

*А. А. Стадников и О. В. Бухарин*

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЛИЯНИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ НЕЙРОСЕКРЕЦИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРО- И ЭУКАРИОТ

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. А. А. Стадников), Оренбургская государственная медицинская академия; Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрПО РАН (дир. — академик РАН и РАМН проф. О. В. Бухарин), г. Оренбург

Рассматриваются экспериментально-гистологические аспекты нейроэндокринологии, регуляторная и адаптогенная роль гипоталамической нонапептидергической нейросекреторной системы в обеспечении структурно-функционального гомеостаза животных, в том числе и в условиях их взаимодействий с микроорганизмами. Приводятся новые факты о позитивном значении окситоцина в реализации тканями с различной камбиальностью своих гисто- и органотипических свойств при гнойно-некротических процессах. Определены приоритетные направления дальнейшего развития фундаментальных и прикладных вопросов нейроэндокринологии в аспектах оптимизации репаративных гистогенезов и инактивации персистентного потенциала патогенных бактерий.

**Ключевые слова:** гипоталамус, нейросекреция, клеточный гомеостаз, про- и эукариоты

Успехи современной нейроэндокринологии широко известны. Интенсивно начавшийся в 60-е годы ушедшего столетия экспоненциальный рост морфологических, биохимических и функциональных исследований гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы (ГГНС) продолжается и по сей день. Истоки этих изысканий относятся к 1963 г., когда Эрнст и Берта Шарпер опубликовали свой известный труд «Neuroendocrinology» [25] и тем самым обоснованно и доказательно заявили о рождении новой биологической дисциплины, оказавшей в последующем большое влияние на различные стороны научного мышления.

Гипоталамические нейропептиды обладают широким диапазоном действий, направленных на регуляцию метаболических процессов, осуществление защитно-приспособительных реакций, адаптацию к экстремальным воздействиям не только у высших животных и человека, но и у более простых организмов [8, 9]. Это, в свою очередь, подчеркивает единство органического мира и свидетельствует о том, что нейроэндокринная система и ее нейросекреторные элементы, возникшие на заре эволюции, способствовали затем формированию разнообразных связей вначале между отдельными клетками, а в последующем в преде-

лах функциональных систем и единого многоклеточного организма, в том числе, что вероятно допустить, и при взаимодействиях с прокариотами и другими одноклеточными.

Ключевым звеном нейроэндокринной регуляции висцеральных функций эукариот являются нонапептид- и моноаминергические нейросекреторные центры гипоталамуса [1, 13, 21]. Помимо известного ранее висцеротропного воздействия гипоталамических нейропептидов, продуцируемых в крупноклеточных ядрах гипоталамуса (супраоптических и паравентрикулярных), на миоэпителии, гладкие миоциты кровеносных сосудов, эпителиоциты почки, клеточные и тканевые элементы молочной железы было показано, что данные гуморальные факторы дают более широкий метаболический спектр биологических эффектов, включая их участие в регуляции элементарных процессов эмбриональных и репаративных гистогенезов [2, 10, 15].

Результаты наших многолетних исследований позволили сформулировать положение о позитивной (оптимизирующей) роли гипоталамических нонапептидов в обеспечении процессов пролиферации, роста и цитодифференцировки тканей различного генеза [16, 17]. Данные эффекты нами

### Сведения об авторах:

Стадников Александр Абрамович (e-mail: alexander.stadnikov@yandex.ru), кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Оренбургская государственная медицинская академия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 68;

Бухарин Олег Валерьевич (e-mail: ikvs@mail.esoo.ru), Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, 460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11

расцениваются как доказательства адаптогенного значения гипоталамических нонапептидов (как известно, в историческом аспекте — наиболее древних гуморальных субстратов) в регуляции клеточного и тканевого гомеостаза ныне живущих млекопитающих, включая диапазон гистобластических и органотипических потенций генетически детерминированных дифферонов, формирующих тканевые системы.

Гипоталамические нонапептиды (в частности, окситоцин, вазопрессин) на наш взгляд, могут быть оценены с позиций их эффективного влияния на гомеостатические процессы в эндокринных и неэндокринных эпителиях, а также в других тканях. С другой стороны — это влияние можно интерпретировать с позиций создания (в условиях сокультивирования аденогипофиза, эпителиев мягкого неба, бронхов, иных гистологических структур с крупноклеточными ядрами гипоталамуса) тех условий, которые предполагают лучшую сохранность и мобилизацию репродуктивной активности камбиальных, а, возможно, и прогениторных (стволовых) клеток [20].

