

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 612.013.1/.824

В.Н. Казаков

ГОМЕОСТАЗ.**СООБЩЕНИЕ 1. СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ УПРАВЛЕНИЯ ПОСТОЯНСТВОМ
ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА***Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Реферат. В работе представлены современные данные о структурах мозга, которые непосредственно обеспечивают весь комплекс управления различными сторонами гомеостаза. Кроме того, описана нейронная организация данных структур. Важное место в обзоре занимают данные о роли гипоталамо-гипофизарной системы в обеспечении гомеостаза.

Ключевые слова: гомеостаз, структуры гипоталамуса, нейронное строение ядер преоптической области.

Введение. Всякое управление функциями организма предусматривает наличие образований или структур, которые осуществляют управление. Последние 20 лет в нашей лаборатории изучались центральные механизмы управления гомеостазом [2, 3, 9, 12, 13, 28–31].

Одним из главных дирижеров в обеспечении динамического постоянства внутренней среды организма является ряд структур переднего мозга, таких как ядра гипоталамуса и, особенно, преоптической области. К этому же самое непосредственное отношение имеют элементы циркумвентрикулярных органов. Что собой представляют все эти структуры?

Образования головного мозга, принимающие участие в регуляции гомеостаза. Система, которая определяет гомеостаз в организме, расположена на различных этажах головного мозга. К ним относятся разветвленная сеть циркумвентрикулярных органов, ядра преоптической области и ядра переднего гипоталамуса.

Циркумвентрикулярные органы. Элементы этих органов тесно связаны с рядом преоптических ядер и структур переднего гипоталамуса. Поскольку все эти структуры расположены по периферии желудочковой системы, было предложено называть их органами циркумвентрикулярной системы. Наиболее подробно она изучена у млекопитающих, у которых выделено несколько групп таких органов, которые следует описать подробно (рис.1). Наиболее важными из них являются субфорникальный орган (SFO),

organum vasculosum laminae terminalis (OVLT) переднего рога III желудочка и *area postrema* (AP) продолговатого мозга. Эти органы являются уникальными образованиями мозга ввиду отсутствия у них гематоэнцефалического барьера [23, 26, 38, 40].

SFO и OVLT имеют самые тесные связи с перивентрикулярным отделом медиальной преоптической области (MPO) и медианным преоптическим ядром (MnPO), и это обстоятельство играет огромную роль в обеспечении гомеостатической регуляции [20, 23, 37, 38, 39].

Три ядра — SFO, OVLT и AP — именуется сенсорными органами циркумвентрикулярной системы. Эти структуры представлены такими участками стенок мозговых желудочков, где эпендимальная выстилка полностью или частично замещается нервными или нейросекреторными клетками и в них имеется необычная система капилляров.

Накоплено значительное количество данных о том, что «негерметичные» участки OVLT могут служить границей раздела между кровью и мозгом при воспалении [3, 4]. В частности, известна роль OVLT в развитии лихорадки, индуцированной различными цитокинами или воспалительными стимулами. Поэтому OVLT был предложен в качестве возможного пути влияния интерлейкинов на нейронную активность.

К этим же органам относится преоптический вырост (RPO): в просвет желудочков выходят отростки специализированных нейросекреторных клеток MPO и паравентрикулярного ядра (PVN) гипоталамуса. Ликворконтактирующие нейроны этих образований секретируют в спинномозговую жидкость биологически активные вещества — нейрогормоны, медиаторы, нейропептиды, которые затем через систему мозговых оболочек попадают в кровь.

О важности SFO говорит тот факт, что у низших позвоночных он отсутствует и появ-

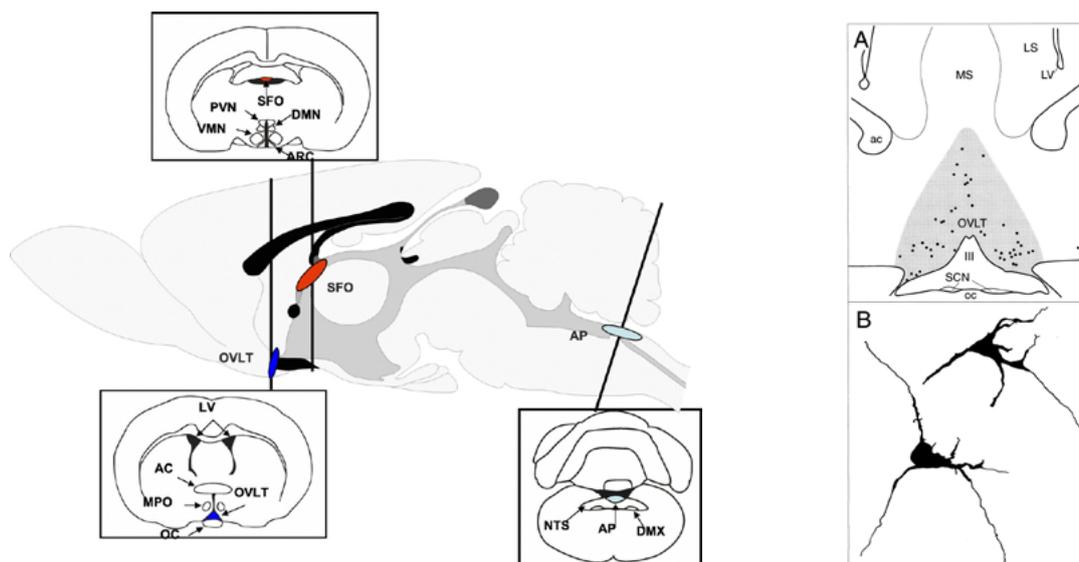


Рис. 1. Слева: в центре рисунка показано схематически представление всех трех сенсорных циркумвентрикулярных органов в мозге. Три фронтальных среза мозга произведены в области *organum vasculosum laminae terminalis* (OVLT), в области субфорникального органа (SFO) в проекции гипоталамуса и *area postrema* (AP) продолговатого мозга. Из других структур обозначены: PVN, *paraventricular nucleus of the hypothalamus*; VMN, *ventromedial nucleus*; DMN, *dorsomedial nucleus*; ARC, *arcuate nucleus of the hypothalamus*; MPO, *nucleus preopticus*; AC, *commissura anterior*; OC, *chiasma opticum*; NTS, *nucleus of the solitary tract*; DMX, *dorsal motor nucleus of the vagus*. Справа: расположение нейронов, иммунореактивных к гонадотропин-рилизинг фактору (*GnRF*). А — в ростральном отделе преоптической области и OVLT и В — их микроскопическая структура (По: Kim S.-ji, Foster D.L., Wood R.I. *Biol.Reprod.* – 1999. – Vol.61, №3. – P. 599-605).

ляется впервые только у рептилий. Появление в ходе эволюции SFO у этих позвоночных связывают с наземным образом жизни. Полагают, что SFO, как и OVLT, принимает участие в регуляции водно-солевого обмена. У млекопитающих SFO сложно дифференцирован и включает в свой состав несколько типов нейронов, контактирующих со спинномозговой жидкостью и периваскулярным пространством капилляров.

