

Схема анатомического строения

Зелёным цветом выделены 5 областей, объединяющие 30 пар ядер, расположенных по обеим сторонам III желудочка мозга

n. paraventricularis, паравентрикулярное ядро

медиальный гипоталамус

comissura anterior, передняя комиссура

латеральный гипоталамус

передний гипоталамус

преоптическая область

n. supra-chiasmaticus, супрахиазматическое ядро. chiasma opticum, зрительный перекрест

аденогипофиз

нейрогипофиз

медиальный гипоталамус

задний гипоталамус

латеральный гипоталамус

corpora mammillaria, маммиллярные тела

медиальный гипоталамус

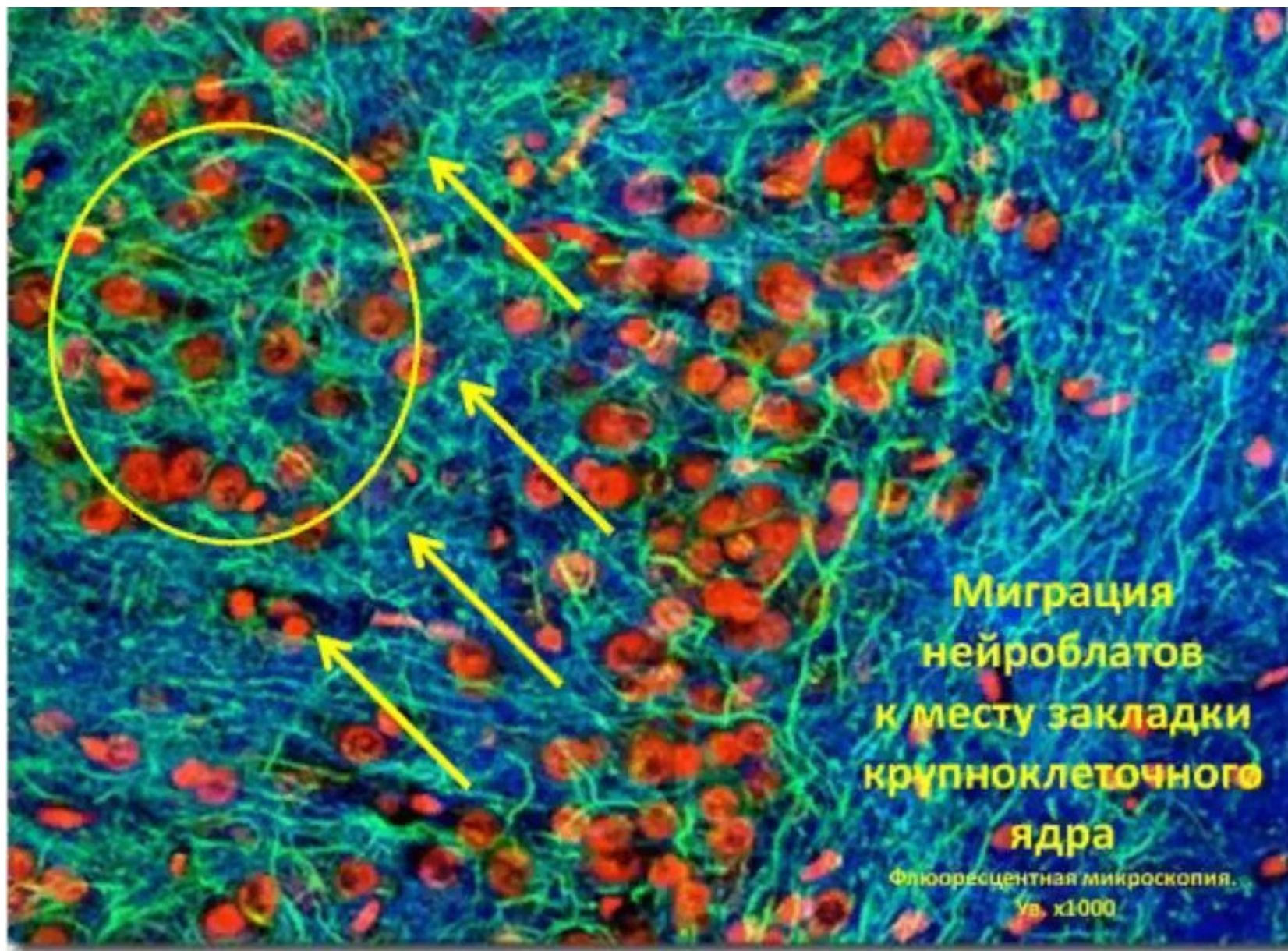


Характер и принципы функционирования гипоталамуса:

- автоматизм («часы» организма);
- нейросекреция (в кровь, ликвор нейрогормоны);
- рецепция (реализация обратных взаимосвязей с периферическими эндокринными железами);
- проецирование по нервным трактам в нервные центры (шишковидную железу, продолговатый мозг, спинной мозг и др.)

Развитие гипоталамуса

- миграция нейробластов из вентрикулярной герминативной зоны промежуточного мозгового пузыря в места закладки ядер;
- **2 мес.** - образование крупноклеточных супраоптических и паравентрикулярных ядер;
- **3-4 мес.** – образование мелкоклеточных ядер;
- **4 – 5 мес.** - признаки дифференцировки секреторных нейронов в ядрах



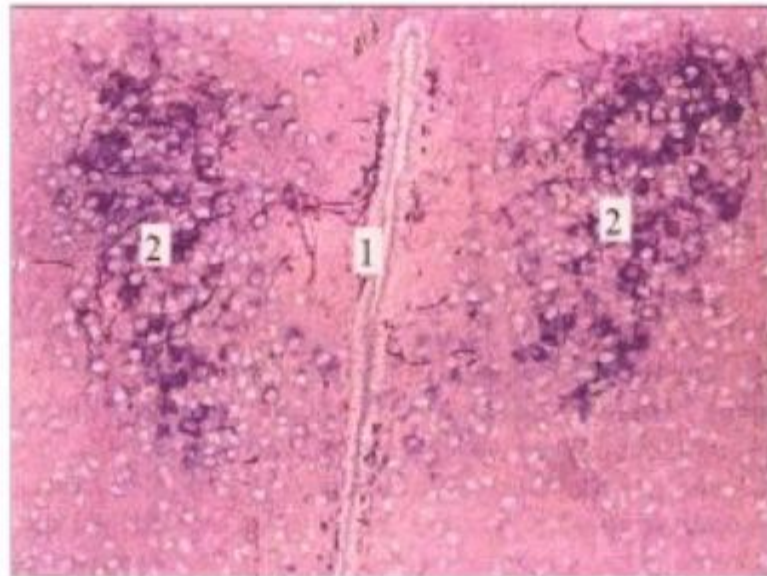
**Миграция
нейроблатов
к месту закладки
крупноклеточного
ядра**

Флюоресцентная микроскопия.

Ув. x1000

КРУПНОКЛЕТОЧНЫЕ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ ЯДРА (ПВЯ)

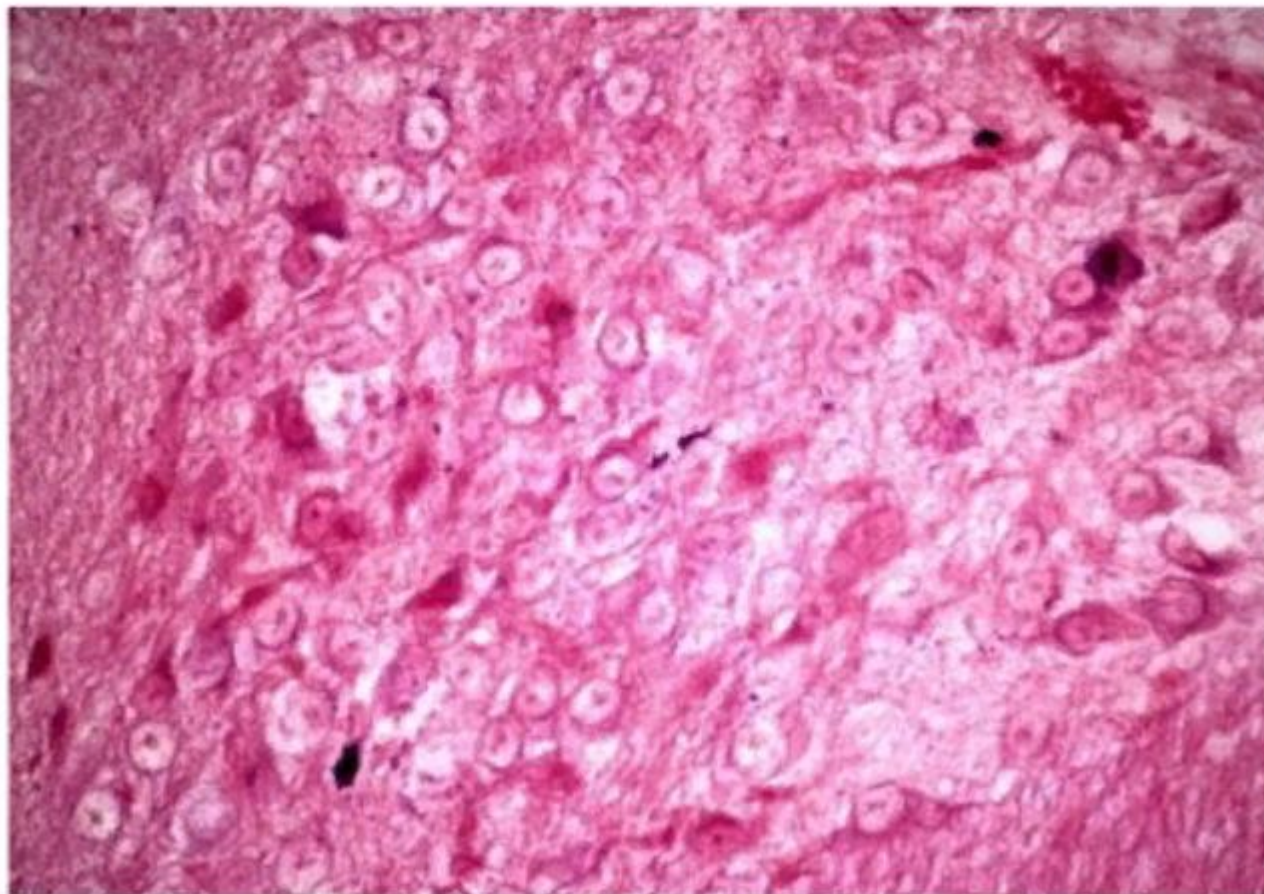
Окраска паральдегидфуксином по методу Гомори. Ув. x 400

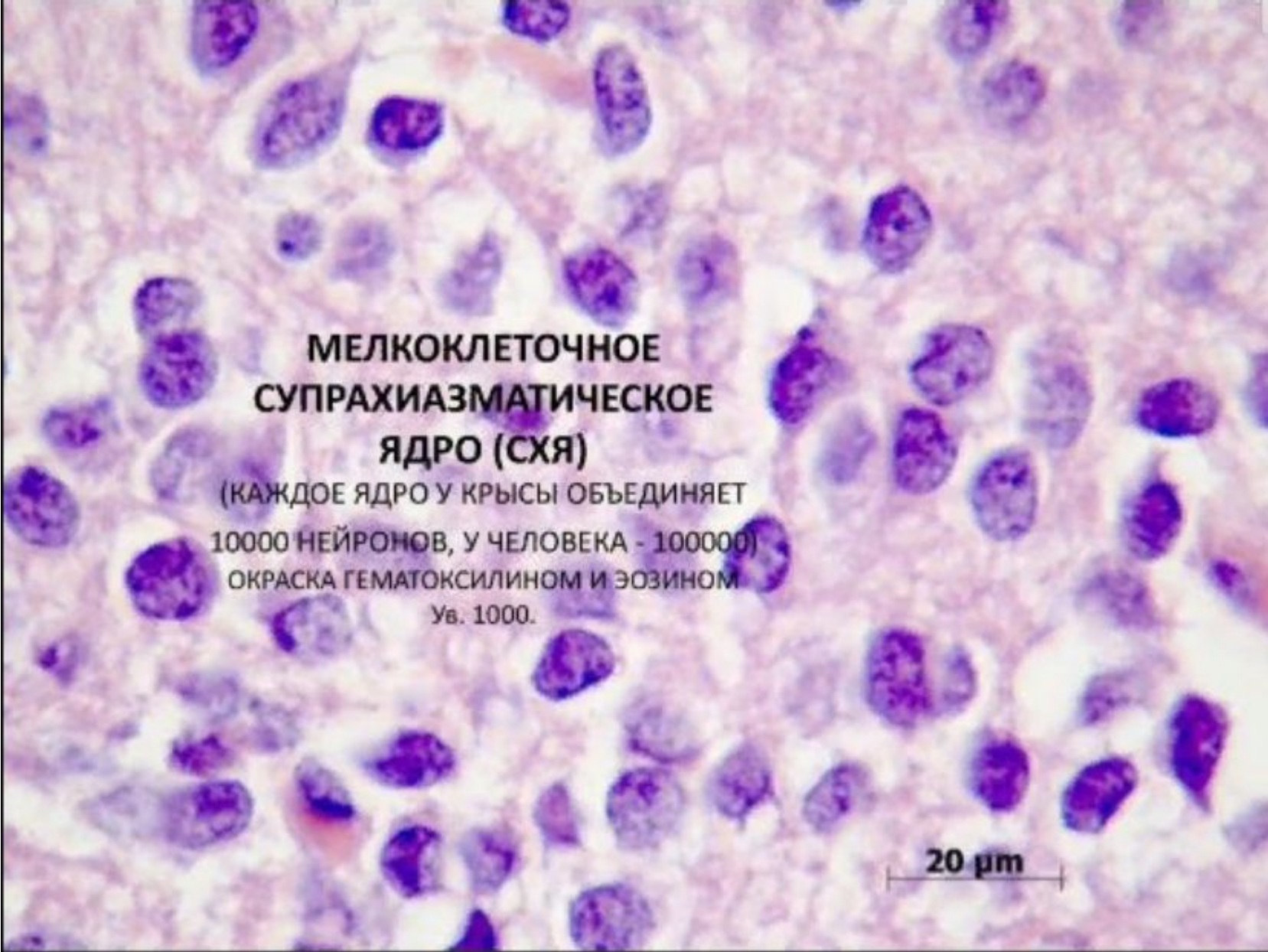


1 – III желудочек головного мозга, 2 – паравентрикулярные ядра, в цитоплазме секреторных нейронов которых в фуксиновый цвет окрашиваются белки *нейрофизины*, транспортирующие нейрогормоны

КРУПНОКЛЕТОЧНОЕ СУПРАОПТИЧЕСКОЕ ЯДРО (СОЯ)

Окраска паральдегидфуксином по методу Гомори. Ув. x 1000.





**МЕЛКОКЛЕТОЧНОЕ
СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКОЕ
ЯДРО (СХЯ)**

(КАЖДОЕ ЯДРО У КРЫСЫ ОБЪЕДИНЯЕТ
10000 НЕЙРОНОВ, У ЧЕЛОВЕКА - 100000)
ОКРАСКА ГЕМАТОКСИЛИНОМ И ЭОЗИНОМ

Ув. 1000.