В контексте обсуждаемых фактов мы высказываем суждение о том, что эволюционно более древние гипоталамические нейрогормоны пептидергических нейросекреторных центров гипоталамуса можно рассматривать как эпигенетические факторы развития клеток и тканей, реализации ими гистобластических и органотипических возможностей. При этом они могут выступать как сигнальные макромолекулы, оптимально регулирующие транскрипцию ДНК и репродукцию клеток, так и приводящие, в ряде случаев, к перепрограммированию режима работы ядерного аппарата эукариотической клетки, а также к последующим изменениям транскрипционно-трансляционного конвейера, активизации мембранных рецепторов и внутриклеточных месенджерных систем. По крайней мере, подобная последовательность развития событий в отношении мРНК продемонстрирована для вазопрессина, связываемого с плазмолеммой эпителиоцитов почки и кардиомиоцитов [22, 24], и окситоцина, взаимодействующего с фибробластами и гладкими миоцитами матки млекопитающих при беременности [23].

В последние годы благодаря проведенным нами исследованиям с использованием электронной и атомно-силовой микроскопии, световой и ультраструктурной гистоавтордиографии ( $^3\text{H}$ -тимидин), гистохимии, морфометрии были отработаны и реализованы новые методические подходы к оценке значения гипоталамических нонапептидов в регуляции сложных взаимоотношений про- и эукариот.

Хорошо известно, что благодаря внутриклеточным рекомбинационным преобразованиям микроорганизмы приобрели высокую способность изменять свои биологические свойства и, таким образом, противостоять защитным реакциям макроорганизма. Со всей очевидностью мы сегодня можем говорить о микробах как объектах, наделенных целесообразным адаптивным поведением. Современные микроорганизмы для своего выживания «научились» маневрировать новизной в устройстве своих генов и метаболической активности, которая направлена в сторону многоклеточного симбиоза или корпорации с эукариотическими клетками для противостояния своему преждевременному исчезновению [3, 4].

В то же время, оценивая адаптивные реакции тканей эукариот, следует иметь в виду широкий спектр ответных реакций животных и человека, которые включают реализацию клетками и тканями организма-хозяина генетически детерминированные гисто- и органотипические потенции, среди которых ведущее значение имеют механизмы репаративных гистогенезов, контролируемых ГГНС.

С другой стороны — внутриклеточное паразитирование различных микробов обладает рядом преимуществ, в том числе и в условиях описанного нами феномена «укрытия» их в соматических клетках от многих факторов антибактериальной защиты [16, 17]. Тем не менее, в этих условиях возникают многие вопросы, в первую очередь касающиеся пролонгированного существования прокариотов в тканях млекопитающих, относительно биологических особенностей поведения микроорганизмов при их внутриклеточной локализации. Важнейшее прогностическое значение приобретает также пока не разрешимый вопрос о том, может ли патогенный микроорганизм найти адекватные условия для своего «выживания» или он будет вынужден покинуть эукариотическую клетку и перейти во внешнюю среду, изменив свои фенотипические свойства?

Важен и еще один аспект. Могут ли соматические клетки (фибробласты, эндотелиоциты, гладкие миоциты, панкреатоциты, эритроциты), для которых всем ходом эволюции не было предназначено вести антибактериальную защиту, оказывать противомикробное воздействие подобно известным клеточным элементам неспецифической и иммунной защиты?

Наши исследования по морфофункциональному анализу тканей слизистых оболочек носа, мягкого неба, трахеи, бронхов крыс в условиях интраназального либо интратрахеального введения *Staphylococcus aureus* с антикарнозиновой

или антилактоферриновой активностью, а также *E. coli* и *Providencia rettgeri* таких же штаммов показали, что основными структурами, в которых обнаруживалась локализация бактерий, были клетки покровного эпителия, макрофаги, эндотелиоциты и клетки фибробластического дифферона [5, 6, 14]. Микроорганизмы регистрировались не только в межклеточных пространствах, но и в кавеолоподобных структурах плазмолеммы, в гиалоплазме и внутри эндосом комплекса Гольджи и эндоплазматической сети. При этом микроорганизмы существенно видоизменяли свою ультраструктурную организацию (отмечены разрыхления нуклеоида, утолщение и уменьшение электронной плотности клеточной оболочки, «кольцевидные» формы).