Area postrema (AP) — это крупный орган циркумвентрикулярной системы, лежащий на дорсальной поверхности стенки мозгового желудочка (V4), в каудальной части продолговатого мозга. AP — это позднее приобретение филогенеза, и традиционно она рассматривается как область, присутствующая только в мозге млекопитающих и птиц. AP представляет собой участок специализированного гематоэнцефалического барьера, элементы которого выполняют нейросекреторную функцию, выделяя физиологически активные субстанции типа ангиотензина II, серотонина, энкефалина или холецистокинина, которые контролируют обмен Na^+ , регулируют кровообращение, дыхание, осморегуляцию, выделение и энергетический обмен [31]. Эпендимальные клетки AP лишены ресничек и связаны друг с другом плотными контактами. В паренхиме органа присутствуют группы глиальных клеток, нейронов и аксонных терминалей разного типа. Капилляры имеют многочисленные поры и окружены широким периваскулярным пространством, которое ограничено плотной оболочкой из тел и отростков глиальных клеток.

Циркумвентрикулярные органы содержат капилляры с большей проницаемостью, чем остальная часть центральной нервной системы, и плотность капилляров в этих областях является необычайно высокой. В циркумвентрикулярных органах переносимые кровью вещества относительно свободно покидают просвет капилляров и доходят до наружной границы желудочков мозга, где их задерживают плотные контакты, которыми соединены клетки, выстилающей желудочки эпендима. Эту особую организацию барьера в циркумвентрикулярных органах часто ошибочно принимают за «дефекты» в барьере. В действительности барьер в этих областях не менее эффективен, только разделительную функцию выполняет не эндотелий капилляров, а эпендима желудочков мозга. Таким образом, барьер здесь просто отнесен чуть далее в глубь мозговой ткани и носит название гематоликворного барьера. Площадь этого барьера составляет только 0,02 % общей площади гематоэнцефалического барьера.

Преоптическая область. Эта область является симметричной структурой, которая располагается в медиобазальной части переднего мозга, ростральнее переднего гипоталамуса (рис. 2). Эта область переднего мозга лежит в базальной его части и в переднедорсальной части граничит с передней спайкой и ядром-ложем *stria terminalis* (BNST).

Нейрофизиологи-эволюционисты, как, например, А.И. Караян в книге «Функциональная эволюция мозга позвоночных» (1970) [11], описывая RPO, считает ее самым старым

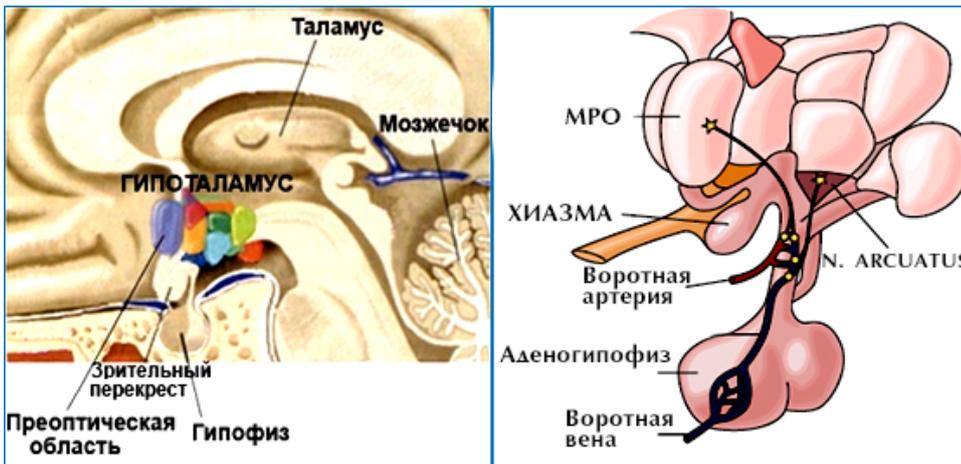


Рис. 2. Ядра гипоталамуса на схеме сагиттального разреза через третий желудочек (синим цветом обозначена преоптическая область); справа приведена схема связей медиального преоптического ядра и сосудов аденогипофиза (По: Strauss J.F., Barbieri R.L., Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Expert Consult, 6th ed., Saunders. – 2009)

подразделением гипоталамуса, в связи с чем в термин «проталамус» включают RPO и передний гипоталамус.

Следует отметить, что RPO, прилежащая рострально к гипоталамусу, существенно не эволюционирует, по сравнению с тем, как это происходит с относительно молодыми структурами среднего и заднего гипоталамуса (рис. 3). Эту область часто рассматривают как незвагинировавшую часть конечного мозга. Особенно хорошо данная область выражена у низших позвоночных. У низших млекопитающих в ней выделяют те же зоны, что и в остальной части гипоталамуса: латеральную,

медиальную и перивентрикулярную [1]. У приматов данная область дифференцирована крайне слабо.

Характерно, что у низших млекопитающих (грызуны) трудно провести границу между преоптической областью и передним гипоталамусом, тогда как уже у хищных (фелиды) мы видим четкое разделение и дифференцировку ядер в пределах преоптической области и гипоталамуса (см. рис. 3). Именно поэтому у грызунов преоптическая область и передний гипоталамус определяются как единая структура и обозначается, как — PO/АН. Это еще связано с тем, что в переднем гипоталамусе располагаются два ядра — супраоптическое (SON) и PVN, имеющие совместно с RPO, как будет указано ниже, непосредственное отношение к управлению рядом гомеостатических функций.

Медиоростральную часть RPO занимает медиальная преоптическая зона (МРА). Центральное место в ней принадлежит медиальному (МРО) и латеральному (LPO) преоптическим ядрам, последнее из которых переходит в латеральный гипоталамус (HL). Самую латеральную часть рострального отдела RPO занимает крупноклеточное преоптическое ядро (POmc). Дорсальная часть перивентрикулярной зоны МРО занята ядром, именуемым *nucleus medianus* или медианным преоптическим ядром (MnPO), которое тянется вдоль средней линии между колоннами свода и по отношению к *commissura anterior* состоит из вентрального и дорсального отделов.

Представляет существенный интерес морфологическая структура RPO, которая имеет сексуальный деморфизм — в виде специального мужского полового ядра.

На рис. 4, заимствованном нами из монографии Т.А. Леонтович «Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга», изданной в 1978 году [14], видно, что клетки здесь расположены относительно редко. В этой области переднего мозга представлены редковетвистые нейроны ретикулярного типа. Таким образом, RPO представ-