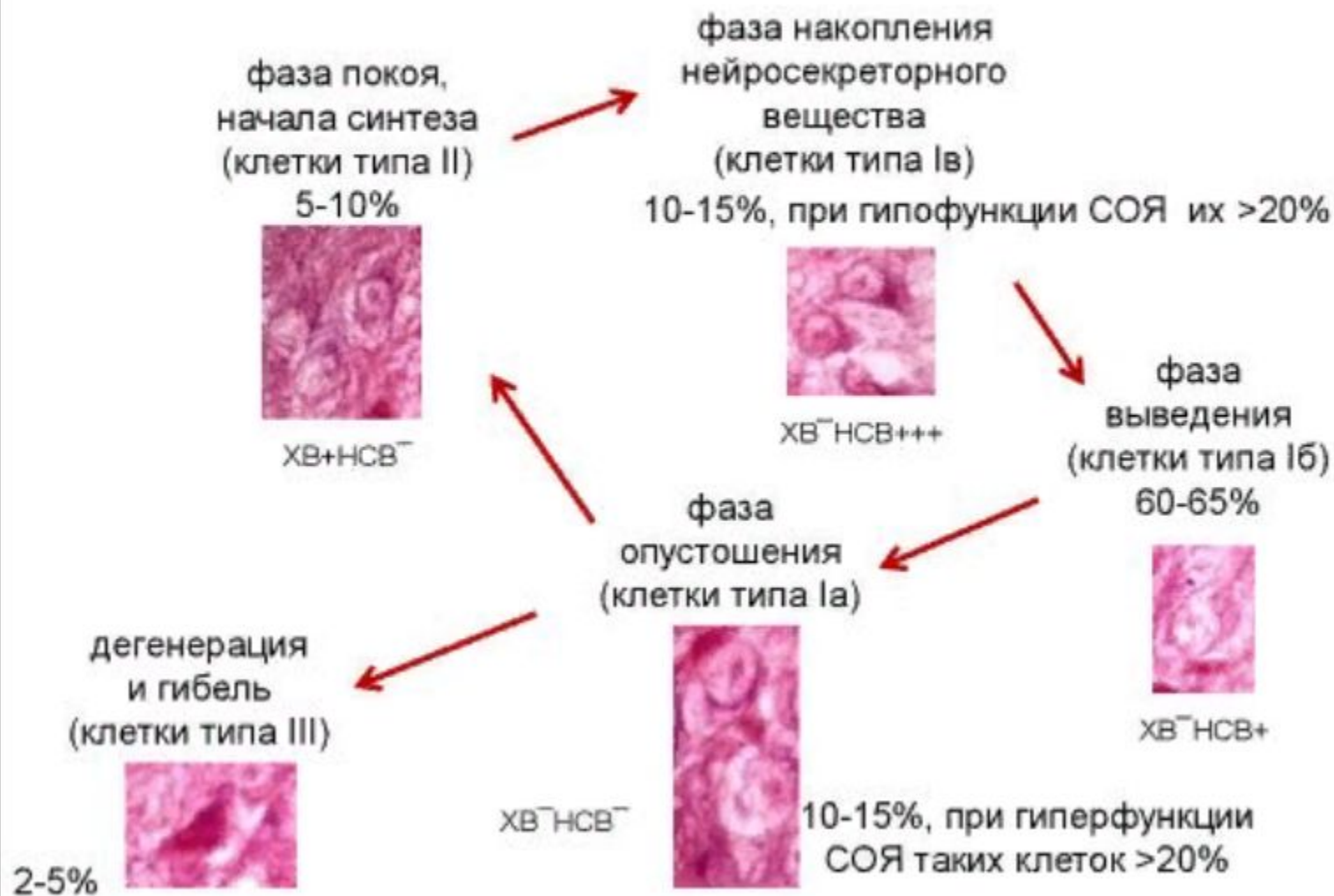
20 μm

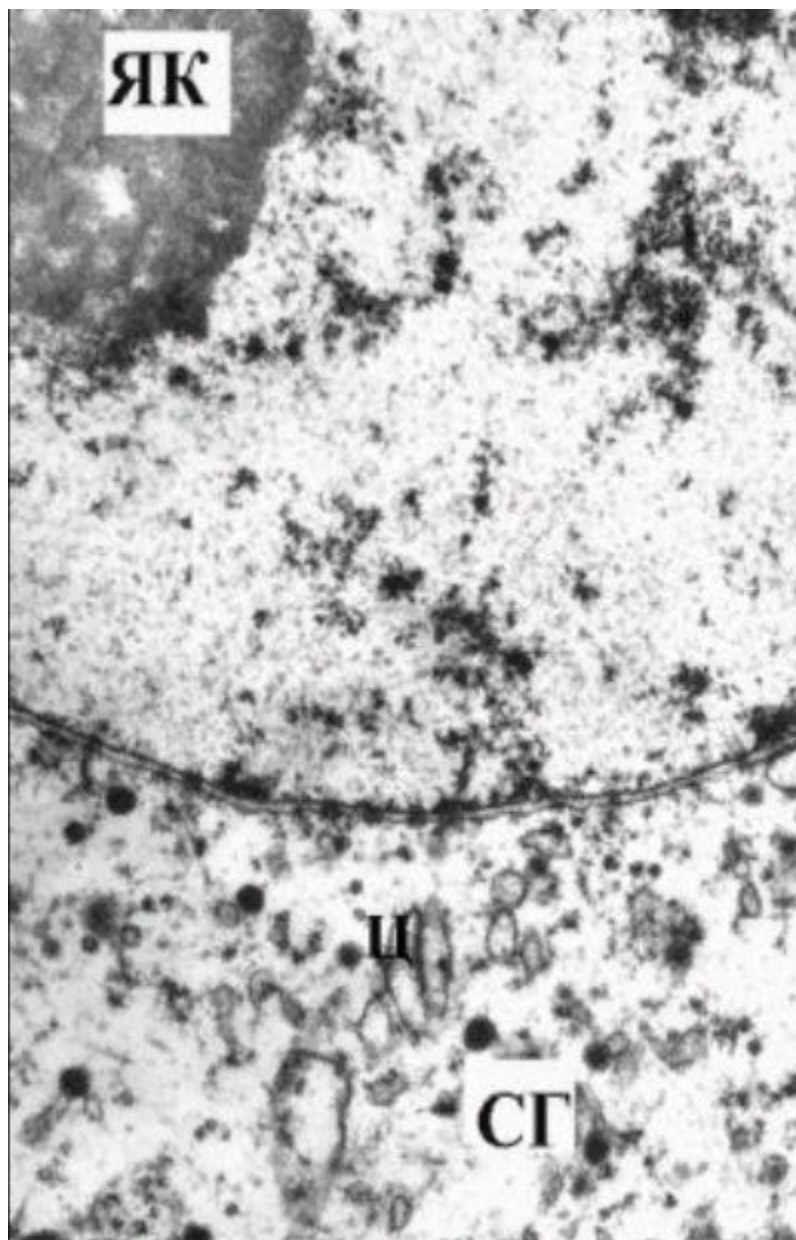
КРУПНЫЕ СЕКРЕТОРНЫЕ НЕЙРОНЫ

d>20 мкм, мультиполярные,

располагаются в супраоптических и дорсальной части паравентрикулярных ядер, вырабатывают *вазапрессин* – антидиуретический гормон (АДГ), стимулирующий реабсорбцию воды в почках (опухоль - несахарное мочеизнурение), и гормон *окситоцин*, стимулирующий родовую деятельность, лактацию

Фазы секреторного цикла нейронов и типы гипоталамических нейроэндокринных клеток:





СЕКРЕТОРНЫЕ ГРАНУЛЫ (СГ) И ВЕЗИКУЛЫ (В) В ПЕРИКАРИОНЕ СЕКРЕТОРНОГО НЕЙРОНА ТИПА 16:

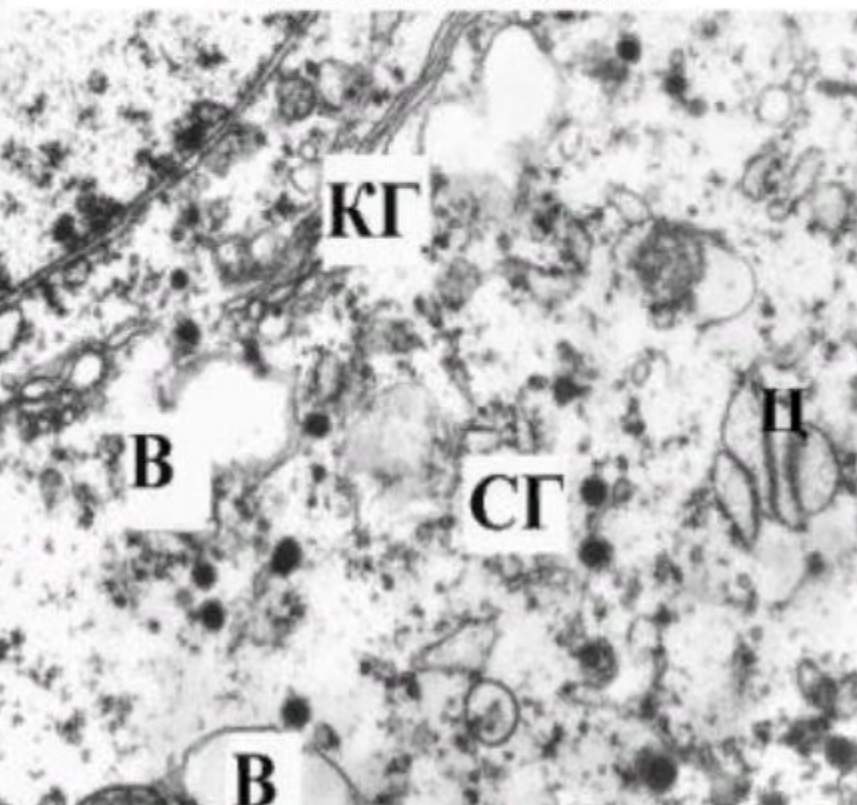
НЕЙРОНА ТИПА 16:

ЯК – ядрышко, КГ - КОМПЛЕКС

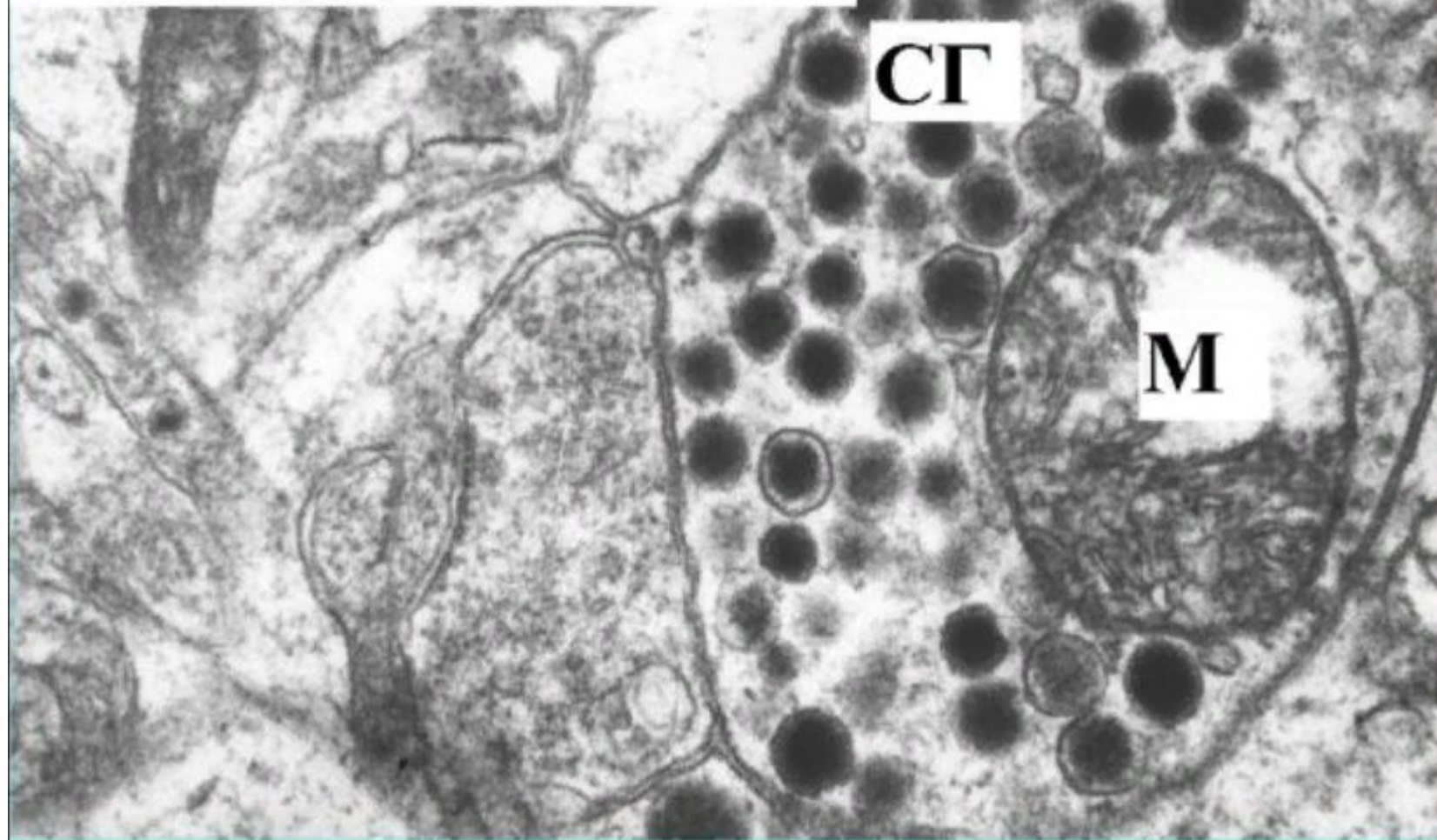
ГОЛЬДЖИ, В – ВАКУОЛИ,

Ц – ЦИСТЕРНЫ ГРАНУЛЯРНОЙ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ СЕТИ

ЭЛЕКТРОНОГРАММА. Ув.х12600



**СЕКРЕТОРНЫЕ ГРАНУЛЫ (СГ) 160-200 нм
В ПОПЕРЕЧНО РАЗРЕЗАННОМ АКСОНЕ
СЕКРЕТОРНОГО НЕЙРОНА
(М - МИТОХОНДРИЯ)
Электроннограмма. Ув. х 48000**



A fluorescence micrograph showing a dense network of parallel axons. The axons are stained in various colors, including green, yellow, and red, against a dark background. The axons are oriented horizontally and appear to be bundled together. There are also some blue-stained structures scattered throughout the field.

**Параллельные аксоны крупных
секреторных нейронов гипоталамо-
гипофизарного тракта**

Флюоресцентная микроскопия. Ув. x 1000

МЕЛКИЕ СЕКРЕТОРНЫЕ НЕЙРОНЫ

**d=10-15 мкм, мультиполярные,
располагаются в вентральной части
паравентрикулярных ядер, мелкоклеточных
ядрах преоптической, передней, медиальной,
задней и латеральной областей гипоталамуса,
короткие аксоны заканчиваются в срединном
возвышении ножки гипофиза,
вырабатывают рилизинг-гормоны,
регулирующие деятельность аденогипофиза
(либерины – стимулируют, статины - угнетают)**

Транспорт нейрогормонов в гипоталамо-гипофизарной системе

Рилизинг-гормоны продуцируются в перикарионах секреторных нейронов мелкоклеточных ядер

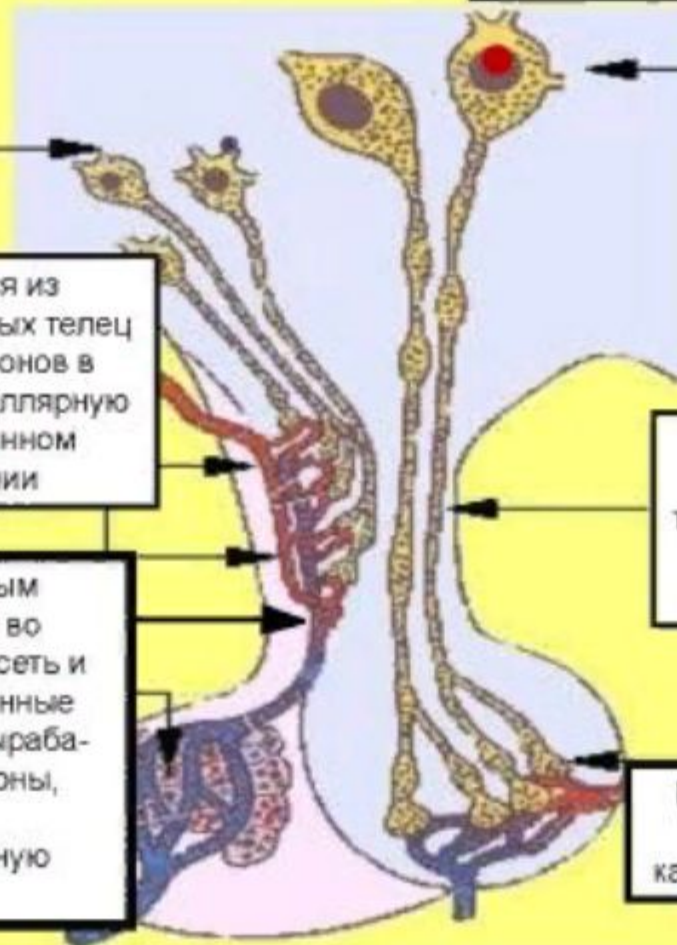
Антидиуретический гормон и окситоцин продуцируются секреторными нейронами крупноклеточных ядер гипоталамуса