Следует отметить, что при введении бактерий, не обладающих персистентным потенциалом (т. е. без антикарнозиновой либо антилактоферриновой активности) была отмечена отчетливо выраженная активизация процессов внутриклеточной и клеточной регенерации тканей в отличие от тех серий экспериментов, когда вводили микробы с вирулентными (особо персистентными) свойствами, что свидетельствовало об угнетении тканями организма-хозяина своих адаптивных и компенсаторных свойств. Данные наблюдения в полной мере коррелировали с морфофункциональным состоянием нонапептидергической нейросекреторной системы гипоталамуса, где отмечалось блокирование высвобождения нейросекреторных гранул на уровне аксовазальных контактов нейрогипофиза и одновременные ультраструктурные повреждения мембранных компартментов нейросекреторных клеток супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, что приводило к дефициту нонапептидов (окситоцина и вазопрессина) в общей гемодинамике.

Установленные сдвиги в нейроэндокринной регуляторной системе безусловно имеют решающее значение в лимитировании как регенераторных процессов, так и в исходе самого инфекционного процесса.

Основываясь на наших наблюдениях, мы можем сделать вполне определенный вывод о том, что реорганизационные изменения функционирования нонапептидергической ГГНС, приводящие к дефициту циркулирующих нейrogормонов гипоталамуса, лимитируют реализацию тканями организма-хозяина своих гисто- и органотипических потенциалов в условиях взаимодействий с патогенными бактериями различной вирулентности. Так, в условиях блокирования высвобождения гипоталамических нонапептидов, либо рассинхронизации фаз секреторного цикла нейросекре-

торных центров, феномен «укрытия» патогенных бактерий был более заметен и выражен.

Правоммерно поставить вопрос о пересмотре устоявшихся представлений, касающихся системы клеток многоклеточных организмов, обеспечивающих функции специфической и неспецифической защиты, ибо обнаруженные факты участия многих соматических клеток млекопитающих (покровных и железистых эпителиоцитов, фибробластов, эндотелиоцитов, гладких миоцитов и даже эритроцитов) в процессах сложных взаимоотношений про- и эукариот заставляют думать о том, что клеткам тканей различного генеза наряду с выполнением ими органотипических функций вполне могут быть присущи те или иные биологические свойства, направленные на антибактериальную защиту. Мы понимаем, что данное предположение нуждается в более серьезных доказательствах, нежели те факты, которыми мы располагаем. Однако мы отстаиваем точку зрения, что эффективное разрешение этой проблемы возможно лишь с позиций нейроэндокринной регуляции гомеостатических процессов в системе «прокариот – эукариот».

На основе всей совокупности экспериментально-гистологических данных, мы обосновываем новый подход к комплексной лечебной коррекции инфекционной патологии, направленной на нормализацию деятельности нонапептидергической нейросекреции гипоталамуса, а не только на проведение мероприятий по асептике и антисептике. В этой связи мы предлагаем, наряду с антибиотикотерапией использовать препараты, корригирующие дестабилизированную ГГНС и, в частности, функциональную деятельность крупноклеточных (нонапептидергических) ядер гипоталамуса.

Данное заключение вытекает из дополнительных данных, полученных нами и свидетельствующих об участии экзогенно вводимых гипоталамических нонапептидов (в частности, окситоцина) в оптимизации этапов репаративных гистогенезов, корригирующих их «поломки» в условиях гнойно-некротических поражений тканей различной локализации [7, 11, 12, 19].

Повышенный интерес и неослабное внимание к проблеме патогенеза и лечения гнойно-некротических дефектов объясняется, прежде всего, тем, что существующие представления о раневом процессе постоянно меняются вместе с развитием клинической медицины, гистологии и клеточной биологии. Важнейшим положением учения о ранах и единым связующим основные его разделы звеном является обоснованное представление об общности гисто- и органотипиче-

ских закономерностей [18], реализующихся при заживлении ран любого генеза и локализации. Это очевидное заключение определяет, в свою очередь, общность и необходимость установления объективных морфологических критериев оценки течения раневого процесса и принципиальных основ патогенетической коррекции ран. Только имея обоснованные представления о структуре, функции и механизмах взаимодействий различных тканевых структур (клеток, межклеточных образований), участвующих в раневом процессе, можно разработать рациональные, высокоэффективные способы и методы лечения ран, а также предупреждения их осложнений.