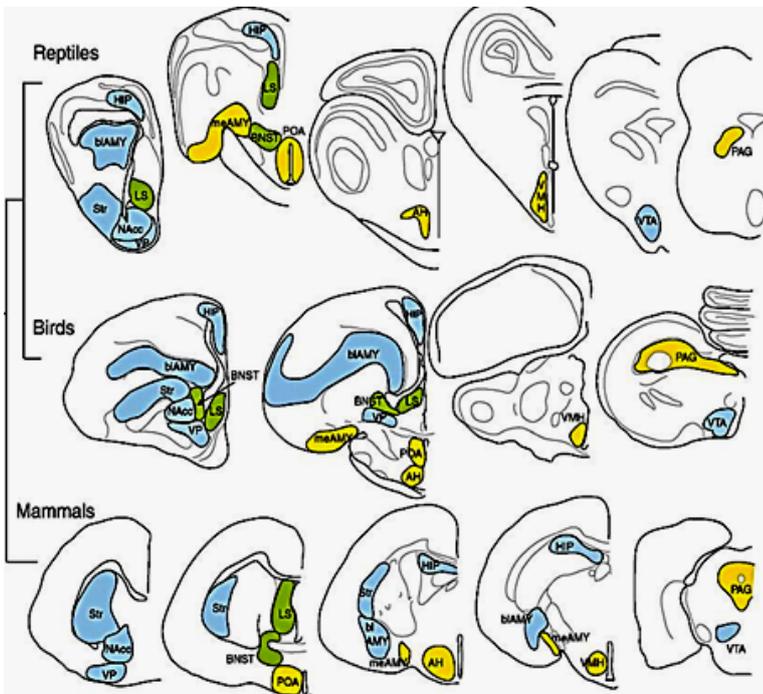


Рис. 3. Эволюция преоптической области (POA) и переднего гипоталамуса (АН) у рептилий (Reptiles), птиц (Birds) и млекопитающих (Mammals), как высших позвоночных (По: O'Connell L.F., Hofmann H.F. Evolution of a Vertebrate Social Decision — Marking Network // Science. – 2012. – Vol.366, № 3. – P.1154-1157).

ляет собой структуру, имеющую однородное клеточное строение. Клетки здесь относительно редко расположены, и это придает морфологически ядрам этой области характерный монотонный вид. Такая исключительная морфологическая однородность с отсутствием скоплений нейронов, характерных для ядерных структур мозга, вызывает недоумение, поскольку участие подразделений RPO в регуляции множества самых разных функций хорошо известно.

Следовательно, в структуре преоптических ядер можно было ожидать наличие отделов, имеющих какие-либо морфологические отличия. Но, как оказывается, здесь нет четкой нейронной дифференциации, и поэтому выделение ядер скорее связано не с различиями в нейронной структуре или со степенью концентрации однородных элементов, а с нейрохимическими свойствами нейронов или началом либо окончанием нейронных путей.

Передний гипоталамус. Передний гипоталамус (АН) у млекопитающих содержит супраоптическое (SON), паравентрикулярное (PVN) и супрахиазматическое (SCN) ядра (см. рис. 3), кроме того, у фелид в нем выделяется еще и дорсальное гипоталамическое ядро переднего гипоталамуса (aHd).

Вместе с тем, главными в переднем гипоталамусе являются SON и PVN, в состав которых входят магноцеллюлярные нейроны, аксоны которых образуют гипоталамо-гипофизарный тракт. По тракту движутся гипоталамические нейрогормоны в нейрогипофизе и там попадают в системный кровоток.

Говоря об эволюции переднего гипоталамуса, следует подчеркнуть, что наиболее часто его структуры разделяют (даже у млекопитающих) на зоны в зависимости от их удаленности от вентрикулярной стенки: перивентрикулярную, медиальную и латеральную [1]. Следует обратить внимание, что степень развития разных отделов гипоталамуса варьирует: у многих низших позвоночных основные клеточные элементы сосредоточены в перивентрикулярной области, у высших представителей отдельных таксономических групп (пластиножаберные, костистые рыбы, рептилии) дифференциация структур гипо-

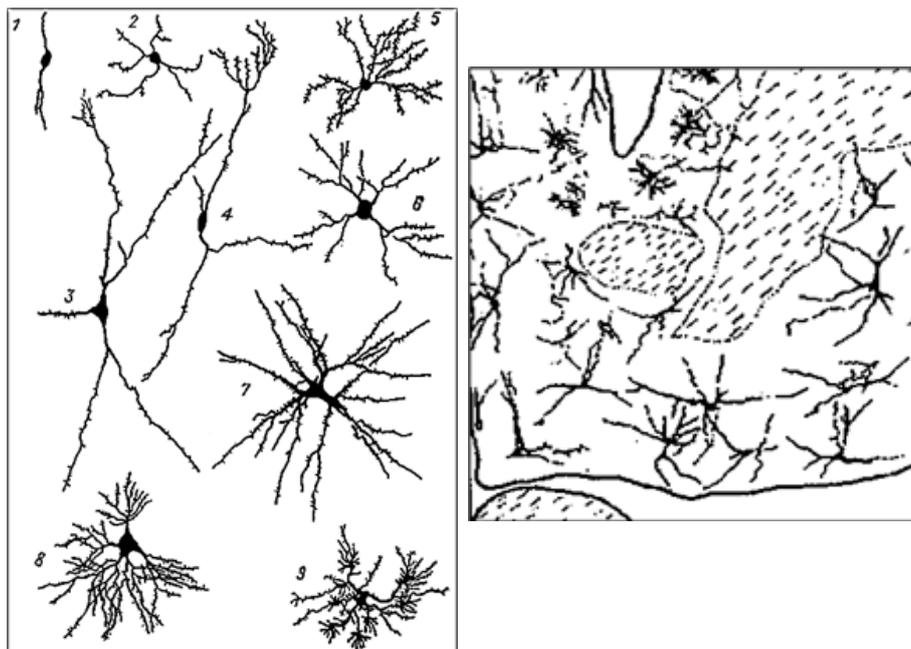


Рис 4. Нейронное строение структур переднего мозга млекопитающих. Слева — различные виды нейронов подкорковых центров переднего мозга собаки 1–3 — редковетвистые нейроны: нейробластоформный (1), короткодендритный (2), ретикулярный (3); 4–9 — густоветвистые нейроны: штабмовый (4), древовидные: густошиповый (5) и редкошиповый (6), мультиполярный гигантский (7), кустовидный (8) и кисточковый (9). Справа — нейроны преоптической области (По: Леонтович Т.А. *Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга.* М.: Медицина, 1978, 383 с.).

таламуса идет, прежде всего, за счет медиальной зоны, а у птиц и млекопитающих — за счет латеральной (см. рис. 3).

У всех позвоночных *перивентрикулярная зона* переднего гипоталамуса организована довольно просто и состоит из примитивных клеток изодендритного типа. Нейроны образуют узкую клеточную полосу, примыкающую к стенке желудочка и пронизанную многочисленными волокнами перивентрикулярной системы. Наиболее заметной клеточной агрегацией этой зоны является такое ядро, как PVN, которое есть у рыб, но сохраняет свое положение и в мозге других позвоночных (рис. 5).

Общая черта всех позвоночных — это наличие в данной зоне нейросекреторных клеток (рис. 6). Сама зона тесно связана со структурами циркумвентрикулярной системы в области V3 — третьего мозгового желудочка (в частности, у низших позвоночных здесь широко представлены клетки — танници-ты, расположенные в срединном возвышении и способные к активному транспорту и абсорбции нейрогормонов). Число нейросекреторных клеток особенно велико у низших позвоночных в преоптической перивентрикулярной зоне, а у наземных — в SON и PVN. Их аксоны образуют гипоталамо-гипофизарный тракт и выделяют нейрогормоны и либерины, которые обеспечивают прямую связь мозга с эндокринной системой.

