

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 611.13/16+611.423

ИСТОРИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭПИФИЗА



Маликов Александр Вячеславович,
ovmalikoff@i.ua

Маликов А.В., Ковальчук А.И., Бондарец Д.В., Дзевульская И.В., Сергиенко В.Р.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме: В статье освещается история изучения эпифиза, а также его морфофункциональные особенности. Подчеркивается, что эпифиз является одним из центральных объектов изучения в эндокринологии, неврологии, геронтологии и во многих других направлениях медицины.

Ключевые слова: пинеалоциты, мелатонин, инволюция.

Эпифиз (шишковидная железа, пинеальная железа, шишковидное тело) – представляет собой небольшое железистое образование, расположенное в головном мозге между передними буграми четверохолмия. У взрослого человека его масса составляет около 0,2 г. Эпифиз представляет собой треугольно-овальное образование, приплюснутое в переднезаднем направлении. Железа расположена под утолщением мозолистого тела, на верхних бугорках пластинки крыши среднего мозга, не накрывая их, а заполняя продольную борозду между ними. Железа покрыта дубликатурой мягкой мозговой оболочки. Продольный размер железы взрослого человека достигает 1,0–1,2 см, поперечный – 5–8 мм, толщина – 4–5 мм. Зачастую серовато-розовый цвет железы может изменяться в зависимости от наполнения её кровеносными сосудами. Поверхность слегка шероховата, консистенция несколько уплотнена.

Паренхима железы состоит из долек, разделенных тонким слоем трабекул, проникающих вглубь органа из соединительнотканной оболочки, которая покрывает железу. Дольки железы образованы глиальной тканью, которая обильно снабжена кровеносными сосудами. С возрастом количество клеток уменьшается, масса соединительной ткани увеличивается. В виде желтоватых зерен откладываются соли извести – так называемый мозговой песок, *asegulus cerebri*.

Эндокринные клетки эпифиза называются пинеалоцитами. Пинеалоциты имеют много сходных черт с нейросекреторными клетками гипоталамуса и содержат все

необходимые органеллы для синтеза белков и выполнения секреторной функции. Анатомически и функционально эпифиз связан с сетчаткой глаза и надперекрестным ядром гипоталамуса. Основной функцией железы является передача всем органам и системам организма информации об изменении уровня освещенности окружающей среды путём трансформации нервного импульса, индуцированного квантами света в гуморальный ответ.

Данная железа была известна еще за 2000 лет до н.э. в Древней Индии. Индийские философы и врачи того времени считали ее органом ясновидения и раздумий, перевоплощением души. В Древней Греции эпифизу отводили роль клапана, регулирующего количество души, которая участвует в контроле над психическим равновесием.

Эпифиз впервые описал Александрийский врач Герофил за 300 лет до н.э., а свое название он получил от великого врача Древнего Рима Клавдия Галена (II век н.э.), которому форма железы напоминала сосновую шишку (понию). Позже, выдающийся врач и анатом эпохи Возрождения Андреас Везалий предоставил первое топографически точное описание расположения эпифиза в человеческом мозге. В 1632 году Рене Декарт написал свой классический “трактат о человеке”, где назвал эпифиз “седалищем души”, а также “третьим глазом” или “шестой чакрой”. На востоке верили, что спящий орган может пробудиться и развить уникальные способности и телепатию. Существовало мнение, что шишковидная железа служила соединительным звеном

между физическим и духовным мирами. Декарт описал эпифиз как непарный орган с весьма важными функциями и связывал нарушение деятельности эпифиза с возникновением психических болезней.

На протяжении XVIII-XIX вв. эпифиз рассматривали только как рудиментарный придаток мозга. Эпифиз был признан эндокринной железой только в 1958 году, когда американский дерматолог Арон Лернер выделил его гормон – мелатонин. Сама история его открытия была довольно драматичной. Лернер, ученый из Йельского университета, задался целью определить факторы, которые отвечают за формирование пигментации кожи и разрушение пигментов. Ему принадлежит честь открытия меланоцитостимулирующего гормона. В ходе литературного поиска Лернер отыскал статью, датированную 1917 годом, в которой сообщалось о том, что измельченные эпифизы коров, которые поместили в банку с головастиками, на протяжении тридцати минут вызывали обесцвечивание кожи, которая становилась прозрачной. Других публикаций на эту тему до того времени не было. В 1953 году Лернеру удалось выделить из бычьих эпифизов экстракт, который осветляет кожу жабы. С того времени вся работа была направлена на поиск ключевого компонента. Ученым и его коллегами была проделана титаническая работа: они переработали 250 тысяч эпифизов, но выделенной активной субстанции было катастрофически мало. Лернер понимал, что имеет дело с суперактивным гормоном, так как его свойство обесцвечивать кожу, по сравнению с адреналином, было выше в тысячу раз. Поэтому после идентификации структуры основного действующего вещества ученый дал соединению романтическое название “мелатонин” (от гр. *melas* – черный и *totos* – труд).