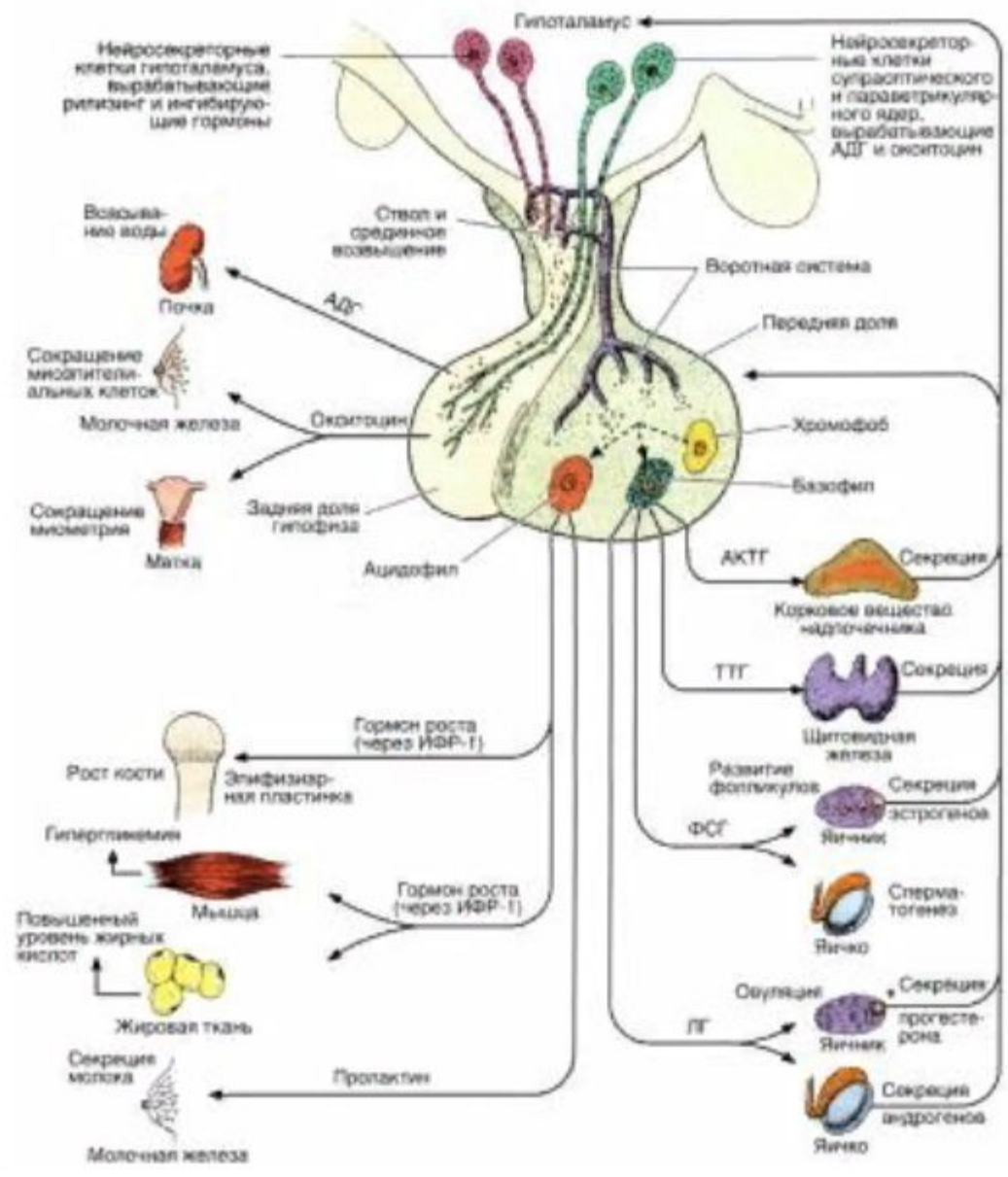
Выделяются из нейросекреторных телец на концах аксонов в первичную капиллярную сеть в срединном возвышении

По аксонам гипоталамо-гипофизарного тракта транспортируются в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз)

Оттекают по гипофизарным воротным сосудам ножки во вторичную капиллярную сеть и воздействуют на эндокринные клетки передней доли, вырабатывающие тропные гормоны, стимулирующие кору надпочечников, щитовидную и половые железы

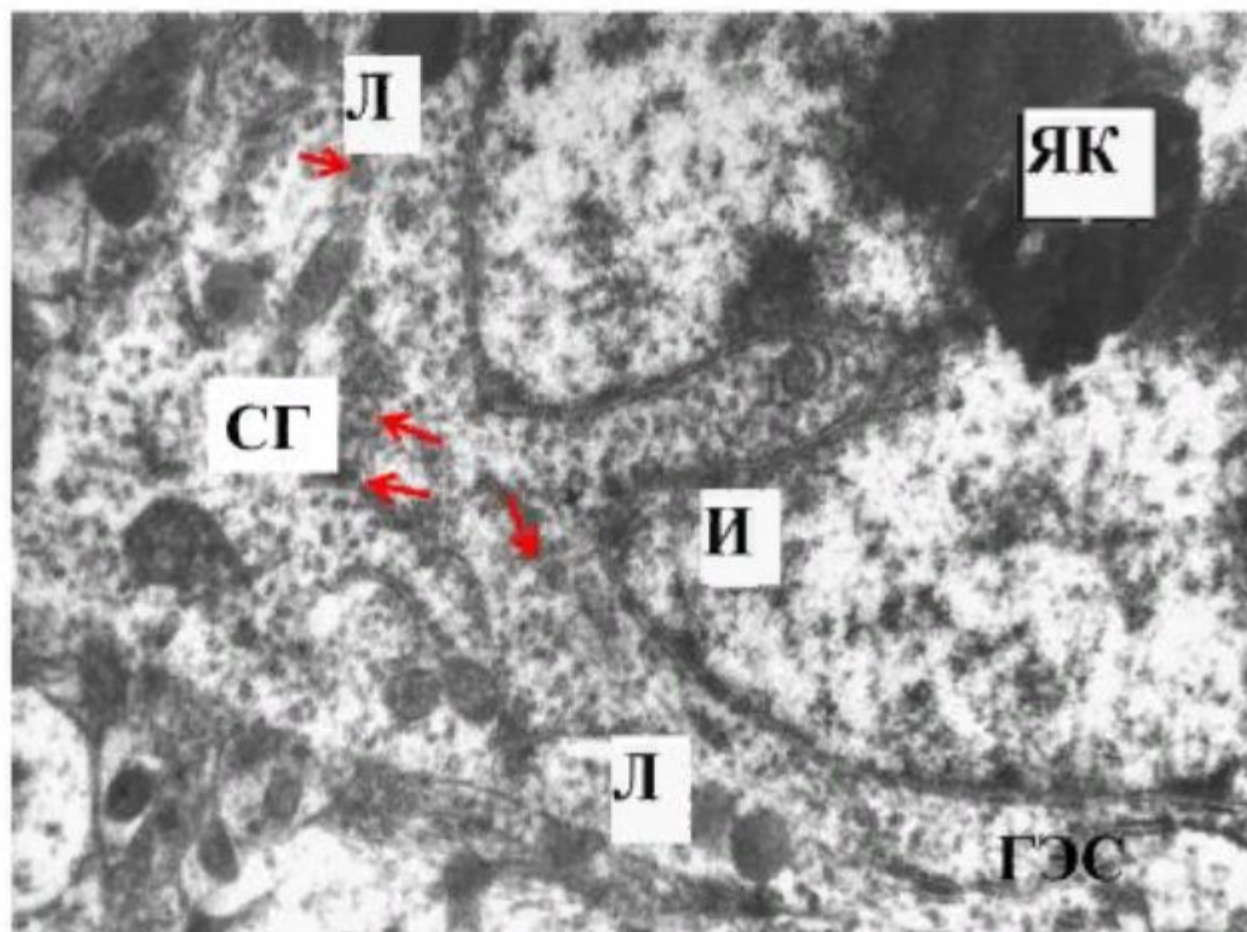
Из нейросекреторных телец на концах аксонов выделяются в капилляры задней доли гипофиза





Гипоталамическая клетка-пейсмекер мелкоклеточного супрахиазматического ядра передней области гипоталамуса крысы. Як – ядрышко, И - инвагинация оболочки ядра, СГ – секреторные гранулы $d=50-130$ нм с нейромедиатором ВИП, Л – лизосомы, ГЭС – гранулярная эндоплазматическая сеть.

Электроннограмма



Гипоталамические ВИП-ергические клетки-пейсмекеры веретеновидной формы с 2 дендритами и коротким аксоном объединяются нексусами и синапсами в локальную сеть – вентральные субъядра. Активны ночью, днём заторможены (суточные «часы» организма).

Ночная активность реализуется последовательной экспрессией генов-«часов»: *Cry1*, *Cry2* (криптохромы) – вечерние, *Per1*, *Per2* (периоды) – утренние

(обнаружили у дрозофилы Холл, Розбаш и Янг, США, Нобелевская премия, 2017).

Гены *Per* связан с X-хромосомой и кодируют белки PER, которые накапливаются в цитоплазме.

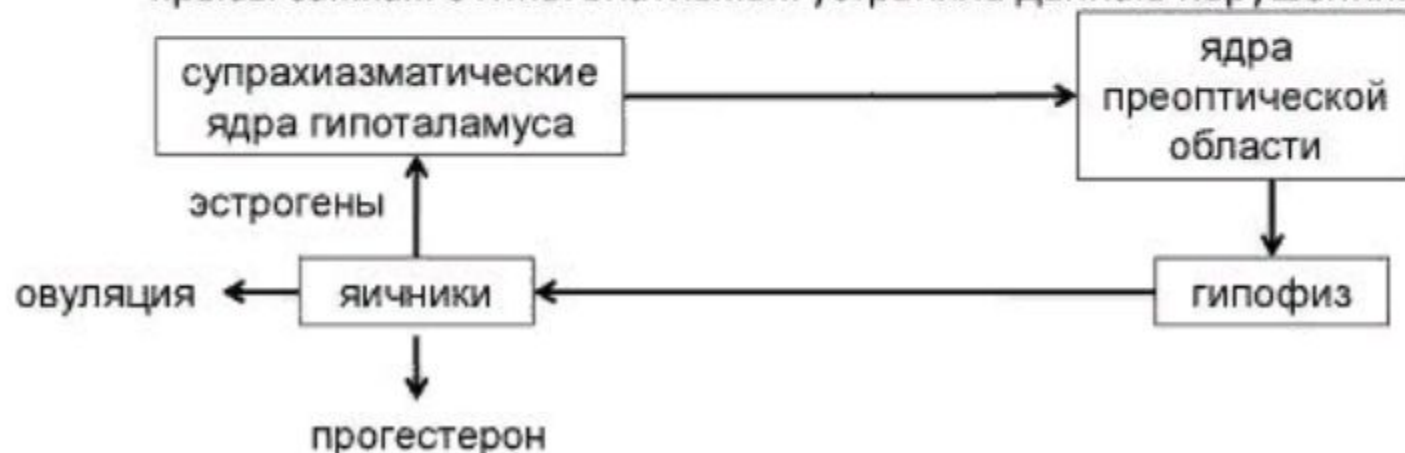
Ген *Tim* (*timeless*) кодирует белок TIM, он образует комплекс с PER, проникающий в ядро и блокирующий утром ДНК.

За деградацию днём PER отвечает белок DBT (кодируется геном *Dbt* – *doubletime*).

При возрастных нарушениях суточных ритмов трансплантация эмбриональных супрахиазматических ядер (СХЯ) в III желудочек мозга приводит к полному устранению суточного десинхроноза температуры тела, двигательной активности, ритма приёма пищи и в 50% случаев ритма питья. При повреждении СХЯ их трансплантация не обеспечивает восстановление суточного ритма надпочечников и шишковидной железы, поскольку отростки пересаженных нейронов не достаточно полно врастают в нейропиль хозяина.

Механизм компенсации гипогонадизма (нарушения деятельности яичников) трансплантацией преоптической области гипоталамуса

- У женщин супрахиазматические ядра более развиты, чем у мужчин, нейроны чувствительны к овариальным гормонам эстрогенам и на пике их секреции перед овуляцией стимулируют нейроны медиальной преоптической области гипоталамуса, вырабатывающие люлиберин, воздействующий на гипофиз, который стимулирует овуляцию в яичниках.
- Трансплантация преоптической области гипоталамуса эмбриона крысы самкам с гипогонадизмом устраняла данные нарушения.

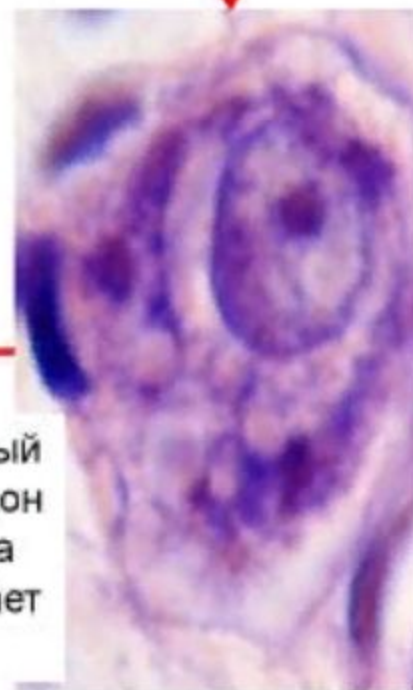
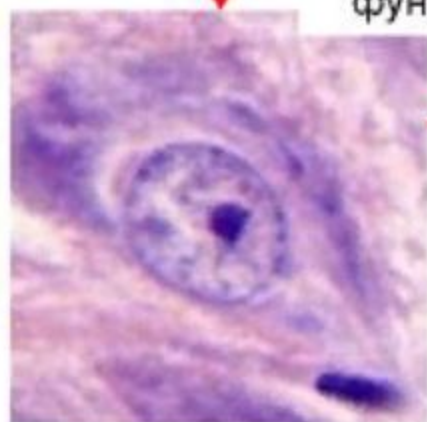


Гипоталамические
клетки-
пейсмейкеры



Сбой «часов» (утреннего переключения стимуляции деятельности сердца) при возрастном снижении численности популяции нейронов СХЯ

«Ночной» преганглионарный парасимпатический автономный нейрон продолговатого мозга, продолжая «дневное» функционирование, теряет тигроид



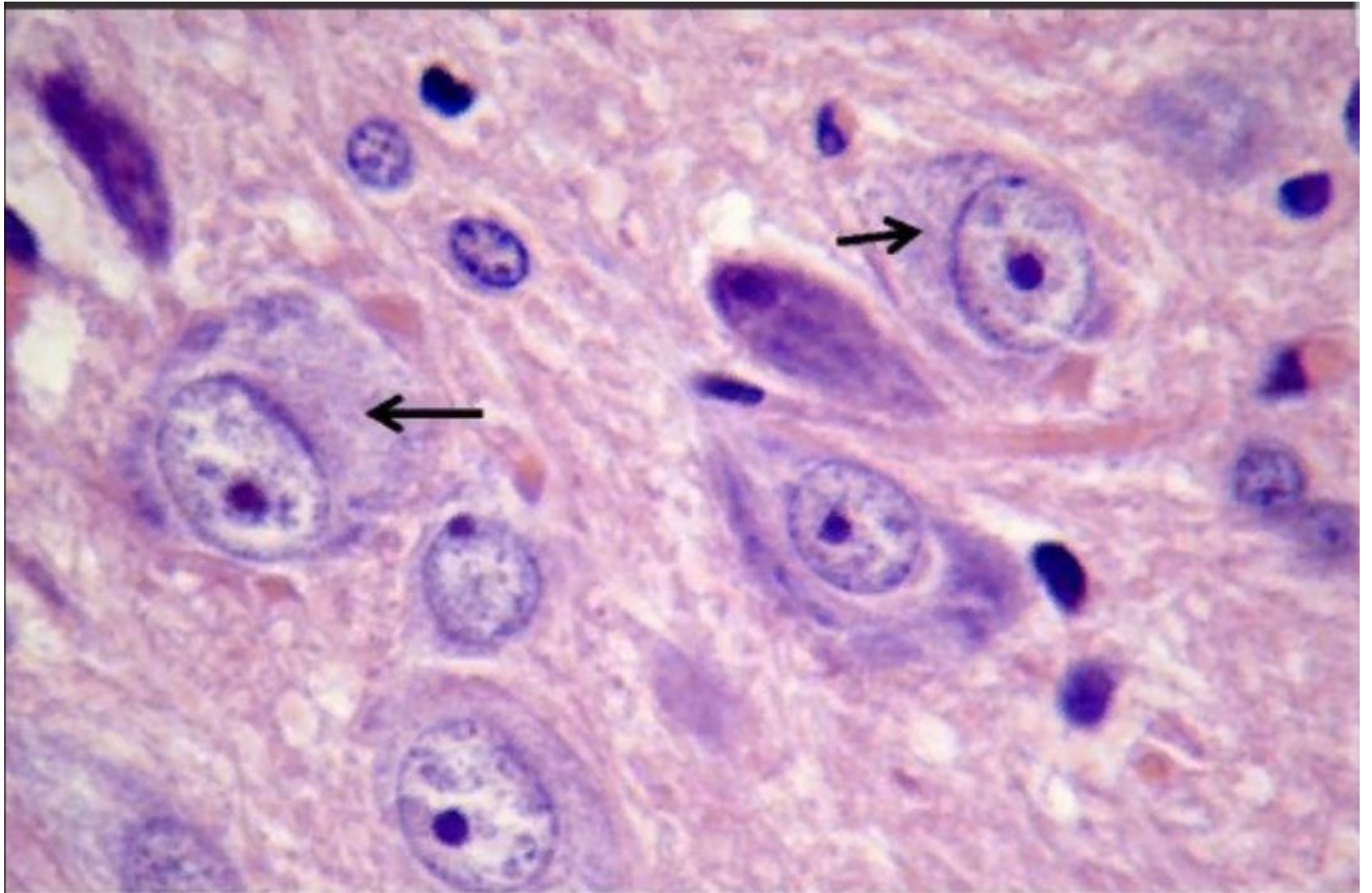
Инфаркт
миокарда

Постганглионарный автономный нейрон в ганглии сердца также претерпевает хроматолиз