У крыс было подсчитано, что из переднего гипоталамуса в нейрогипофиз проецируется

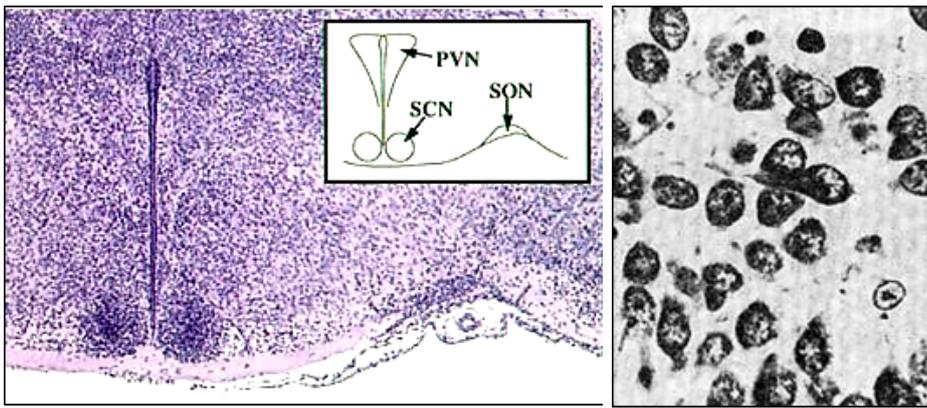


Рис. 5. Расположение трех ядер переднего гипоталамуса кролика, в которых видны клеточные скопления (По: Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, New York. – 2000. – 1760 p). Справа — нейроны PVN крысы. Окраска по Нислю. Увеличение — 40 × 7.

от 10000 до 19000 магноцеллюлярных нейронов. Они представлены примерно равными количествами окситоцин- и вазопрессин-продуцирующих элементов. Так, в SON содержится около 2000 магноцеллюлярных нейронов, продуцирующих аргинин-вазопрессин, и около 1000 магноцеллюлярных нейронов, продуцирующих окситоцин. В PVN также содержится значительное число магноцеллюлярных нейронов, но это ядро в дополнение к ним имеет и много других типов нейронов. В нем представлены, главным образом, магноцеллюлярные клетки, продуцирующие окситоцин, и их в PVN значительно больше, чем продуцирующих аргинин-вазопрессин.

Кроме перечисленных ядер, магноцеллюлярные нейроны разбросаны в виде отдельных клеток или небольшими группами на всем протяжении переднего гипоталамуса [19], и их там не меньше, чем содержится в SON и PVN. Транспорт нейрогормонов происходит по аксонам магноцеллюлярных нейронов в виде везикул, которые и выделяются на окончаниях аксонов.

Каждый аксон магноцеллюлярного нейрона, вступая в ткань нейрогипофиза, имеет варикозные расширения и несколько побочных ветвей (рис. 7). Аксоны в ткани нейрогипофиза имеют около 2000 терминалей и около 400 крупных аксонных варикозных вздутий,

60000 соматодендритных везикул, содержащих аргинин-вазопрессин, и 15000 везикул, содержащих окситоцин [33]. Нейрогормоны высвобождаются из аксонных терминалей под влияние потенциала действия при участии иона Ca^{2+} [22].

У магноцеллюлярных клеток от сомы отходят, как правило, два или три длинных и большого диаметра дендрита, на которых имеются также варикозные карманы. Эти карманы содержат, как и аксон, везикулы. Везикулы имеют высокую плотность упаковки, так что каждый дендрит может содержать до 10000 везикул. Окситоцин и аргинин-вазопрессин, таким образом, могут высвобождаться в переднем гипоталамусе из дендритов магноцеллюлярных клеток, то есть попадать в кровь не только из их терминалей в нейрогипофизе [34]. Высвобождение окситоцина и аргинин-вазопрессина из дендритов может быть вызвано мембранной деполяризацией, но также и мобилизацией внутриклеточного Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула.

Нейроны SON и PVN имеют интересную морфологическую ассоциацию с глиальными клетками, которыми являются специализированные астроциты [24]. Астроциты окружают, а точнее, обволакивают «пакеты» дендритов, облегчая тем самым дендро-дендритные связи между нейронами.

Магноцеллюлярные клетки SON и PVN в качестве основных медиаторов используют глутамат и гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Посредством их на магноцеллюлярные нейроны передаются влияния из циркумвентрикулярных органов — SFO и OVLT, а также небольшого ядра MPO — MnPO.

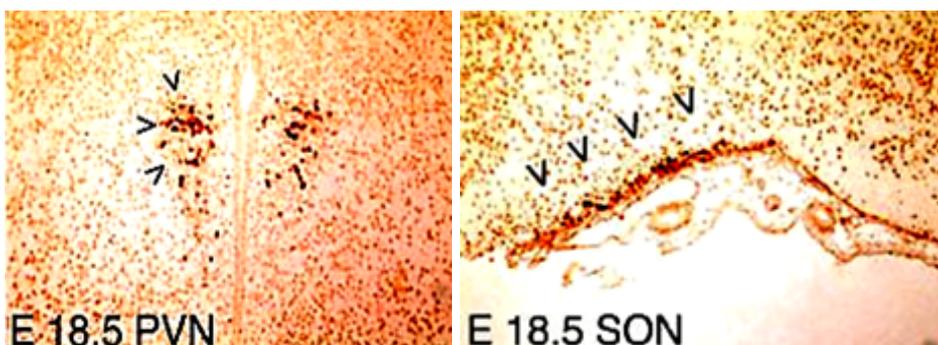


Рис. 6. Маркированные магноцеллюлярные нейроны PVN (слева) и SON (справа), продуцирующие аргинин-вазопрессин (По: Michaud J.L., DeRossi C., May N.R., Holdener B.C., Fan C. *Mech Dev.* – 2000. – Vol. 90, № 2. – P. 253-261).

В заключение этого раздела следует сопоставить два эффекторных ядра переднего гипоталамуса, непосредственно управляющих функциями сохранения постоянства внутренней среды организма. Оба эти ядра, дающие начало гипоталамо-гипофизарному тракту — SON и PVN — существенно отличаются друг от друга. Они продуцируют одни и те же

гормоны, которые высвобождаются в нейрогипофизе — аргинин-вазопрессин и окситоцин, но в разном количестве. Как уже указывалось выше, SON продуцирует больше аргинин-вазопрессина, а PVN — окситоцина. Но на этом различие в деятельности нейронов этих ядер не заканчивается. В PVN присутствуют парвоцеллюлярные нейроны, которые отсутствуют в SON. Парвоцеллюлярные нейроны PVN располагаются в медиодорсальном дивизионе PVN, который именуется *mpdPVN*. Парвоцеллюлярные нейроны *mpdPVN* продуцируют три тропных гормона — кортиколиберин, тиролиберин и соматостатин. Аксоны этих нейронов направляются в составе гипоталамо-гипофизарного тракта, но не в нейрогипофиз, а к срединному возвышению (*eminentia medialis*), и там они распределяются в первичной гипофизарной капиллярной сети. Оттуда через портальную вену гипофиза гормоны поступают в аденогипофиз.