Одной из причин того, что мелатонин очень долго практически не был известен, послужило то, что уровень биохимических исследований не разрешал выявить такое небольшое количество вещества в кровеносном русле. Только в середине семидесятых годов XX века с развитием техники радиоиммунологического анализа появилась возможность обнаружения мелатонина в крови. Длительное время считалось, что мелатонин образуется исключительно в шишковидной железе. В 1974 г. Н.Т. Райхлин и И.М. Кветной впервые установили, что основным источником экстрапинеального мелатонина являются ЕС-клетки желудочно-кишечного тракта.

Железа является классическим нейроэндокринным органом, в котором под воздействием симпатического сигнала запускается каскад биохимических реакций, что приводит к биосинтезу биологически активных веществ индольной или пептидной природы. В пинеалоцитах образуются индолы, но истинным гормоном на сегодняшний день считают мелатонин (5-метокси-N-ацетилтрип-тамин).

Рецепторы мелатонина имеются практически во всех тканях организма, а в качестве антиоксиданта мелатонин действует повсеместно, будучи липофильным соединением, которое не ограничено в своем распространении мембранами. Особенностью продукции мелатонина эпифизом является его выраженная суточная циклич-

ность с пиками в ночное время. Мелатонин – гормон ночной. Днём его продукция блокируется светом, в связи с чем концентрация его в крови минимальная. С наступлением темноты активируются биохимические механизмы, которые контролируют биосинтез и секрецию мелатонина в эпифизе, поэтому максимальные концентрации гормонов регистрируются ночью (обязательно в отсутствии света). Утром концентрация мелатонина в крови резко падает и достигает минимума с восходом солнца. Пик продукции его в организме приходится на два часа ночи, минимальные уровни секреции наблюдаются в послеобеденное время.

Мелатонин играет существенную роль в координации различных функций организма, в том числе размножения, реакций на стресс, иммунитета, регуляции цикла бодрствования и сна в соответствии с суточными и сезонными ритмами жизнедеятельности, что отражает множественность мишеней действия мелатонина. Мелатонин обладает седативным действием, представляя собой естественное снотворное, также он принимает непосредственное участие в сложном механизме формирования сна. Мелатонин оказывает гипохолестеринемическое, β -гипопротеинемическое и противосклеротическое действие, ему присущи антистрессорный и иммуностимулирующий эффекты, способствует снижению температуры тела, предупреждает развитие язвы желудка, кариеса зубов и многое другое. Мелатонин тормозит биосинтез и секрецию меланоцитостимулирующего гормона, препятствуя агрегации гранул меланина, и таким образом оказывает влияние на пигментный обмен. В то же время мелатонин стимулирует биосинтез и секрецию пролактина и соматотропного гормона, которые так же, как и мелатонин, являются ночными гормонами.

Наступление беременности у женщины характеризуется повышением концентрации мелатонина в крови. В норме высокий уровень этого гормона сохраняется на протяжении всей беременности, так как мелатонин способствует расслаблению матки и препятствует её сокращению. Перед родами чувствительность к мелатонину снижается: за четыре дня до родов чувствительность еще высока, за день до родов она резко падает. Считается, что именно резкое падение уровня мелатонина лежит в основе механизма запуска родовой деятельности. Если уровень мелатонина в крови женщины упадет раньше срока, произойдет самопроизвольный выкидыш. Именно с преждевременным резким падением мелатонина связано так называемое “привычное невынашивание плода”. Вместе с тем, в настоящее время доказано, что освещение в темное время суток следует рассматривать как “световой стресс”, либо как “световое загрязнение” [2].