Сердечная клетка-пейсмейкер «сбивает» ритм

Продолговатый мозг крысы:
N – заднее ядро блуждающего
нерва (парасимпатический
центр иннервации сердца).
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40



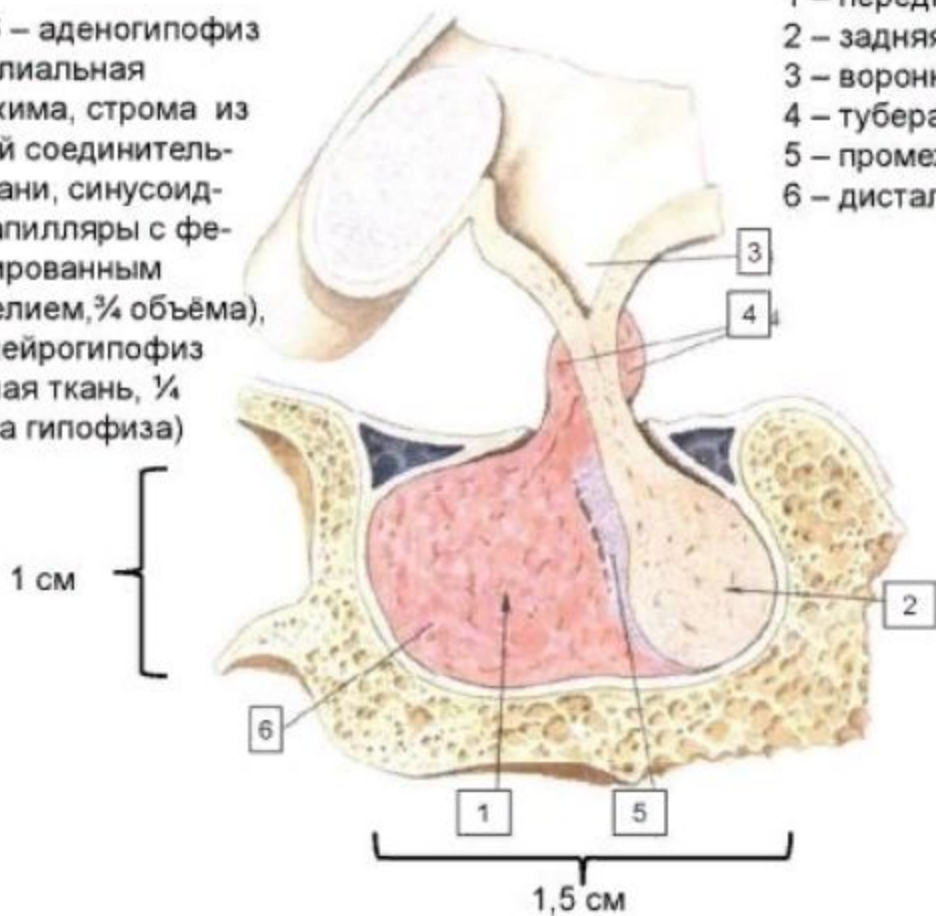


Стимулированное гипоталамусом смещение ядра и периферический хроматолиз (↓) в нейронах заднего ядра блуждающего нерва продолговатого мозга крысы. Окр. г.-э., ув. ×1000.

Гипофиз человека

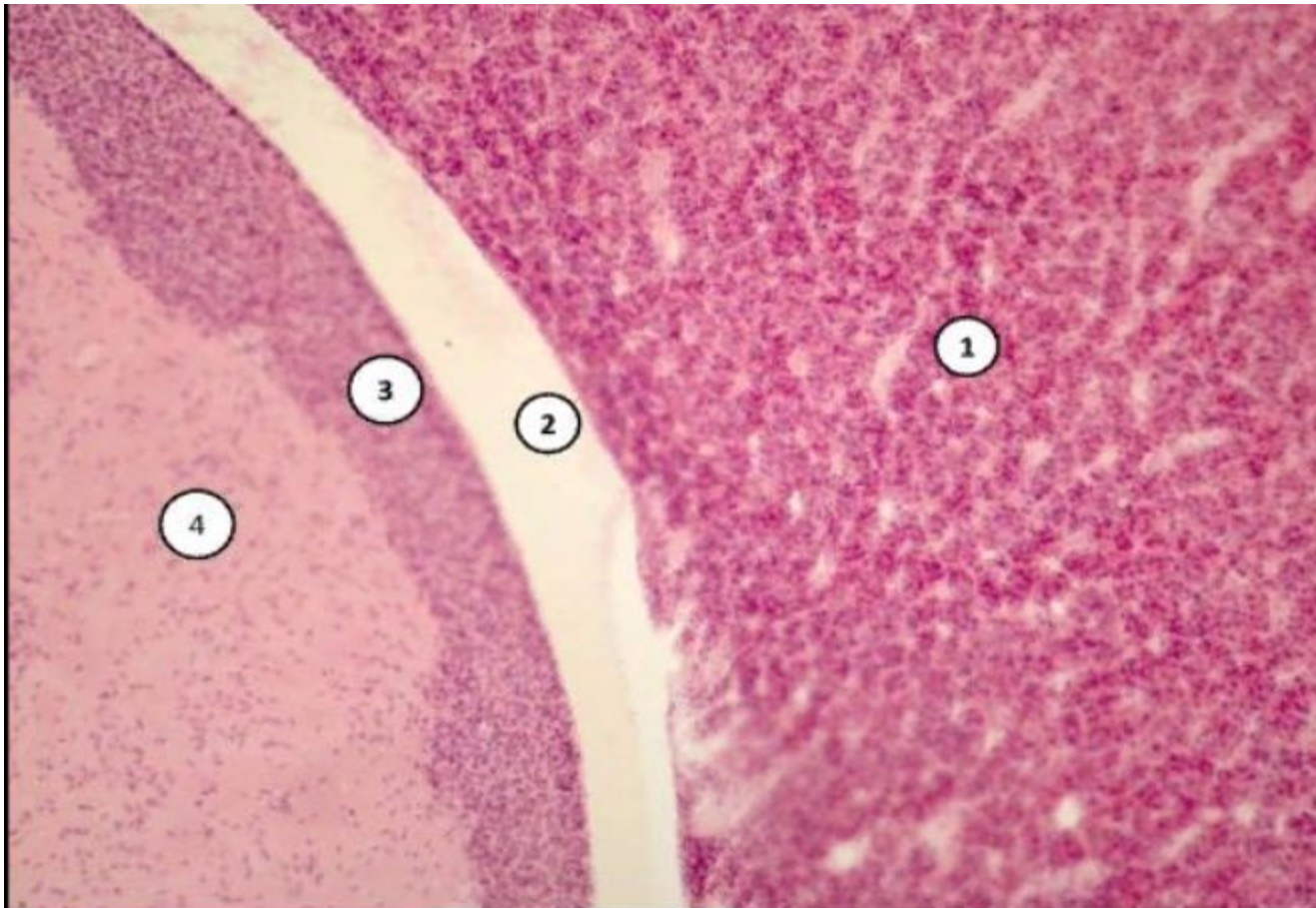
1,4,5,6 – аденогипофиз
(эпителиальная паренхима, строма из рыхлой соединительной ткани, синусоидные капилляры с фенестрированным эндотелием, $\frac{3}{4}$ объема),
2,3 – нейрогипофиз
(нервная ткань, $\frac{1}{4}$ объема гипофиза)

1 – передняя доля,
2 – задняя доля,
3 – воронка ножки,
4 – туберальная часть,
5 – промежуточная часть,
6 – дистальная часть



Развитие гипофиза (с 4-5 недели)





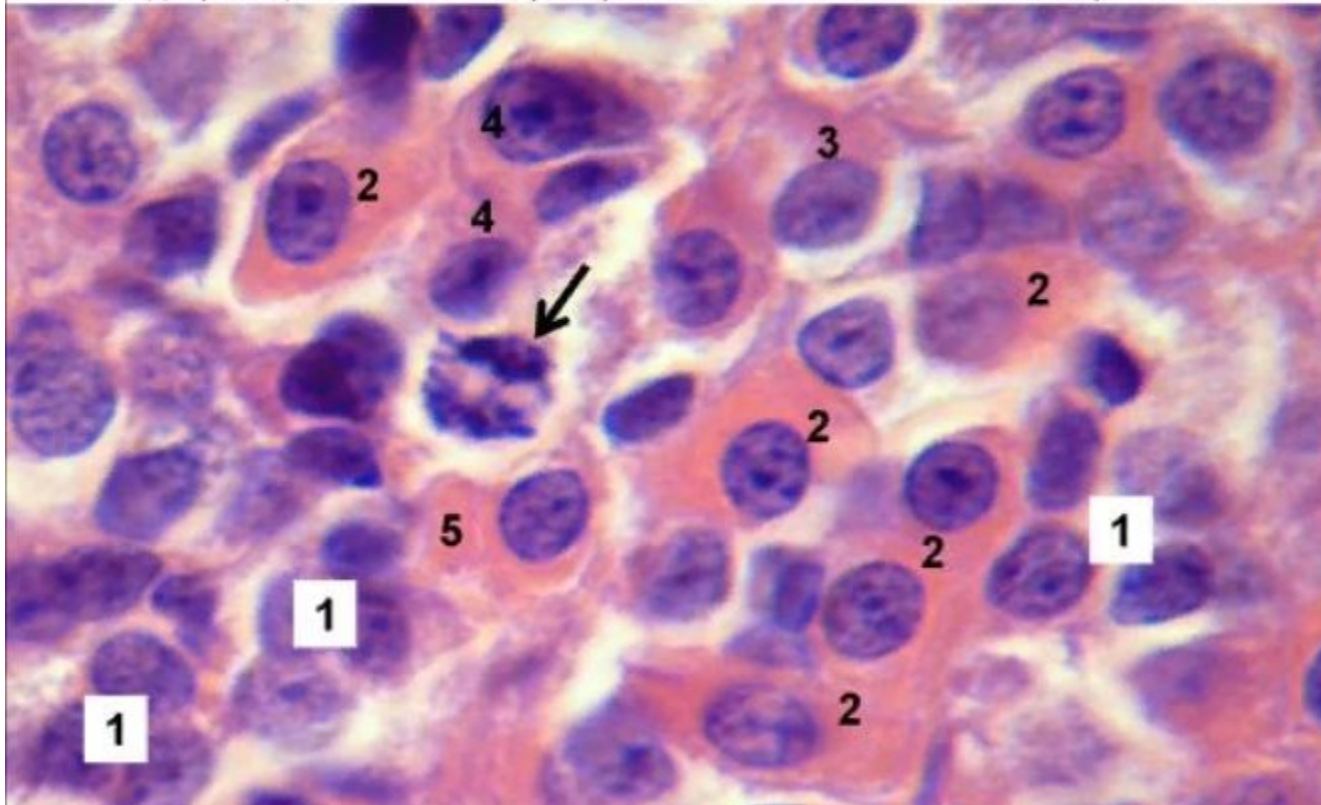
Гипофиз кошки. Окраска гематоксилином и эозином.

1 – передняя доля. 2 – шель. 3 – промежуточная часть. 4 – задняя доля.

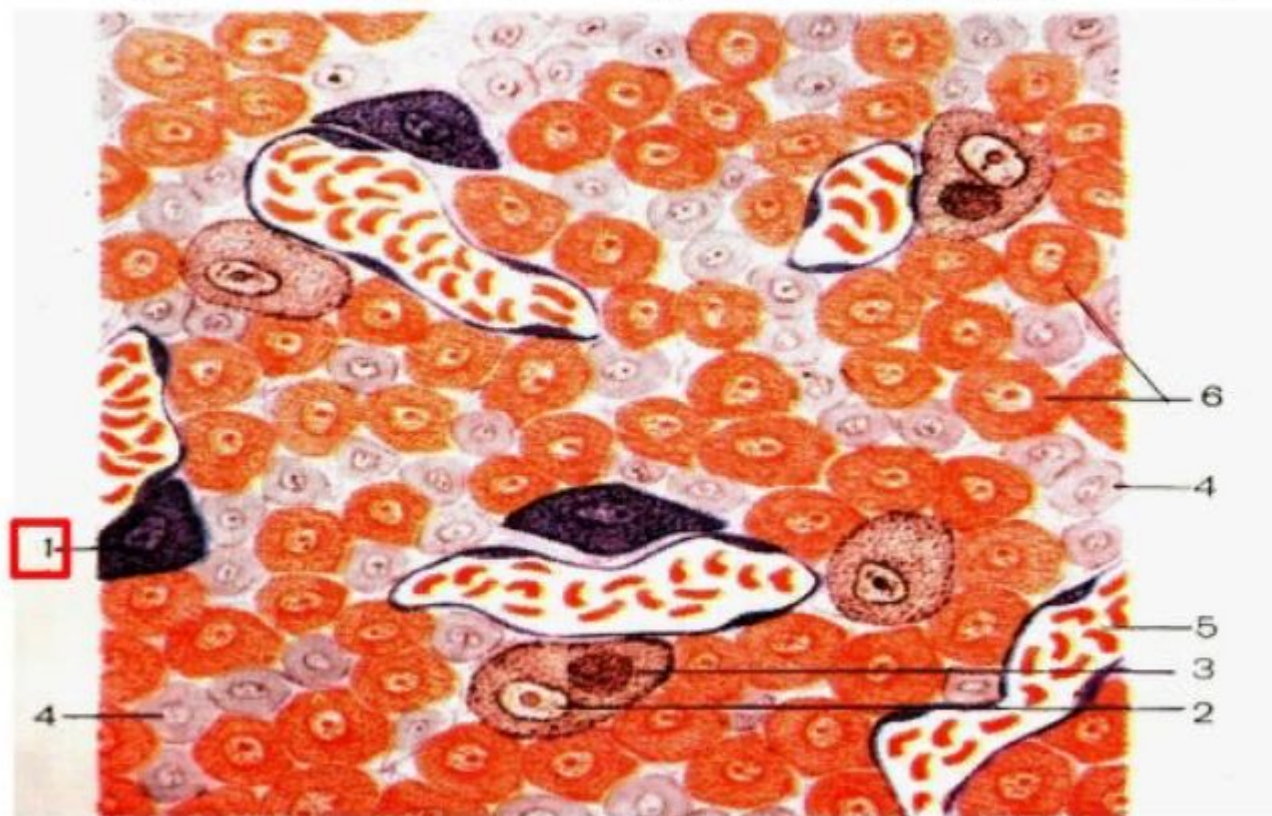
Клеточная формула передней доли гипофиза

- 55-60% - главные **хромофобные** эндокриноциты (мелкие, недифференцированные, агранулярные, способные к делению, а также дефинитивные стареющие клетки);
- 40-45% - **хромофильные** клетки (крупные, с секреторными гранулами, проявляющими сродство к кислым или основным красителям);
- 30-35% - **ацидофильные эндокриноциты**: пролактиновые клетки (их число возрастает у беременных и кормящих матерей), соматотропные клетки (стимулируют рост организма);
- 4-10% - **базофильные эндокриноциты**: гонадотропные клетки (их число возрастает за счёт деления хромофобных эндокриноцитов у подростков), тиротропные (число клеток увеличивается у новорождённых и в раннем детском возрасте), кортикотропные клетки