Исходя из приведенного распределения аксонов и строения ядер, PVN выполняет более широкие функции, чем SON. Это ядро продуцирует кортиколиберин, главный регулятор секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) [18]. Причем около 50% аксонов и терминалей этих клеток достигают наружной зоны срединного возвышения гипоталамуса, и наряду с кортиколиберином, позитивно окрашиваются на присутствие аргинин-вазопрессина. Оба нейропептида выделяются в кровь портальных сосудов гипофиза и стимулируют секрецию АКТГ. Кроме того, кортиколиберин индуцирует экспрессию гена проопиомеланокортина (ПОМС), являющегося предшественником АКТГ, бета-эндорфина и других физиологически активных пептидов. Необходимо отметить, что данный ген экспрессируется и в гипоталамусе, где имеются меланокортиновые рецепторы, которые опосредуют тормозное действие α -мелано-цитостимулирующего гормона на чувство голода.

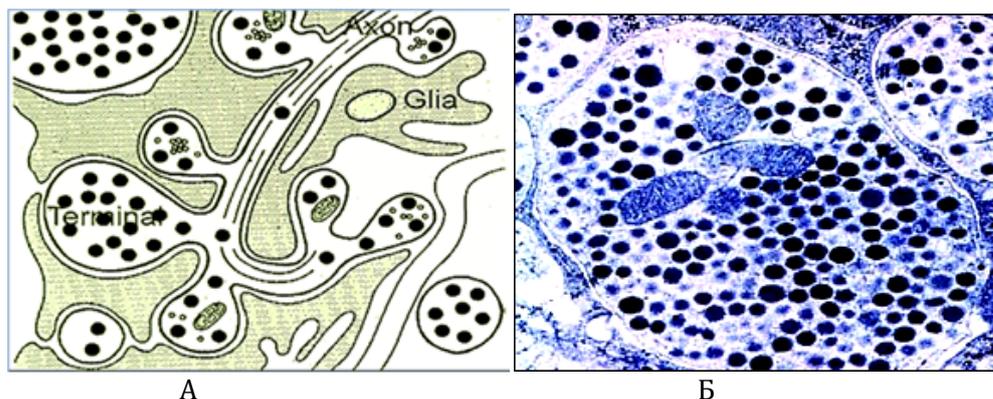


Рис. 7. Структура нейрогипофиза. А — схема окончаний аксонов нейронов SON и PVN в нейрогипофизе. Как видно, окончания (*Terminal*) аксонов (*Axon*) окружены глиальными клетками (*Glia*). Б — электронная микрофотография нейросекретосомы, окруженной тканью гипофиза. Она может составлять в диаметре 2–10 мкм и включает в себя секреторные везикулы и митохондрии (По: Dayanithi G., Viero C., Shibuya I. *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59 (Suppl.8). – P. 7-26).

Предполагают, что аргинин-вазопрессин, который синтезируется в крупноклеточных образованиях PVN и транспортируется в нейрогипофиз, может по сосудистым анастомозам поступать к кортикотропоцитам аденогипофиза и тоже стимулировать секрецию АКТГ. Стимулирующее влияние норадреналина и аргинин-вазопрессина, введенных в V3 — желудочек мозга крысы, на секрецию кортикостерона подтверждено А.Г. Резниковым (2007) [18] в экспериментах на ненаркотизированных животных в условиях свободного поведения. В связи с этим высказывается мнение, что при стрессе, особенно хроническом, усиление секреции аргинин-вазопрессина стимулирует секрецию АКТГ даже в большей степени, чем кортиколиберин.

Точно так же парвоцеллюлярные клетки PVN стимулируют выработку гормонов щитовидной железы, продуцируя тиролиберин. Очень важная функция парвоцеллюлярных нейронов PVN состоит в подавлении выработки гормона роста (соматотропного гормона), поскольку они вырабатывают соматостатин.

Таким образом, мы в общих чертах рассмотрели строение структур переднего мозга, принимающих участие в организации управления гомеостатическими функциями организма. Детальнее они будут изложены ниже в разделе «Гипоталамо-гипофизарная ось». Теперь же нам следует рассмотреть, какие же константы гомеостаза управляются этими структурами мозга.

Методические особенности исследования гомеостатических функций. Эксперименты проводились на взрослых беспородных кошках обоих полов весом 2,5–3,2 кг, а также взрослых крысах весом 150–250 г. В качестве наркоза было использовано общее обезболивание. Применялся смешанный наркоз (кетамин, 25 мг/кг веса, и ингаляции N_2O , 75 об. %).

Оперативная подготовка включала венесекцию и катетеризацию *v. femoralis*, введение

Т-образного тройника в *a. carotis dextra*, трахеостомию, дренирование большой затылочной цистерны путем рассечения *membrana atlantooccipitalis posterior*, трепанацию черепа, обнажение коры головного мозга и частичную аспирацию ткани левого полушария до дна латерального желудочка.

Введение микроэлектродов для внеклеточного отведения активности нейронов РО/АН выполнялось под углом 72 °С по отношению к горизонтальной стереотаксической плоскости через контралатеральное полушарие мозга. Для защиты кончика микроэлектрода использовался протектор — пипетка большего диаметра с независимым от движения микроэлектрода перемещением, через которую подавался регистрирующий микроэлектрод. В качестве микроэлектродов использовали стеклянные микропипетки, заполненные 2,5 М раствором NaCl (сопротивление 10–20 МОм).

Процедура регистрации реакций нейрона на любую стимуляцию запускалась в том слу-

чае, если его фоновая активность имела стационарный характер; программа регистрации содержала в себе четыре фазы: 30–60 с — фон, 3–5 с — стимуляция, 30–60 с — период последействия, 30–60 с — восстановления.

В ряде экспериментов производилась локальная или общая температурная стимуляция животного, измерение системного кровяного давления (АД) введением в *v. femoralis* 0,002 % раствора фенилэфрина (0,33–1,30 мкг/кг) либо создание гипергликемии введением во внутреннюю сонную артерию 0,1–0,4 мл 5,5 % раствора глюкозы. Все эти методические особенности экспериментов, детально описанные нами ранее [5, 6, 8, 10, 13, 17].

Раздражение ножки гипофиза для антидромной идентификации нейронов SON, которые образуют проекции в нейрогипофиз (нейросекреторные эфферентные единицы гипоталамуса), выполняли электрическим током силой около 100 мкА через биполярные никромовые электроды (диаметр 100 мкм, межэлектродное расстояние составляло 1,0 мм). При-

менялись одиночные, парные и пачечные (3–5 стимулов) раздражения прямоугольными импульсами длительностью 50 мкс.

Электрическая стимуляция кортикальных участков осуществлялась похожими стимулами посредством биполярных вольфрамовых электродов (межэлектродное расстояние — 0,8 мм), которые располагали в дорсальном гиппокампе (участок СА3), периамигдаллярной коре, передней цингулярной извилине (поле 24) и префронтальной (поле 8) коре [27]. Стандартная интенсивность стимуляции каждого кортикального участка отвечала двум порогам возникновения вызванного потенциала в данной зоне.