В том случае, если спустя девять месяцев после зачатия уровень мелатонина продолжает оставаться высоким, возникает задержка родовой деятельности, поэтому одним из эффективных методов стимуляции родов является снижение продукции мелатонина, в следствии чего активируется сократительная способность матки и ребенок появляется на свет. Во время внутриутробного

развития у плода эпифиз формируется, но еще не функционирует. Плод использует материнский мелатонин, который легко проникает через фетоплацентарный барьер. Именно таким образом формирующийся организм получает информацию о смене дня и ночи, и именно такой принцип лежит в основе формирования у ребенка суточных ритмов функционирования всех органов и систем. Крайне важно для здоровья будущего ребенка, чтобы его мать во время беременности соблюдала правильный режим “сон-бодрствование”.

У новорожденных эпифиз анатомически и морфологически уже сформирован, но функционально еще незрелый. Основное количество мелатонина поступает в организм младенца с молоком матери. В неонатальном периоде ребенок особенно нуждается в мелатонине, поскольку этот гормон обеспечивает глубокий полноценный сон, стимулирует образование соматотропного гормона и стимулирует иммунитет. В связи с этим на фоне достаточного поступления мелатонина здоровый ребенок основное время проводит во сне, защищен от инфекции и хорошо набирает вес.

Установлено, что в течении первого месяца постнатальной жизни циркадный ритм концентрации мелатонина в крови ребенка еще не определяется. Возникновение циркадного ритма мелатонина сопряжено с развитием симпатической иннервации железы.

Доказано, что уровень мелатонина низкий, тем не менее в раннем детском возрасте он повышается до максимальных значений в интервале между первым и третьим годами жизни и резко (на 75%) снижается в подростковом возрасте. У детей дошкольного возраста отмечается наивысшая концентрация мелатонина в крови, которая далее в течении жизни лишь будет снижаться.

У здоровых детей независимо от пола и расы (европейцы или африканцы) определяется повышение уровня мелатонина в крови, намного превышающего аналогичные показатели у взрослых. При этом необходимо отметить, что у детей обоих полов в возрасте от 2 до 6 лет концентрация мелатонина в спинномозговой жидкости достаточно выше, чем в сыворотке крови.

У детей школьного возраста при переходе в пубертатный период отмечается резкое снижение ночного пика мелатонина. При обследовании детей в возрасте 7–18 лет ученые обнаружили, что у лиц младшего возраста ночной уровень мелатонина выше дневного примерно в сорок раз, а после наступления половой зрелости эта разница уменьшается до десяти раз. Такое резкое снижение амплитуды суточных колебаний концентрации мелатонина в крови происходит преимущественно за счет уменьшения формирования его ночного пика. Выдвинута гипотеза, что резкое снижение продукции мелатонина лежит в основе механизма запуска пубертата. У маленьких детей мелатонин осуществляет две основные функции – увеличивает продолжительность сна и подавляет биосинтез, а также секрецию половых гормонов. Резкое снижение формирования ночного пика мелатонина накануне периода полового созревания является генетически запрограммированным. Падение

содержания мелатонина в плазме в период пубертата связано с общими эндокринными сдвигами, возникающими со стороны гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

Изучая различные показатели, характеризующие функционирование эпифиза у здоровых людей А.М. Хелмский обнаружил, что в репродуктивном возрасте масса пинеальной железы достигает наибольших значений. Установлено, что у человека с возрастом снижается морфофункциональная активность и мелатонинообразующая способность железы. Обследование лиц разного возраста показало, что с возрастом отмечается постепенное ослабление мелатонинообразующей функции железы. Максимальные уровни мелатонина в крови зафиксированы в детском возрасте, а в период полового созревания ночной пик мелатонина падает, снимая таким образом “тормоз” с гонадотропной функцией гипофиза и запуская процесс пубертата. Далее в репродуктивном возрасте и по мере старения организма мелатонин продолжает постепенно уменьшаться и достигает минимальных величин после шестидесяти лет [1].

Есть предположение, что в яркую лунную ночь света луны и звезд достаточно для того, чтобы заблокировать ночное повышение синтеза мелатонина. На этом фоне происходит выработка гонадотропных и половых гормонов, усиливается проявление элементов, регулируемых тестостероном.