Гипофиз крысы: 1 – хромофобные эндокриноциты, анафаза митоза в недифференцированной клетке внутри трабекулы (стрелка), 2 – ацидофильные эндокриноциты, 3 – гонадотропный эндокриноцит с макулой, 4 – тиротропные эндокриноциты, 5 – капилляр. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 1000$



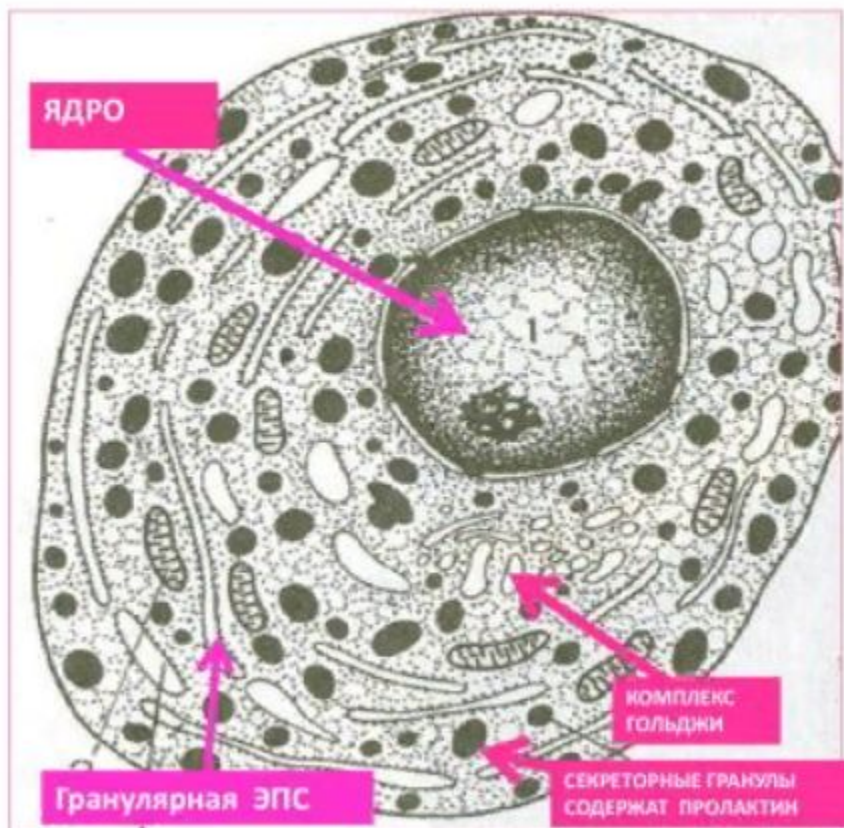
Тёмные альдегидфуксинофильные **кортикотропные клетки** (1), гонадотропные клетки (2) с макулой (3), хромофобные (4), капилляры (5), ацидофильные (6)



Передняя доля аденогипофиза. Окраска по Хэлми

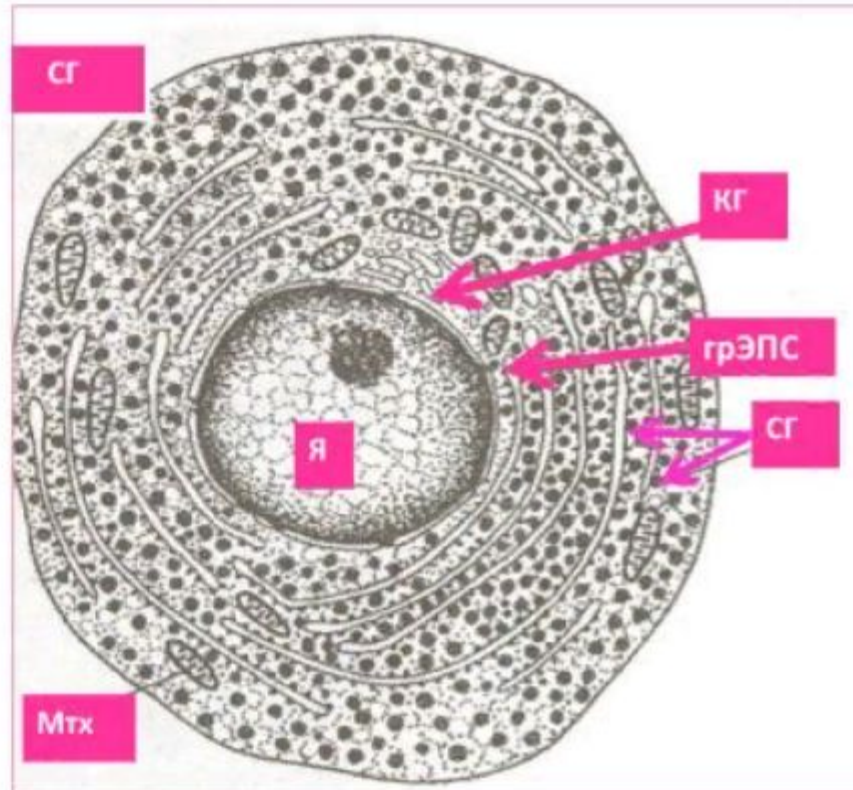
ПРОЛАКТИНОВЫЙ ЭНДОКРИНОЦИТ

Округлый, ядро в центре, развиты комплекс Гольджи, гранулярная эндоплазматическая сеть, секреторные гранулы плотные, 400-700 нм, содержат белковой природы лактотропный гормон (ЛТГ) пролактин, стимулирующий деятельность галактоцитов, вырабатывающих молоко.



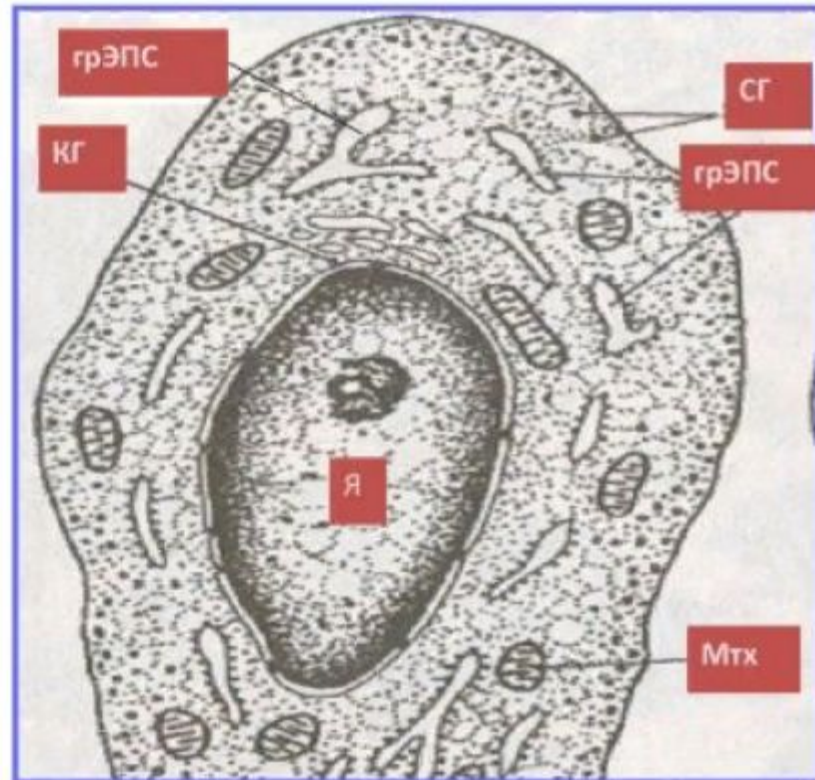
СОМАТОТРОПНЫЙ ЭНДОКРИНОЦИТ

Округлый, ядро в центре, развиты комплекс Гольджи, гранулярная эндоплазматическая сеть, плотные секреторные гранулы 300-400 нм, содержат соматотропный гормон роста (СТГ) белковой природы.



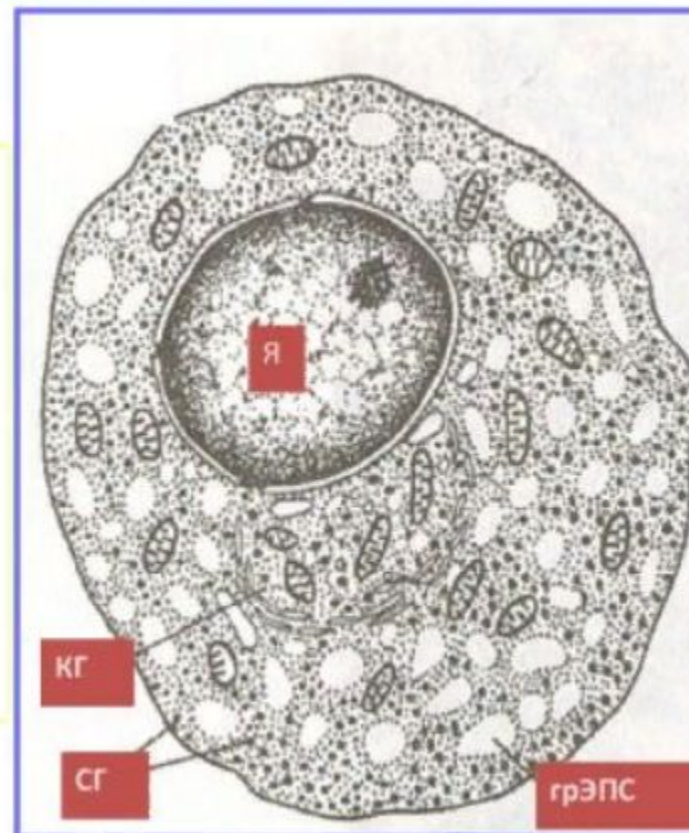
ТИРОТРОПНЫЙ ЭНДОКРИНОЦИТ

Полигональной формы, ядро овальное, комплекс Гольджи, ганулярная эндоплазматическая сеть, секреторные гранулы 80-200 нм, вырабатывают и выделяют в кровь тиреотропный гормон (ТТГ) гликопротеидной природы, стимулирующий щитовидную железу.

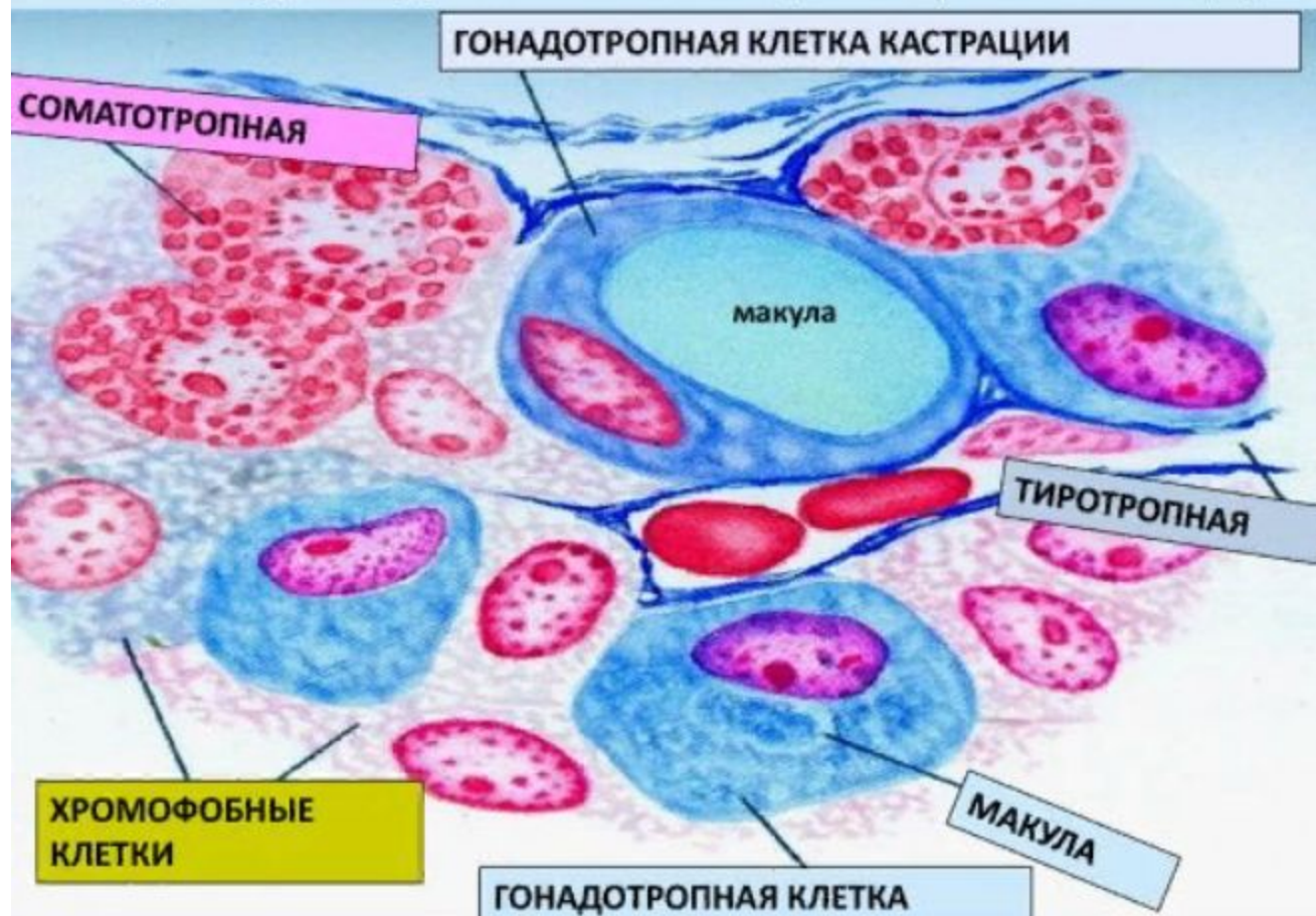


ГОНАДОТРОПНЫЙ ЭНДОКРИНОЦИТ

Овальный, ядро округлое, расположено эксцентрично, в центре - светлая зона комплекса Гольджи (*макула*), на периферии – гранулярная эндоплазматическая сеть и секреторные гранулы диаметром 200-300 нм, содержат фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны гликопротеидной природы, влияющие на половые железы. При удалении гонад макула в гонадотропоцитах гипертрофируется (*клетки кастрации*).



ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ АДЕНОГИПОФИЗА. Окр. азаном (рисовальный аппарат).



КОРТИКОТРОПНЫЙ ЭНДОКРИНОЦИТ

Веретеновидной формы со складчатым ядром, гранулярной эндоплазматической сетью, комплексом Гольджи. Секреторные гранулы диаметром 100-200 нм с плотной сердцевинкой и светлым ободком, вырабатывают из полипептида проопиомеланокортина (ПОМК) адренокортикотропный гормон (АКТГ), стимулирующий пучковую и сетчатую зоны коры надпочечников.

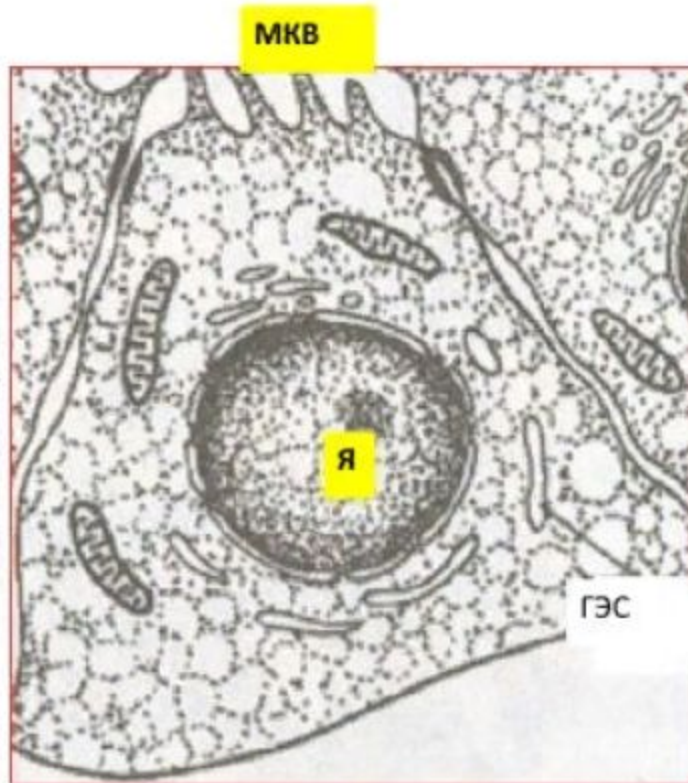




Синдром Иценко–Кушинга —
гиперкортицизм,
обусловленный
повышением содержания
в крови глюкокортикоидов
вследствие их
гиперпродукции корой
надпочечников при
гиперпродукции АКТГ
передней долей гипофиза
(наличие аденомы)

ХРОМОФОВНЫЕ Фолликулозвёздчатые Клетки

Кубической формы с округлым ядром, гранулярной эндоплазматической сетью (ГЭС), комплексом Гольджи и микроворсинками на апикальной поверхности, объединяются в фолликулы и заполняют их коллоидом белковой природы. Гормоны не вырабатывают. Звёздчатой формы клетки охватывают отростками эндокриноциты, влияют на их активность и фагоцитируют после гибели.