Исследования *in vitro* проводились на переживающих срезах мозга молодых крыс, возрастом 3–4 недели. Для приготовления срезов крыс глубоко наркотизировали уретаном и быстро декапитировали. Мозг извлекали и на холоде проводили выделение мозгового блока, содержащего РО/АН. Для этого мозг располагался под углом 10° к сагиттальной оси. Выделение мозгового блока и приготовление срезов проводились в ледяной безкальциевой искусственной спинномозговой жидкости (ИСМЖ), содержащей 124 mM NaCl, 2,5 mM KCl, 1,3 mM MgSO₄, 1,24 mM KH₂PO₄, 20 mM NaHCO₃, и

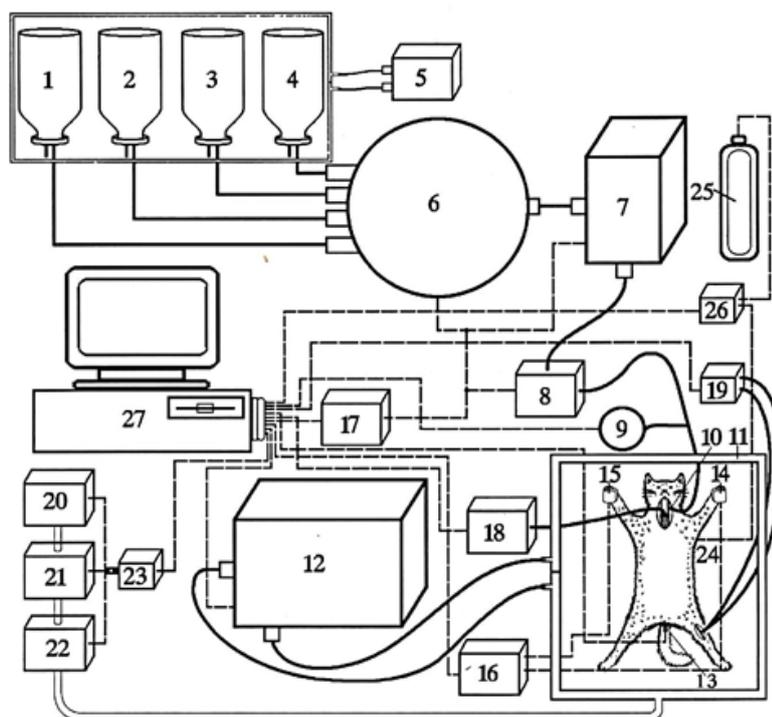


Рис. 8. Блок-схема экспериментальной установки для функциональной идентификации висцеросенситивных нейронов. 1–4 — сосуды с растворами; 5 — автономный термостат дозатора; 6 — селектор гидроканалов; 7 — насос; 8 — дренажный блок; 9 — манометр; 10 — тройник в сонной артерии; 11 — камера-кожух термостата животного; 12 — термостат; 13 — ректальный датчик температуры; 14 — «опорный» спай дифференциальной термопары; 15 — термобатарея и «измерительный» спай термопары; 16 — температурный стимулятор; 17 — контроллер системы висцеральной стимуляции. 18 — аппарат искусственной вентиляции легких; 19 — двухканальный инфузатор; 20 — воздушный компрессор; 21 — нагреватель воздуха; 22 — охладитель воздуха; 23 — контроллер воздушного стимулятора; 24 — измерительный спай термопары; 25 — сосуд Дьюара ($t = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$); 26 — усилитель термо-ЭДС; 27 — компьютер с платой ввода-вывода. Соединения: сплошные — механические, пунктирные — электрические (По: Казаков В.Н., Кравцов П.Я., Кузнецов И.Э. *Нейрофизиология*. — 1994. — Т. 26, № 2. — С. 132-144).

5 мМ D-глюкозы. Приготовленные срезы мозга инкубировались при температуре 30–32 °С не менее 60 мин в стандартной ИСМЖ, содержащей 2,27 мМ CaCl₂. Во время нарезания и инкубирования срезов проводилась аэрация смесью, содержащей карбоген (93–95 % O₂ и 5–7 % CO₂). После инкубации срезы мозга помещали в камеру для последующей регистрации нейронной активности. Перфузия камеры проводилась ИСМЖ при температуре 30–32 °С. Скорость перфузии составляла 2 мл/мин, так что полный обмен ИСМЖ в камере происходил за 1 мин.

Внеклеточную регистрацию импульсной активности нейронов *in vitro* проводили при условии стабильной активности, длящейся не менее 3 мин. Регистрацию импульсной активности, проводили в трех периодах: фоновом, стимуляционном и периоде последствия. Каждый период длился 60 с. Для стимуляции, во втором периоде перфузию среза проводили гипертонической ИСМЖ осмолярностью 300–305 мосм/л. Повышенная осмолярность создавалась добавлением в ИСМЖ 25% раствора маннита.

Статистический анализ импульсной активности нейронов состоял из построения частотограм (гистограмм средней частоты бин — 1 с), гистограмм распределения длительностей межимпульсных интервалов и аутокоррелограмм межимпульсных интервалов [7, 8]. Достоверность различий средних значений частот импульсной активности нейронов, которые рассчитывали до, во время стимуляции и в период последствия, определялась с помощью критерия U (Вилкоксона–Манна–Уитни). Различия считались значимыми при $P < 0,05$. Использовали пакет прикладных программ *Statistica 5.0* (*StatSoft*, США). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Анализ временной структуры импульсной активности нейронов проводился с использованием оригинального статистического метода, разработанного в нашей лаборатории. Метод детально описан нами ранее [10, 15–17]. Метод позволял сравнивать временную структуру импульсной активности нейронов после стимуляции с исходной импульсной активностью и достоверно подтверждать перестройку временной структуры активности исследуемых нейронов.

Локализацию раздражающих и регистрирующего электродов определяли на серийных фронтальных срезах головного мозга. Срезы толщиной 50–100 мкм изготавливали с помощью замораживающего микротомы из блоков исследуемых участков мозга, которые фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, фотографировали и накладывали на карту соответствующего фронтального разреза из атласов мозга кошек или крыс [25, 35, 36].

Отведение и анализ импульсной активности нейронов РО/АН *in vivo* производились

лишь в случае стабильной регистрации на протяжении не менее 10 мин. Для анализа не были использованы нейроны, у которых, *во-первых*, не было стационарного характера их фоновой активности; *во-вторых*, у них была особенно низкая частота импульсной активности ($< 0.2 \text{ с}^{-1}$); *в-третьих*, они характеризовались нестабильной активностью при отведении во время стимуляции или в период последствия. Для анализа отбирались только те нейроны, для которых в ходе эксперимента удалось предъявить несколько разнородных стимулов. Все нейроны, которые были подвергнуты анализу, работали в постоянном режиме при хорошем функциональном состоянии животных.

Все остальные методические особенности экспериментов мы опишем при изложении особенностей отдельных серий экспериментов в Сообщении 2.

Константы гомеостаза. В организме существуют системы регулирования функций, которые можно в отношении гомеостаза называть «регуляторами» или «конформерами». Регуляторы пытаются сохранить жизненно важный показатель в необходимом для организма диапазоне, который колеблется с размахом намного меньшим, чем этот показатель меняется во внешней среде.

Клод Бернар в своих лекциях, прочитанных им в 1878 году [21], подчеркивал особую роль регуляторных механизмов в поддержании постоянства внутренней среды организма. Важность их состояла в том, что «высшее животное относится к внешнему миру вовсе не индифферентно, напротив, оно находится в тесном и строгом отношении к нему, так что его равновесие вытекает из постоянной и тонкой компенсации, устанавливаемой как бы самыми чувствительными весами». Возможно, поэтому в последующем при изображении гомеостаза часто используются два плеча, как это бывает в обычных лабораторных рычажных весах.

