев*
Художественный редактор *Н. Д. Наумова*
Технический редактор *И. М. Жарикова*
Корректор *Р. И. Гольдина*



ИБ № 4861. Монография

Сдано в набор 14.07.88. Подписано в печать 26.12.88. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Бумага типографская № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 15,5. Усл. кр.-отт. 15,5. Уч.-изд. л. 16,52. Тираж 11 400 экз. Заказ № 1687. Цена 1 р. 60 к.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Ленинградское отделение. 191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Ленинградская типография № 4 ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 191126, Ленинград, Социалистическая ул., 14.