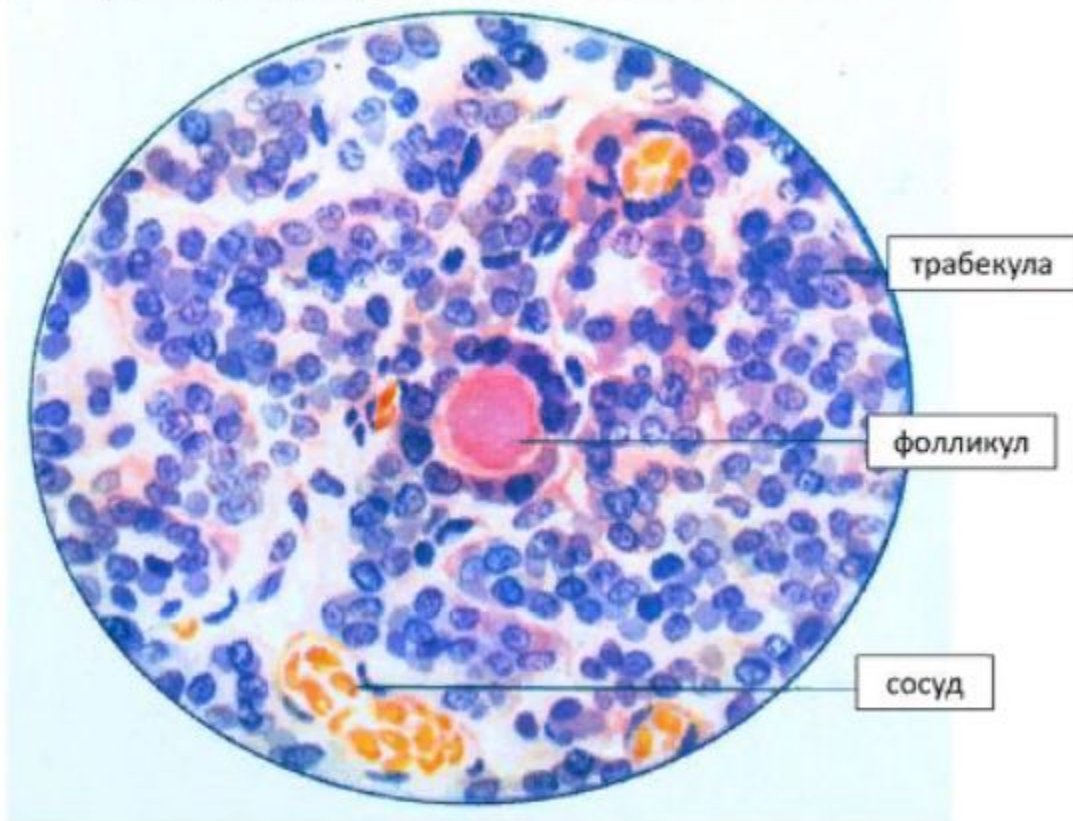
Промежуточная часть аденогипофиза

- **главные хромофобные** клетки, много фолликулов с коллоидом;
- **базофильные** клетки с **альдегидфуксинофильными секреторными гранулами** вырабатывают **проопиомеланокортин (ПОМК)**
- **адренокортикотропный гормон (АКТГ)**, стимулирующий кору надпочечников;
- **меланоцитстимулирующий гормон (МСГ)**, усиливающий пигментацию;
- **липотропный гормон (ЛПГ)**, активизирующий обмен липидов.

Туберальная часть аденогипофиза:

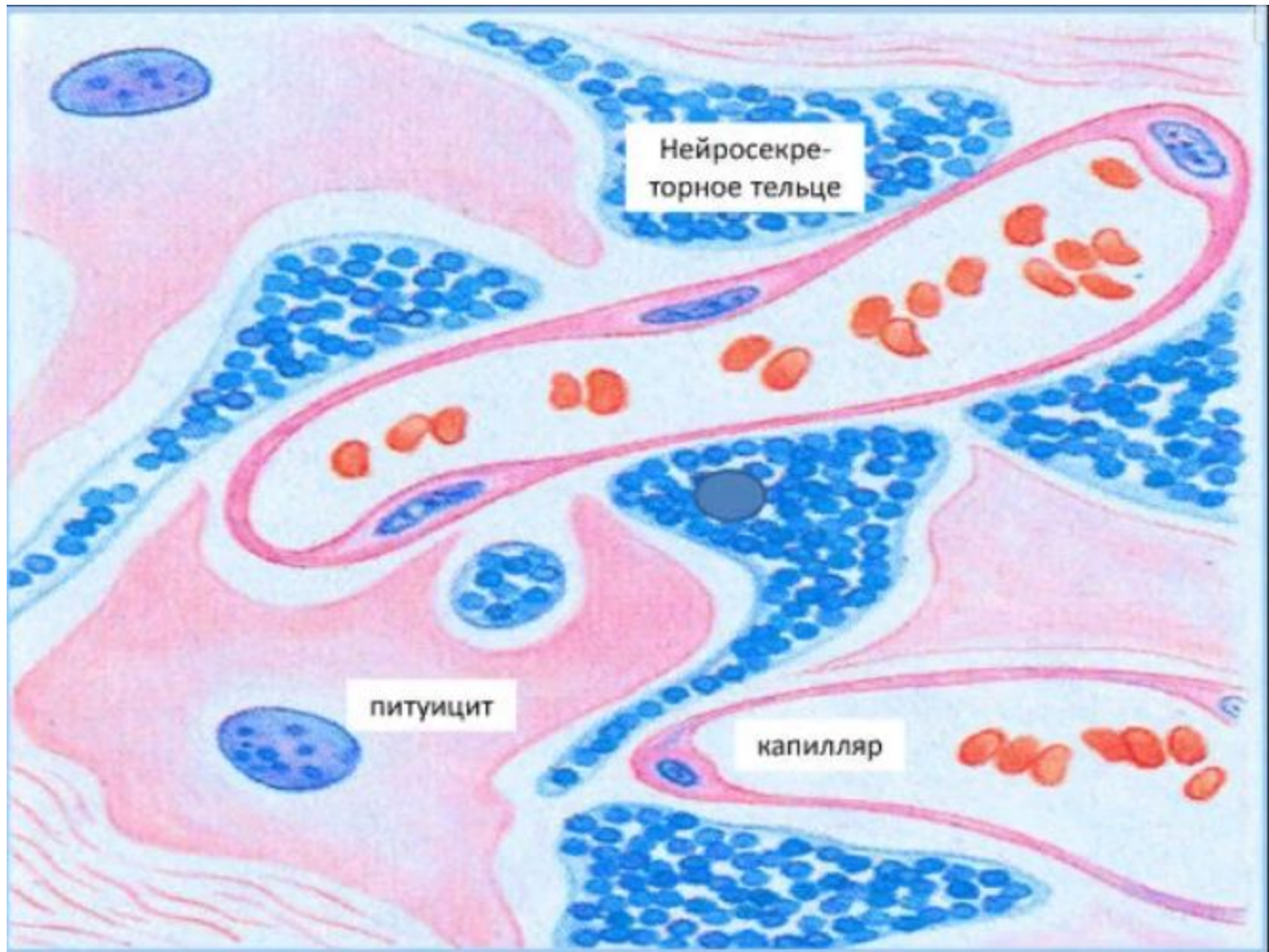
- **главные хромофобные** клетки;
- **единичные базофильные** клетки, вырабатывают **ТТГ**.

Промежуточная часть аденогипофиза
рис. с препарата, окр. гематоксилином и эозином



ЗАДНЯЯ ДОЛЯ

- **синусоидные капилляры** с фенестрированным эндотелием, принимающие нейрогормоны в кровь
- **питуициты**, производные эпендимы и протоплазматической астроглии, призматической формы, с овоидным или сферическим ядром, промежуточными глиальными филаментами в цитоплазме и «ножками», упирающимися в базальную мембрану капилляров, в гормонопозе не участвуют, оказывают влияние на секрецию нейрогормонов, выполняют опорную и трофическую функции
- **нейросекреторные тельца** – окончания аксонов секреторных нейронов, накапливающие нейрогормоны вазопрессин и окситоцин, синтезированные в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса



Нейросекреторное тельце

питуицит

капилляр



Шишковидная железа

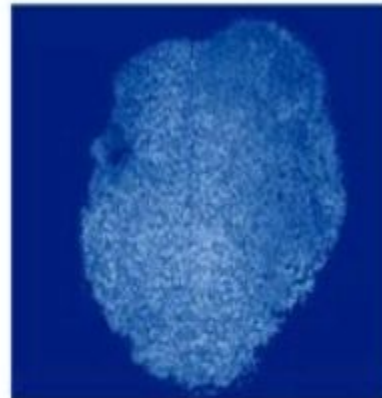
у взрослых людей размером 7 мм, масса 150 мг, дольчатая, закладывается на 5-6 неделе эмбриогенеза на своде промежуточного мозгового пузыря, выделяет в кровь около 40 гормонов, основные пинеальные нейрогормоны:



- мелатонин (основной гормон) - индоламин, угнетает в гипоталамусе выработку гонадолиберина, вазопрессина, окситоцина, нормализует деятельность биологических часов СХЯ (стимулирует экспрессию генов-часов *per1*, *per2* - ночной хронобиотик), сердечно-сосудистой, лимфоидной систем, сон, оказывает противоопухолевый, антистрессорный, антиоксидантный эффекты (замедляет старение мозга), стимулирует регенерацию;
- антигонадотропин – пептид, подавляет в гипофизе выработку фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (у детей с опухолями шишковидной железы рано наступает половая зрелость);
- адреногломерулотропный гормон – пептид, стимулирует клубочковую зону коры надпочечников, регулиующую Na/K обмен.

**Гистохмическое
выявление мелатонина в
шишковидной железе
крысы инкубацией
криостатных срезов в
орто-фталевом
альдегиде.**

Патент на изобретение РФ
№ 2099706. Флюоресцентная
микроскопия.



ШИШКОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА ГРЫЗУНОВ

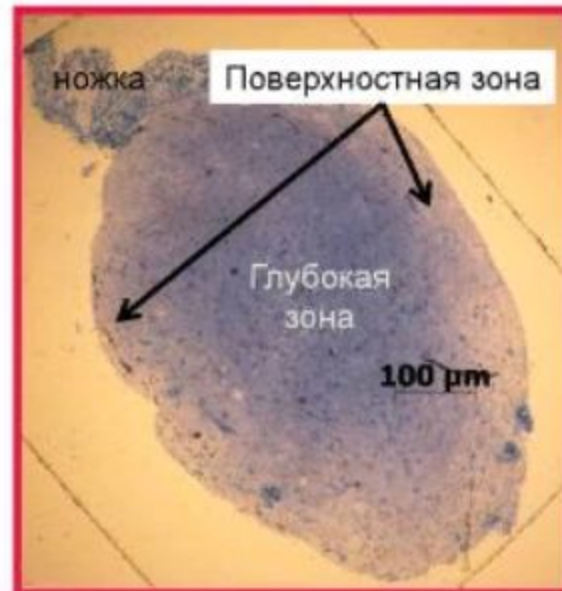
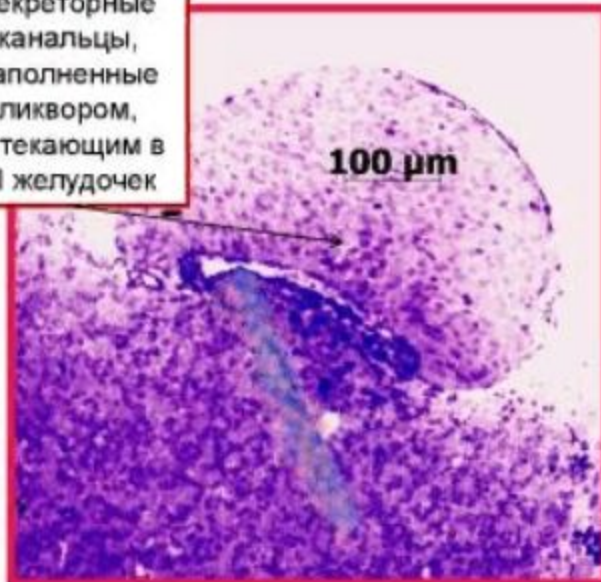
ЛЕСНАЯ ПОЛЁВКА (0,5 мм)

Окраска гематоксилином и эозином.

БЕЛАЯ КРЫСА (0,7 мм)

Окраска азуром II.

Межклеточные секреторные каналцы, заполненные ликвором, оттекающим в III желудочек



Через ликвор мелатонин регулирует суточные ритмы, диффундируя в СХЯ.
В крови – остаточный пинеальный и экстрапинеальный мелатонин.

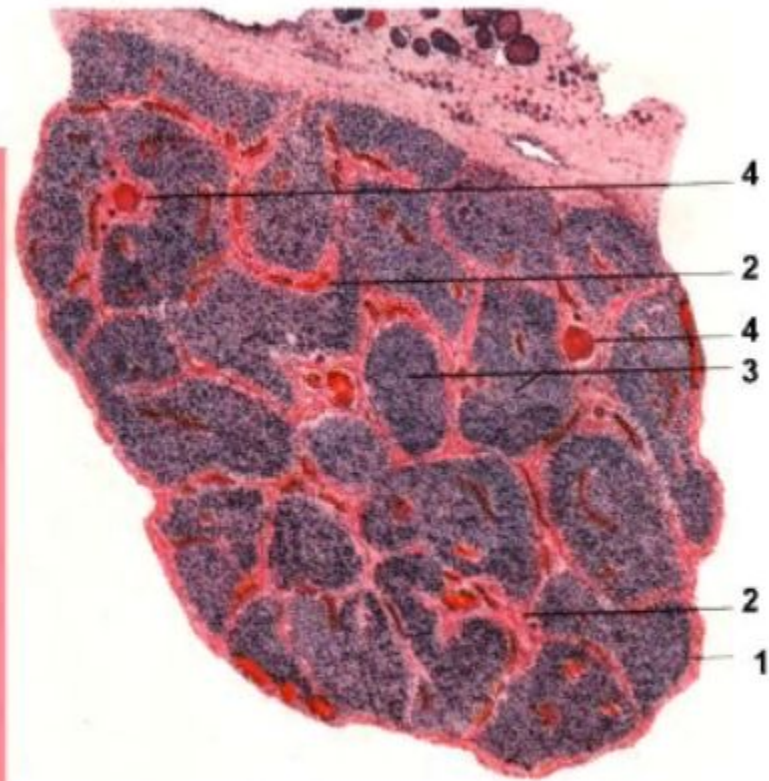
Саггитальный срез железы взрослого человека

1 – соединительнотканная
капсула;

2 – междольковая
соединительнотканная
перегородка с развитой
сетью кровеносных
сосудов;

3 – долька, образованная
нейрожелезистой тканью;

4 – мозговой песок из
фосфатов (гидрокси-
апатит) и карбонатов
кальция в белковом
матриксе