Гомеостаз и биология живого. У организмов с высоким уровнем поддержания состояния среды организма показатели меняются мало. Например, у гомойотермных (теплокровных) животных поддерживается постоянная температура тела, а у пойкилотермных (холоднокровных) она полностью зависит от ее колебаний во внешней среде. Примерами гомойотермных животных являются млекопитающие и птицы, а к пойкилотермным относятся все беспозвоночные, из позвоночных — рыбы, земноводные и пресмыкающиеся. Это не значит, что если нет конформера для данной константы гомеостаза, то животное не может ее контролировать. Это осуществляется с помощью поведения. Например, змеи часто отдыхают на солнце,

чтобы поднять температуру своего тела. В то же время суслик на солнце может перегреться и поэтому расходует энергию для охлаждения своего тела с помощью механизмов терморегуляции, обеспечивая теплоотдачу и уменьшая теплопродукцию.

Преимущество гомеостатического регулирования заключается в том, что оно позволяет организму эффективно функционировать в широком диапазоне условий окружающей среды. Например, пойкилотермные животные становятся более вялыми при низких температурах, в то время как гомойотермные животные в этих условиях могут быть полностью активными. Термическая стабильность — это дорогое удовольствие для организма, так как автоматическое регулирование системы терморегуляции требует дополнительной энергии. Вот почему змеи могут принимать пищу только один раз в неделю, так как они используют гораздо меньше энергии для поддержания гомеостаза, чем, например, млекопитающие.

Гомеостатическая регуляция выходит далеко за рамки контроля температуры. Все животные регулируют уровень глюкозы в крови. Млекопитающие регулируют уровень глюкозы в крови с помощью двух гормонов поджелудочной железы — инсулина и глюкагона. Если поджелудочная железа по какой-либо причине не в состоянии производить в достаточном количестве эти два гормона, возникает сахарный диабет. Точно так же почки используются для удаления из крови с мочой избытка воды, солей и мочевины.

В ходе эволюции сформировались реакции на изменение некоторых констант гомеостаза, которые переживаются субъективно. Например, состояние организма, которое мы ощущаем как голод и жажду. Они информируют нас о том, что в организме изменилась внутренняя среда, и иногда это бывает намного хуже любой болезни. А болезни, которые возникают в результате изменения констант гомеостаза, и мы их ощущаем как голод или жажду, включают сахарный диабет, обезвоживание, гипогликемию, гипергликемию, подагру и любое заболевание, вызываемое токсинами, присутствующими в крови. Все эти условия возникают в результате повышения или же понижения количества какого-либо неиндифферентного для организма вещества, обычно, в крови. В идеальных условиях гомеостатические механизмы контроля должны предотвращать этот дисбаланс. Если этого не происходит, тогда требуется медицинское вмешательство, необходимое для восстановления дисбаланса.

Таким образом, для того чтобы живая система могла сохраниться, не погибнуть при перепадах температуры, атмосферного давления, переменах в составе и свойствах во-

дного или воздушного океана, природа должна была создать в ней защитное устройство, регулирующее ее известную независимость от внешнего мира. За миллионы лет — это первоначальное устройство не только совершенствовалось, но и дополнялось множеством приспособительных механизмов, гуморальных, барьерных, нервных. Изучение этих процессов привело к формированию представлений о нейрогуморальных принципах управления во внутренней сущности адаптации организма к условиям обитания. Вот почему ни одна из общепризнанных теорий гомеостаза не может претендовать на свое единственное значение или абсолютную универсальность. Организующая роль нервного аппарата (принцип нервизма) лежит в основе отечественной физиологической школы. Гуморально-гормональные теории более распространены за рубежом, хотя в последние годы получили широкое признание и у нас. Представление о ведущей роли вегетативной нервной системы, в особенности ее симпатoadреналового отдела, в управлении гомеостазом не является исчерпывающим или всеобъемлющим, но его невозможно, нельзя исключить, поскольку взаимодействие этого отдела с гуморальной и гормональной регуляцией наиболее адекватно управляет физиологическими механизмами гомеостаза и координирует их.

Представление о гипофизарно-надпочечниковой системе, разработанное Г. Селье, учение о барьерных функциях организма Л.С. Штерн, теория функциональных систем П.К. Анохина, учение о доминанте А.А. Ухтомского — все это отдельные блоки, может быть, фрагменты, а может быть — и компоненты учения о гомеостазе. Поэтому каждая из предложенных теорий таит в себе часть, иногда большую, иногда меньшую, истины жизни, каждая охватывает одну или другую сторону проблемы, но ни одна не в состоянии исчерпать ее полностью.

Таким образом, этот постулат был одним из методологических основ, которые мы использовали для изучения механизмов управления гомеостазом в наших исследованиях. Поскольку исследования проводились в основном с помощью электрофизиологического подхода, мы ниже опишем его особенности. Следует отметить, что в наших работах были применены и другие методы исследования, описание которых мы приведем в соответствующих разделах данной монографии. И, наконец, следует отметить, что нами были широко использованы последние достижения и взгляды, которые бытуют в современной нейрофизиологии, мембранологии и молекулярной биологии, на методических подходах к которым мы остановимся при их описании.

HOMEOSTASIS.

MESSAGE 1. STRUCTURAL BACKGROUNDS OF THE ORGANISM'S ENDOGENOUS MEDIUM CONTROL

Abstract. *The article covers the modern data on the brain structures immediately controlling the whole complex of different homeostasis directions. Also, the neuronal organisation of these structures is described. An important place in the review is taken by the data of the hypothalamus-pituitary system's role in homeostasis.*