Кроме суточных, существуют и сезонные ритмы колебания уровня мелатонина у человека. Посмертные исследования (аутопсия) показали, что у людей, живших в средних широтах Северного полушария и умерших в ноябре-январе, эпифиз достоверно больше по размеру и массе, чем у лиц, соответственно подобранных по возрасту, полу и месту проживания, умерших в мае-июле. Видимо, именно с ритмом синтеза мелатонина связаны, в конечном счете, сезонные изменения общей активности и эмоционального состояния человека (включая так называемые сезонные депрессии).

С возрастом неуклонно уменьшается общее количество пинеалоцитов при неизменном объеме железы. При этом паренхима органа сохраняет все признаки функциональной активности до глубокой старости. Наряду с этим, в пинеальной железе организма пожилого человека отмечено увеличение коллагеновых волокон, а также кальциевых отложений, которые со временем увеличиваются в размерах.

Морфологические исследования эпифиза людей разных возрастных групп, которые погибли при случайных обстоятельствах, свидетельствуют о том, что начальные инволюционные изменения проявляются уже с пятидесяти лет и достигают максимума после восьмидесяти лет [4]. Эти изменения касаются структуры сосудистой сетки: наблюдаются склеротические изменения в артериолах и капиллярах органа, которые могут затруднить реализацию обратных связей в системе эпифиз-гипофиз.

Ослабление функции железы при старении проявляется прежде всего нарушением ритма продукции мелатонина и снижением уровня его секреции. По данным

литератури, у пожилых людей среднесуточные уровни выработки мелатонина на 10-50% ниже, чем у молодых [1]. Исследования возрастной динамики концентрации мелатонина показали, что у старших лиц в ночные часы снижается концентрация мелатонина в крови. Не смотря на то, что возрастное снижение функциональной активности эпифиза у человека, а также снижение амплитуды суточных колебаний мелатонина являются установленным фактом, многие механизмы этих явлений еще остаются неизвестными.

В конце прошлого века на основании многочисленных экспериментальных исследований Вальтера Пьерпаоли и Уильяма Регельсона было установлено, что мелатонин обладает геропротекторным эффектом и способен продлевать жизнь на 15–20%. Применение мелатонина у пожилых людей не только продлевает жизнь, но и улучшает ее качество. Мелатонин в пожилом и старческом возрасте препятствует возникновению болезни Паркинсона либо Альцгеймера, тормозит опухолевый рост, снижает до нормы артериальное давление у гипертоников, оказывает противосклеротическое и кардиостимулирующее действие, обладает анти-

оксидантным и антирадикальным иммуномодулирующим действием [3].

Таким образом, приведенные данные показывают, что эпифиз обоснованно является одним из центральных объектов для геронтологических обследований, поскольку морфофункциональные изменения при его инволюции запускают каскад молекулярных реакций, связанных с возрастным нарушением функций нервной, иммунной и эндокринной систем.

Рецензент: д.мед.н., профессор Черкасов В.Г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Граценков Н. И. Гипоталамус: его роль в физиологии и патологии / Н. И. Граценков. – М.: Наука, 1964. – 260 с.
2. Ажипа Я. И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций / Я. И. Ажипа. – М.: Наука, 1981. – 174 с.
3. 100 избранных лекций по эндокринологии / [Караченцева Ю. И., Казакова А. В., Кравчук Н. А., Ильиной И.М.]. – Х: Каравелла, 2014. – 316 с.
4. Пальцев М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М.: Шико, 2014. – 253 с.
5. Сатин М. Р. Анатомия человека. / М. Р. Сатин, Г. Л. Билич. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Том 2. – 496 с.

ІСТОРИЧНІ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ ЕПІФІЗУ

Маліков О.В., Ковальчук О.І., Бондарець Д.В., Дзевульська І.В., Сергієнко В.Р.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. Стаття висвітлює історичні дані, а також морфофункціональні аспекти вивчення епіфізу, як одного з центральних об'єктів в ендокринології, неврології, геронтології та у багатьох інших напрямках медицини.

Ключові слова: пінеалоцити, мелатонін, інволюція.

HISTORICAL AND MORPHOFUNCTIONAL ASPECTS OF STUDYING THE EPIPHYSIS

A.V. Malikov, O.I. Kovalchuk, D.V. Bondarets, I.V. Dzevulska, V.R. Sergiienko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The article highlights historical data, morphological and functional aspects of studying the epiphysis as one of the central objects in endocrinology, neurology, gerontology and in many different directions of medicine.

Key words: pinealocytes, melatonin, involution.