Преждевременное
половое созревание
(4 года). Опухоль
шишковидной железы





Рыжая
полёвка

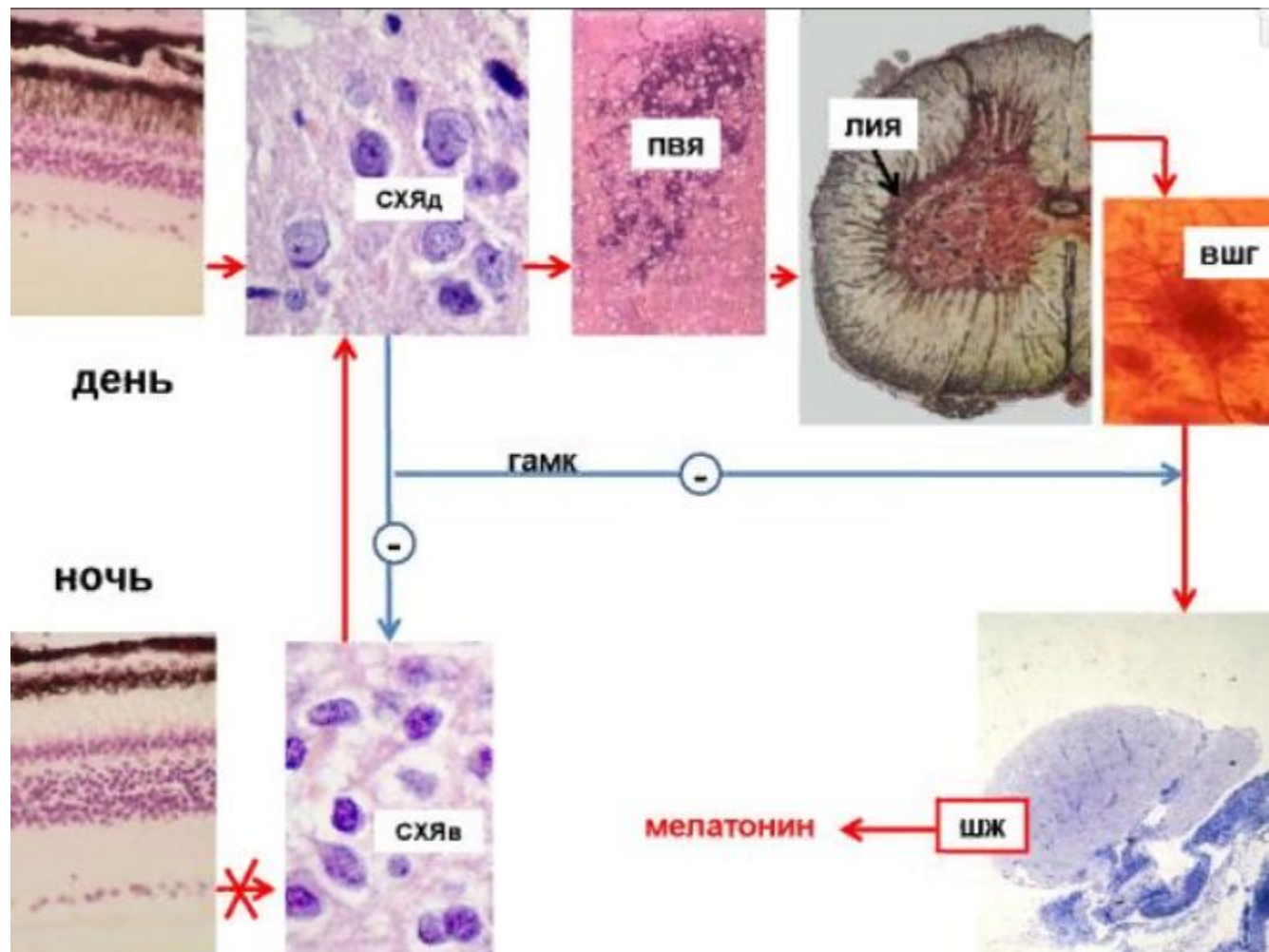


Красная
полёвка



У части особей, рождённых в конце лета, осенью активизируется шишковидная железа, сдерживающая половое созревание, они переживают зиму, их половая зрелость наступает только весной, тогда как другие особи до зимы не доживают.

Красно-серая полёвка



Шишковидная железа

Клеточная формула паренхимы железы:

- астроциты – 10-15%

- пинеалоциты (гормонпродуцирующие клетки) - 85-90%

активные светлые (тип I) – 75-80%

неактивные тёмные (тип II) – 15-20%

Шишковидная железа мыши
Окраска азуром II

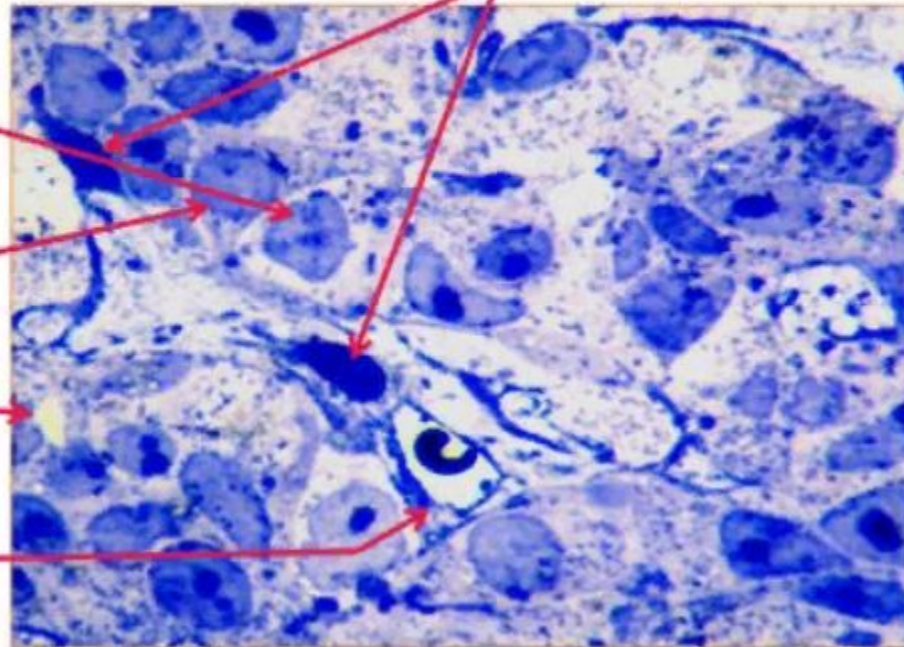
Астроциты

Светлый
пинеалоцит

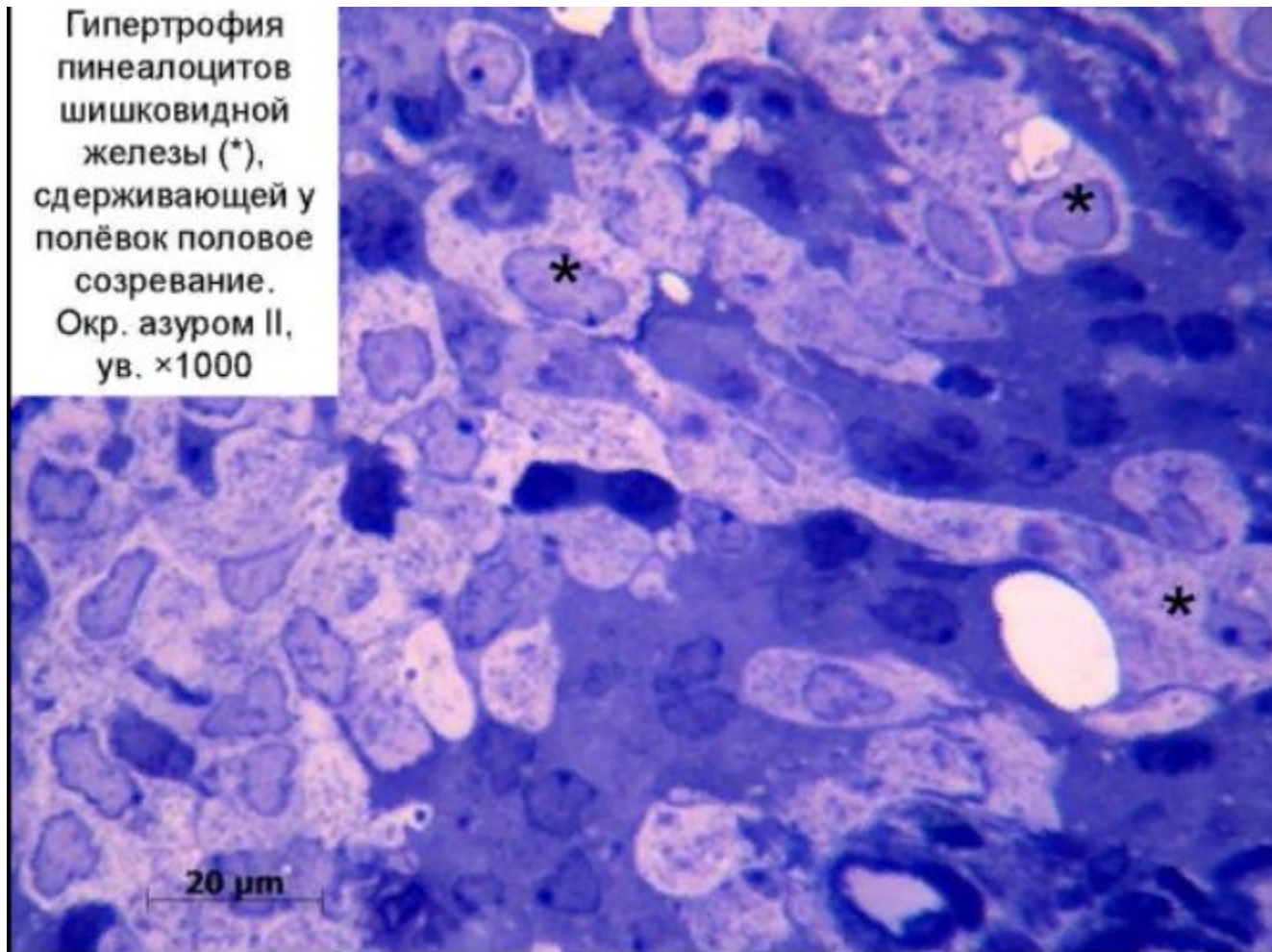
Тёмный
пинеалоцит

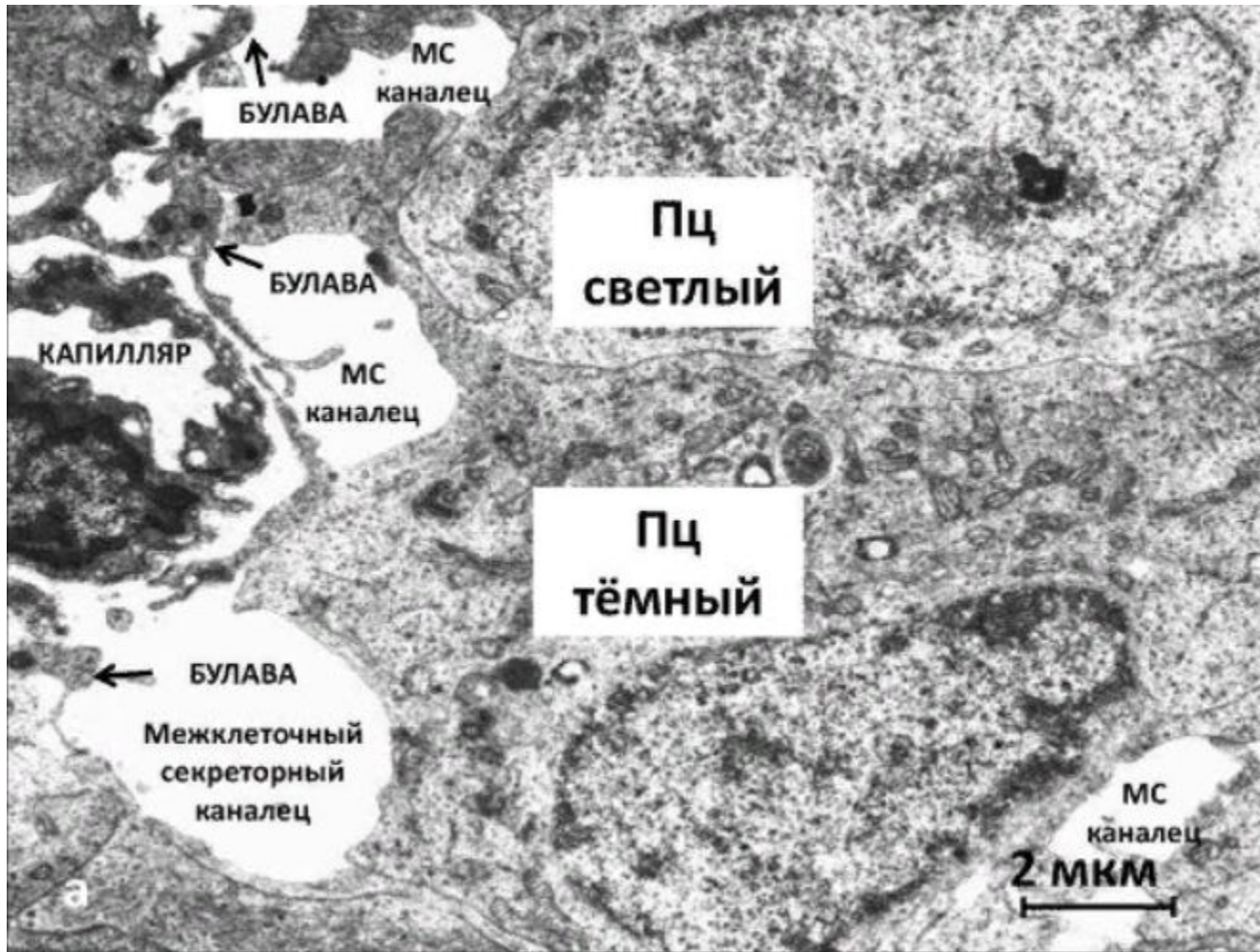
Межклеточный
секреторный
каналец

Капилляр



Гипертрофия
пинеалоцитов
шишковидной
железы (*),
сдерживающей у
полёвок половое
созревание.
Окр. азуром II,
ув. $\times 1000$