Key words: *homeostasis, hypothalamic structures, neuronal structure of the preoptical area nuclei.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Г., Обухов Д.К. Эволюционная морфология нервной системы позвоночных // Учебник для студентов вузов. Изд. 2-е, доп. М.: Лань. – 1999. – 384 с.
2. Казаков В.Н. Сопряжение констант, как форма управления гомеостатическими функциями преоптической областью // Нейронауки: теор. клин. аспекты. – 2005. – Т.1, № 1. – С. 58-69.
3. Казаков В.Н. Руководство по физиологии (вопросы фундаментальной и клинической физиологии) // Т.6. Эндокринные функции. Системы управления. – Донецк: Изд-во ДонНМУ. – 2015. – С. 274-373.
4. Казаков В.Н., Ивнев Б.Б. Руководство по физиологии (вопросы фундаментальной и клинической физиологии) // Т.2. Общие черты организации и функций нервной системы. Глава 3. Центральная нервная система. – Донецк: Изд-во ДонНМУ. – 2015. – С. 44-172.
5. Казаков В.Н., Кравцов П.Я., Кузнецов И.Э. Реакция нейронов преоптической области на повышение системного артериального давления // Нейрофизиология. – 1994. – Т. 26, № 2. – С. 132-144.
6. Казаков В.Н., Кравцов П.Я., Кузнецов И.Э., Терещенко А.В. Функционально обусловленные изменения осмотической чувствительности нейронов переднего гипоталамуса // Архив клинической и экспериментальной медицины – 2001. – Т.10, № 1. – С. 3-12.
7. Казаков В.Н., Кузнецов И.Э., Герасимов И.Г. Анализ стационарности фоновой активности нейронов рострального гипоталамуса с применением кумулятивной частоты // Экспер. клинич. медицина – 2000. – № 1. – С. 42-44.
8. Казаков В.Н., Кузнецов И.Э., Герасимов И.Г., Игнатов Д.И. Информационный подход к анализу низкочастотной импульсной активности нейронов рострального гипоталамуса // Нейрофизиология. – 2001. – Т.33, № 4. – С. 272-278.
9. Казаков В.Н., Натрус Л.В. Модуляция импульсной активности нейронов переднего гипоталамуса как функциональная основа гипоталамических механизмов регуляции // Нейрофизиология. – 2005. – Т.37, № 5/6. – С. 463-475.
10. Казаков В.М., Натрус Л.В., Гайдарова О.В. Новый метод дослідження імпульсної активності гіпоталамічних нейронів // Фізіологічний журнал. – 2004. – Т. 50, № 4. – С. 100-107.
11. Карамян А.И. Функциональная эволюция мозга позвоночных. – Л.: Наука. – 1970. – 304 с.
12. Кузнецов И.Э., Казаков В.Н. Изменение конвергентных свойств осмосенситивных нейронов преоптического/переднего гипоталамуса при хронических сдвигах электролитного баланса организма // Арх. клин. exper. мед. – 2001. – Т.10, № 4. – С. 429-449.
13. Кузнецов И.Э., Казаков В.Н. Функциональная динамика центральной системы регуляции Na⁺/осмотического гомеостаза // Нейрофизиология. – 2001. – Т.33, № 6. – С. 447-468.
14. Леонтович Т.А. Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга. М.: Медицина. – 1978, 383 с.
15. Натрус Л.В. Изменение структуры импульсной активности нейронов преоптической области гипоталамуса при температурном воздействии на организм // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т.7, № 5. – С.111-114.
16. Натрус Л.В. Перетворення характеру імпульсації нейронів переднього відділу гіпоталамуса у відповідь на фізіологічні зрушення констант гомеостаза // Фізіологічний журнал. – 2006в. – Т.52, № 2. – С. 52-59.
17. Натрус Л.В., Вислый А.А. Оригинальный метод исследования структуры фоновой импульсной активности нейронов мозга // Проблемы нейрокибернетики: XIV международная конференция по нейрокибернетике. – Ростов-на-Дону, 2005. – Том 1. – С. 7-10.
18. Резников А.Г. Эндокринологические аспекты стресса // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 4. – С.103-111.
19. Armstrong W.E. Morphological and electrophysiological classification of hypothalamic supraoptic neurons // Prog Neurobiol. – 1995. – Vol.47, № 4-5. – P. 291-339.
20. Bealer S.L., Armstrong W.E., Cromley W.R. Oxytocin release in magnocellular nuclei: neurochemical mediators and functional significance during gestation // Am.J.Physiol. – Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – R452 - R458.
21. Bernard C. Leçons sur les phenomenes de la vie communes' aux animaux et aux vegetaux. Paris – 1878. – 390 pp.
22. Chernigovskaya E., Nikitina L., Dorofeeva N., Glazova M. Effects of selective Bcl-2 inhibitor HA14-1 treatments on functional activity of magno-cellular vasopressinergic neurons of rat hypothalamus // Neurosci Lett. – 2008. – V.437. – № 1. – P. 59-64.
23. Dellman H.D., Simpson J.B. The subfornical organ // Int. Rev.Cytol. – 1976. – Vol.58, № 2. – P. 333-421.
24. Hatton G.I. Dynamic neuronal-glial interactions: an overview 20 years later // Peptides. – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 403-411.
25. Jasper H., Ajmone-Marsan C. A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat // Ottawa, 1954. – 324 p.
26. Kawano H., Masuko S. Region-specific projections from the subfornical organ to the paraventricular hypothalamic nucleus in the rat // Neuroscience. – 2010. – Vol.169, № 5. – P. 1227-1234.
27. Kazakov V.N., Kravtsov P., Kuznetsov I., Tereshchenko A. Influences from different areas of the cerebral cortex on preoptic neurons. Morphological and electrophysiological data // Neuroscience. – 1992. – Vol.51, № 4. – P. 961-972.
28. Kazakov V.N., Kravtsov P.Ya., Kuznetsov I.E., Tereshchenko A.V. Firing activity of preoptic and supraoptic neurons upon mild alterations in osmo- and glucohomeostasis // Neurophysiology. – 1993. – Vol. 25, № 4. – P. 281-291.
29. Kazakov V.N., Kravtsov P.Ya., Kuznetsov I.E., Tereshchenko A.V. Responses of neurons of the preoptic region to an increase in systemic blood pressure in cats // Neurophysiology. – 1994. – Vol. 26, №2. – P. 132-140.
30. Kuznetsov I.E., Kazakov V.N. Osmotically-induced phasic firing in thermo-sensitive neurons of the preoptic/anterior hypothalamus // In: Basic and Applied Thermophysiology. Ed. V.N. Gourin. Minsk: Polibig, 2000b. – P. 62-68.
31. Kuznetsov I.E., Kazakov V.N. Functional dynamics of the central system of regulation of Na⁺/osmotic homeostasis. // Neurophysiology. – 2001 – Vol. 33, № 6 – P. 393-412.
32. Lavezzi A.M., Mecchia D., Matturri L. Neuropathology of the Area Postrema in Sudden Intrauterine and Infant Death Syndromes Related to Tobacco Smoke Exposure // Autonom. Neuroscience – Basic and Clinical. – 2012. – Vol. 166, № 1-2. – P. 29-34.
33. Leng G., Ludwig M. Neurotransmitters and peptides: whispered secrets and public announcements // J. Physiol. – 2008. – Vol. 586, Issue. 23. – P. 5625-5632.
34. Ludwig M., Leng G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours // Nature Rev.Neurosci. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 126-136.
35. Pellegrino L.J., Pellegrino A.S., Cushman A.J. A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain // New York: Plenum. – 1979. – 288 p.
36. Reinoso-Suarez F. Topographischer Hirnatlas der Katze fur experimental physiologische Untersuchungen. – Darmstadt: 1961. – 24 p.

37. Sowards T.V., Sowards M.A. Representations of motivational drives in mesial cortex, medial thalamus, hypothalamus and midbrain // Brain Res.Bull. - 2003. - Vol. 61, № 1. - P.25-49.
38. Sladek C.D., Johnson A.R. Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels // Am.J.Physiol. - Regul.Integr. Comp. Physiol. - 2013. - Vol.305, № 7. - P. 669-678.
39. Somponpun S.J., Johnson A.K., Beltz T. Estrogen receptor-alpha expression in osmosensitive elements of the lamina terminalis: regulation by hypertonicity // Am.J.Physiol - Regul.Integr.Comp Physiol. - 2004. - Vol. 287, № 3. - P. R661 - R669.
40. Thunhost R.L. Local formation of angiotensin-II in the circumventricular organs of the rat brain // Arch. Clin. Exp. Med. - 1998. - Vol. 7, №1. - P. 87-94.