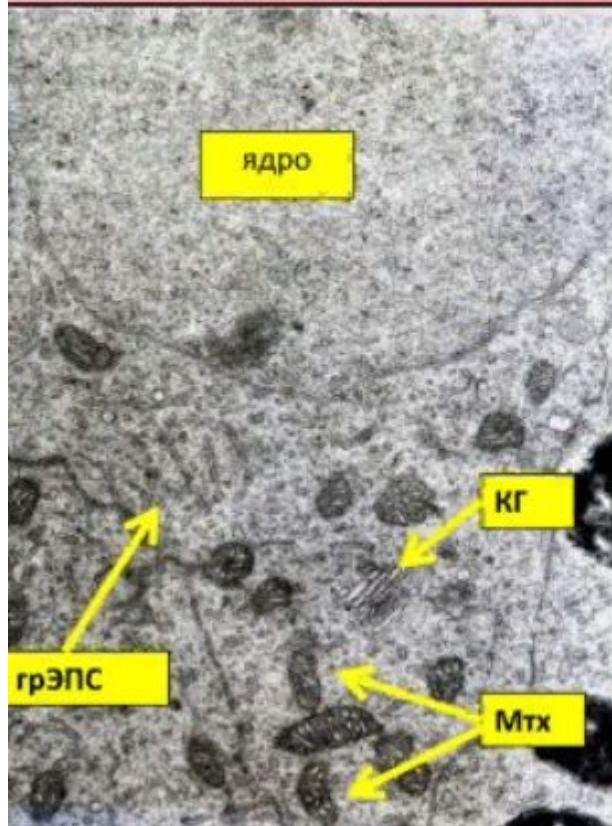


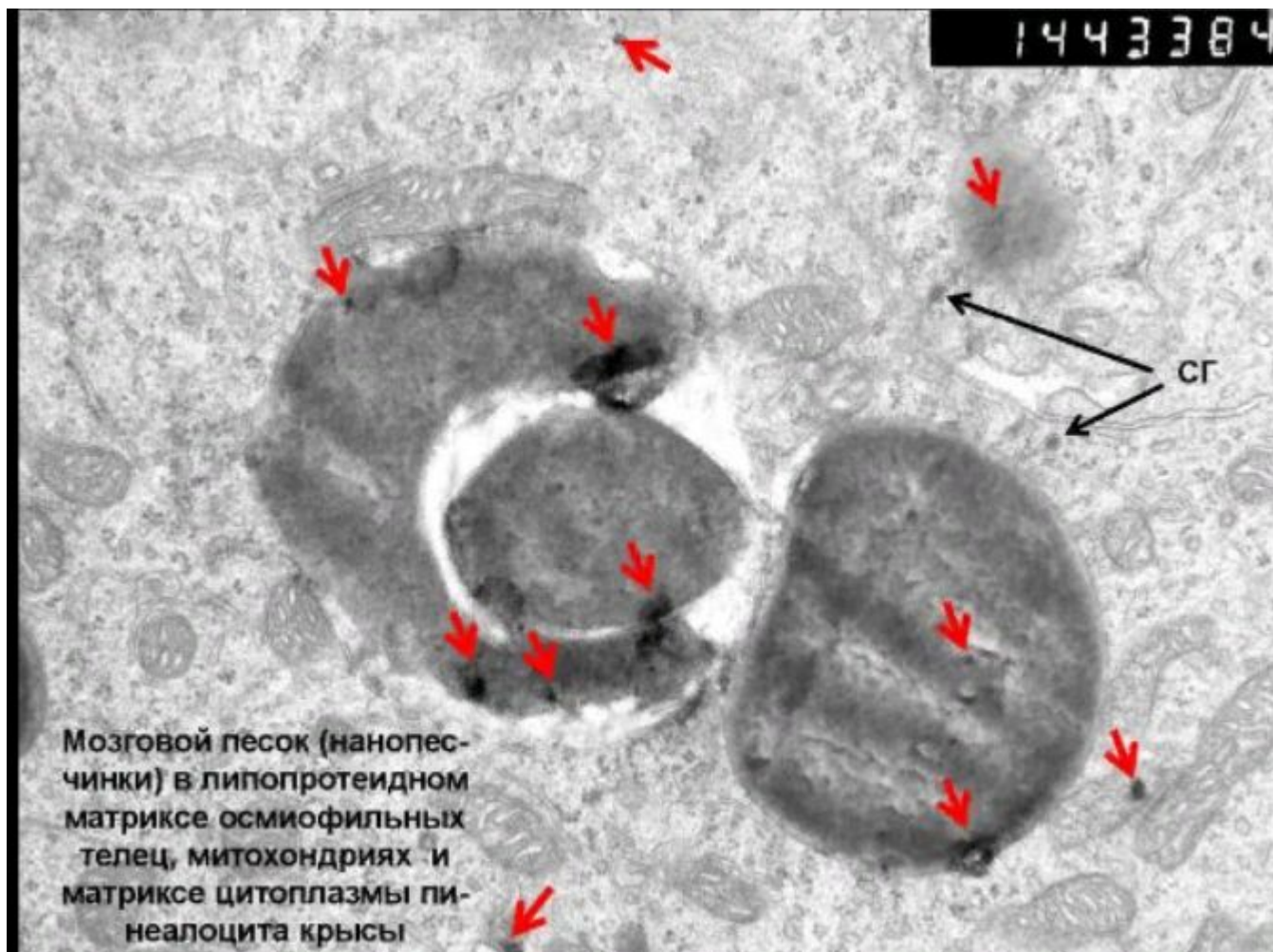


Светлый пинеалоцит

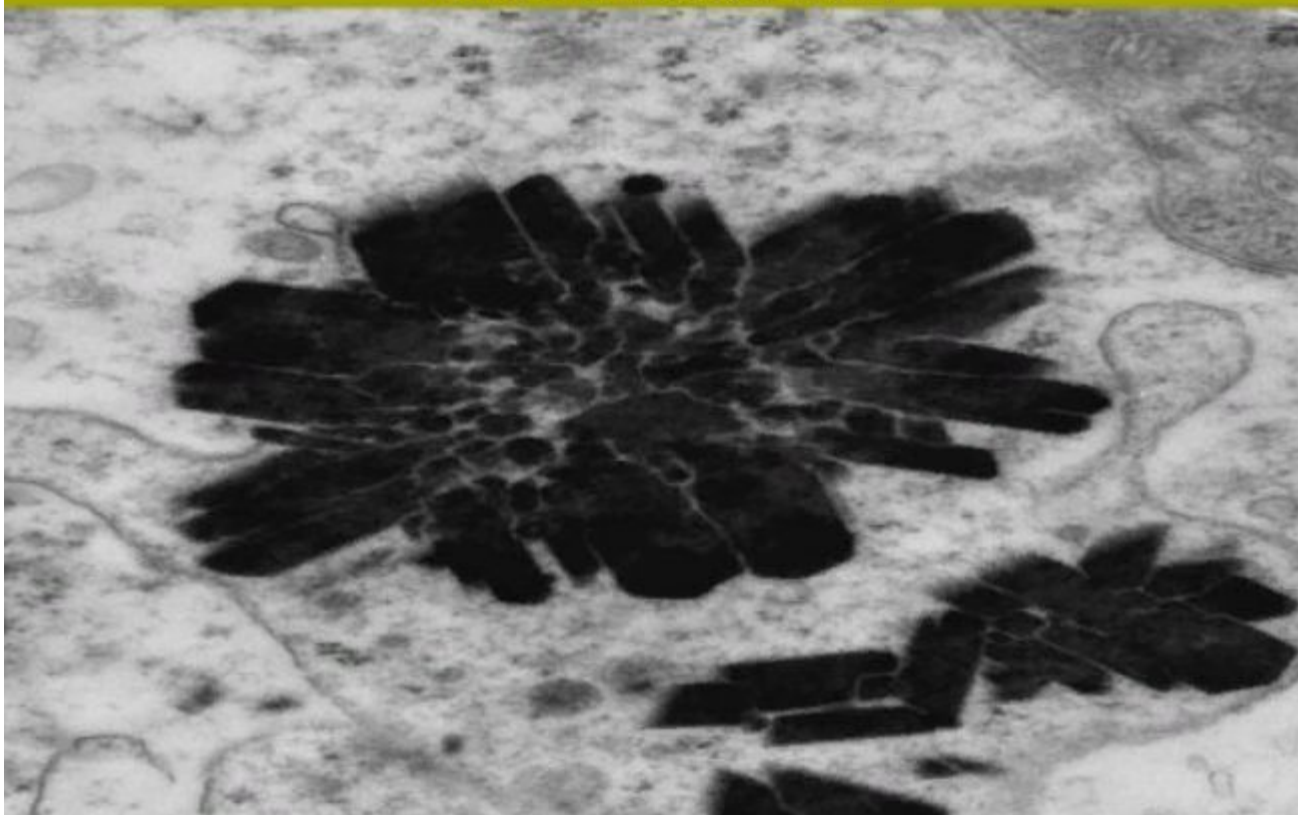
- 3-5 отростков, один – с «булавой» (вблизи капилляра, пинеальной ниши);
- ядро светлое со слабо конденсированным хроматином, ядрышками, складчатой оболочкой, цитоплазма слабо базофильная;
- органеллы: митохондрии, синтезирующие мелатонин, гладкая – стероиды, гранулярная эндоплазматическая сеть – белки, полисомы, аппарат Гольджи, лизосомы, микротрубочки;
- **секреторные везикулы:** 60-160 нм с плотной сердцевинной, светлым ободком, содержат белок-носитель гормонов *нейроэпифизин*;
- **синаптические ленты:** плотный стержень, окружённый светлыми пузырьками 30-60 нм, контакт с адренергическим окончанием отростка нейрона ВШГ – продукция адренорецепторов в тёмное время суток;
- **ночью количество и размеры лент увеличиваются**, активизируется синтез и секреция гормона *мелатонина*;
- белок-переносчик мелатонина при экзоцитозе содержимого секреторных гранул взаимодействует с Ca^{2+} клеточной мембраны, мелатонин освобождается из комплекса с белком-носителем, уходит в ликвор и кровь, белок кальцинируется, между клетками с возрастом формируются песчинки (секреторная теория Рейтера), при нарушении обмена Са он откладывается внутри пинеалоцитов, что приводит к угнетению функции, гибели и распаду клеток, отложению песка (клеточная теория Крстича), мелатонин стимулирует образование из мезенхимных стволовых клеток остеогенных клеток и конкреций, связанных с коллагеновыми волокнами (морфогенетическая теория).

Светлый пинеалоцит (электронные микрофотографии)



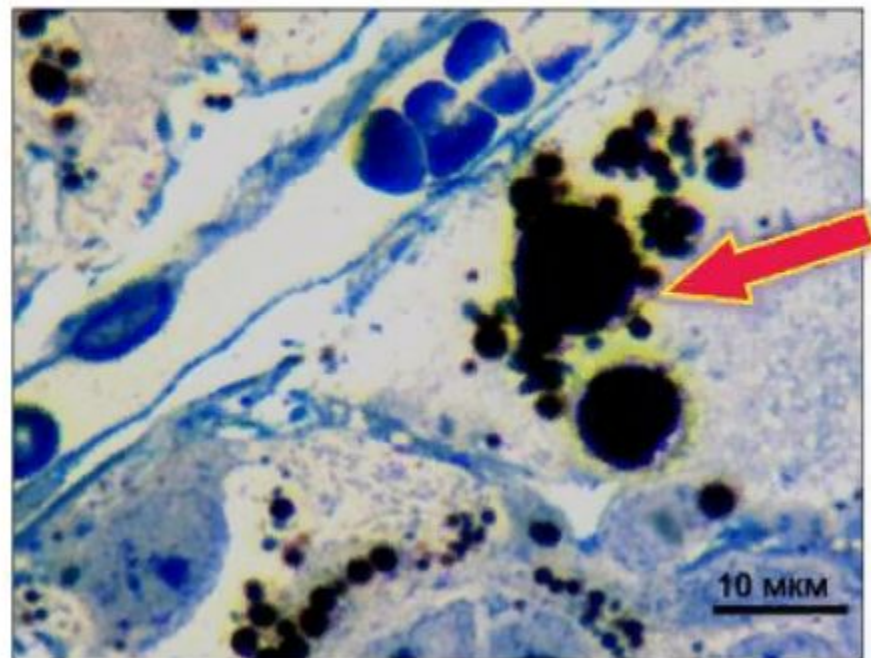


Образование песчинок с кристаллами солей кальция на месте
гибели пинеалоцита
(электронная микрофотография)

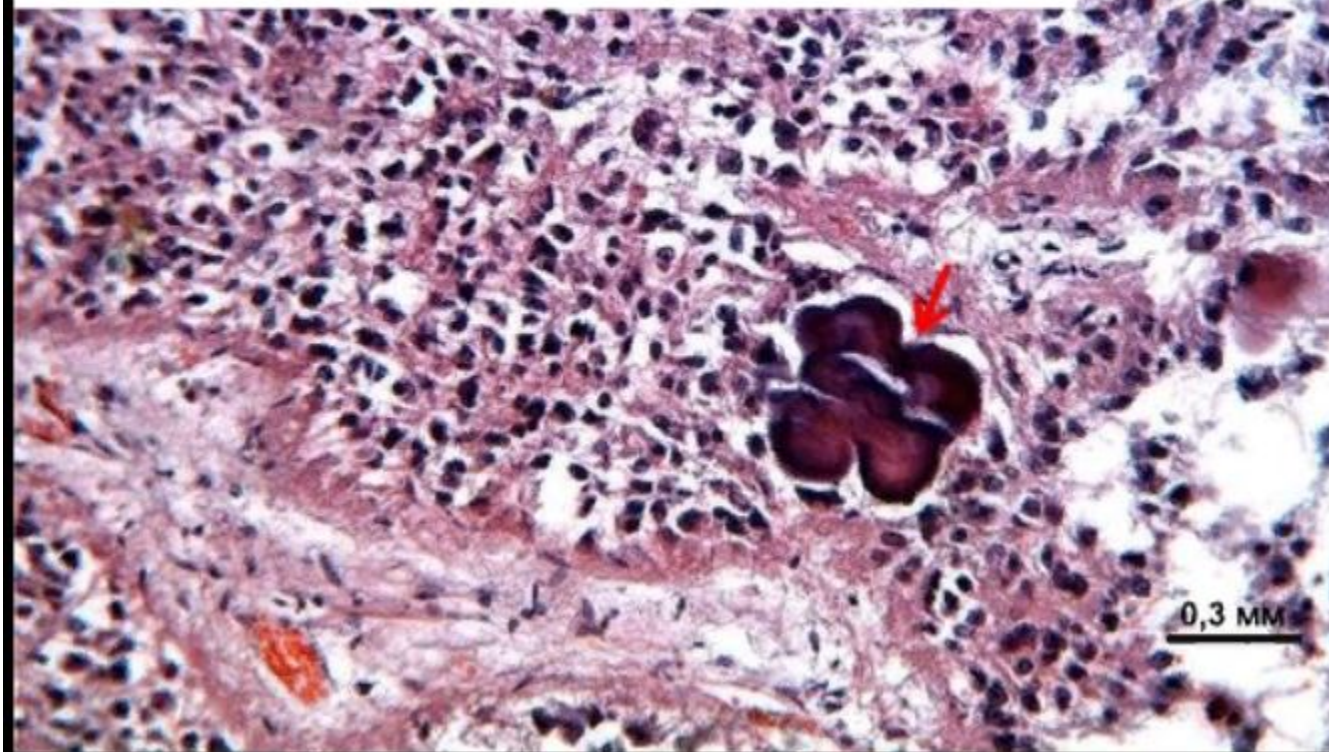


Мозговой песок (ацервулюс)
в перикапиллярном пространстве
шишковидной железы старой крысы

Окраска азуром II



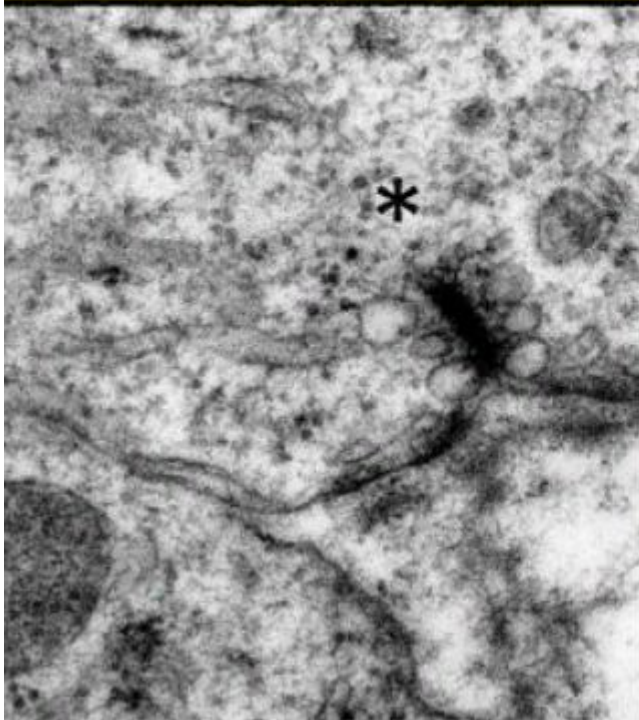
Мозговой песок (ацервулюс)
в дольке шишковидной железы
человека. Окраска гематоксилином и эозином



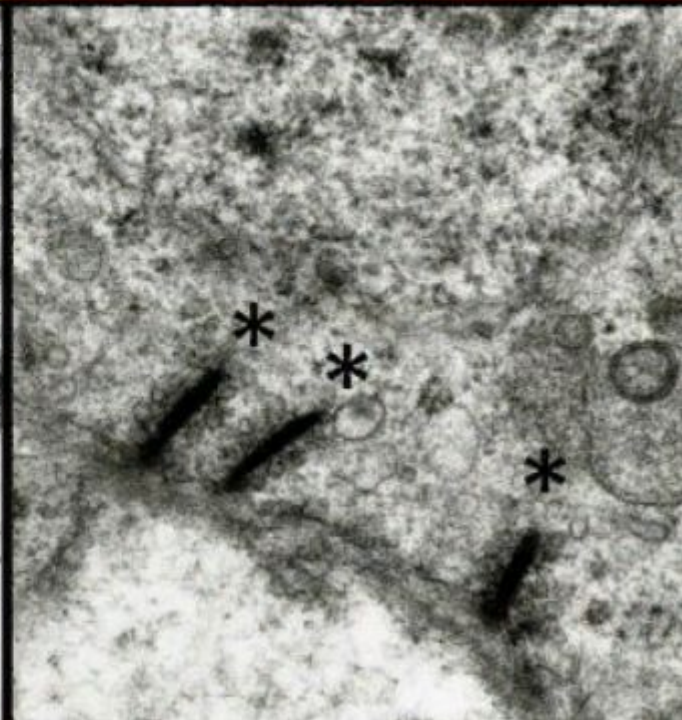
Синаптические ленты в пинеалоците

(обозначены *)

день



ночь



После прекращения экстремального воздействия днём активность шишковидной железы проявляется через 24 ч также днём, благодаря активизации СХЯ гипоталамуса (инверсия суточного ритма суточных «часов»), реакция тревоги сменяется резистентностью к стрессору, секретируемый мелатонин угнетает выработку АДГ и окситоцина в гипоталамусе, предотвращая истощение высшего эндокринного центра.

Шишковидная железа участвует в адаптации организма к различным стрессорам, в т.ч. к радиации.

На пике развития лучевой болезни пинеалоциты гипертрофируются, ядра приобретают лопастную форму.

В отдалённые сроки после облучения:

- ❖ снижается число пинеалоцитов,
- ❖ разрастается астроглия (глиоз),
- ❖ откладывается больше мозгового песка (радиационное ускорение старения организма).

Тёмный пинеалоцит взрослой полёвки

- более выражена базофилия и электронная плотность цитоплазмы, чем у светлых клеток;
- более конденсированный хроматин;
- нет синаптических лент и секреторных гранул;
- больше лизосом (у «старых») или мелкие митохондрии и полисомы (у неактивных днём и ночью мелких «резервных» клеток)