Приведенные факты, их обобщение и сопоставление с известной научной литературой позволяют сформулировать предложение о целесообразности клинической апробации окситоцина (одного из гипоталамических нонапептидов) для лечения гнойно-некротических процессов. Это базируется на следующих основных результатах, полученных в нашей лаборатории.

1. Установлена адаптогенная роль гипоталамических нонапептидов (на примере окситоцина), проявившаяся оптимизацией репаративных гистогенезов, а также реализацией тканями млекопитающих своих генетически детерминированных процессов роста, пролиферацией и цитодифференцировкой клеточных и тканевых элементов.

2. Разработана и внедрена в практику экспериментально-гистологических исследований методика эффективной морфологической оценки (ультраструктурной и атомно-силовой — туннельной) симбиотических взаимоотношений бактериальных клеток с тканями организма хозяина, а также Protozoa.

3. Установлены цитологические критерии структурной реорганизации эпителиальных, соединительнотканых, сосудистых и гемопозитических элементов млекопитающих, а также простейших (инфузории), отражающие гомеостазис эукариот и свидетельствующие о его отклонениях, нарушаемых патогенными бактериями с различными вирулентными свойствами.

4. Впервые показано, что дефицит нейропептидов крупноклеточных ядер гипоталамуса лимитирует репаративные потенции эукариотических клеток, усугубляет дезорганизацию их ультраструктурных компартментов при взаимодействии с патогенными микроорганизмами, обладающими высокими персистентными свойствами, приводит к их «укрытию» в системе эндосомы — комплекс Гольджи тканевых элементов организма-хозяина.

5. Описан неизвестный ранее биологический феномен прямого дозозависимого антибиотиче-

ского воздействия окситоцина на бактериальные клетки (стафилококки, *E. coli*), которое реализуется через дезорганизацию клеточной поверхности микробов и их нуклеоида.

6. Экспериментально-морфологически обоснованы и клинически апробированы новые технологии лечебной коррекции гнойно-некротических процессов мягких тканей, включая оригинальные способы регенерационной офтальмохирургии.

Естественно, что мы дали лишь небольшой перечень аспектов возможного практического (клинического) использования нейрогормональных регуляторных факторов эволюционно более древней нонапептидергической нейросекреторной системы гипоталамуса. Очевидно в дальнейшем такого рода примеры и концептуальные обобщения будут приведены современными исследователями в значительно большем объеме. В любом случае обнаруженный нами факт адаптогенной роли гипоталамических нонапептидов относительно их регуляции клеточного и тканевого гомеостаза млекопитающих в их разнообразных взаимодействиях с прокариотами существенно расширяет круг вопросов, решаемых гистологами, нейроэндокринологами, микробиологами, клиницистами и имеющих важное практическое значение для медицины.

Следует подчеркнуть, что дальнейшая разработка обозначенной проблемы включена в план научных исследований Уральского отделения РАН, а также в научную программу РАН «Экология микробных сообществ: биологическое разнообразие, механизмы формирования, структуры и функции микробных биоценозов и их регуляция» и ориентирована на изучение разнообразия и симбиотических взаимоотношений микроорганизмов в различных экосистемах, установлении механизмов регуляции взаимодействий в системах «прокариот — прокариот» и «прокариот — эукариот», включая изучение биологических свойств микроорганизмов и симбиотических взаимоотношений в механизме миграции возбудителя.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. М., Наука, 1979.
2. Барков В. Н. Экспериментально-морфологическое обоснование применения нейропептидов и деминерализованного костного матрикса при лечении больных с кистами челюстей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2004.
3. Бухарин О. В. и Валышев А. В. Анаэробная микрофлора человека. Екатеринбург, изд. УрОРАН, 2004.
4. Бухарин О. В., Усвяцов Б. Я., Стадников А. А. и Ханина Е. А. Взаимодействие бактерий и эритроцитов. Микробиология, 2005, № 4, с. 89–96.

5. Бобылев А. А. Морфологические изменения печени при местном лечении окситоцином в условиях экспериментального острого панкреатита. *Морфология*, 2011, т. 140, вып. 5, с. 72–73.
6. Вахитов Э. М. Нейроэндокринная регуляция морфофункциональной реорганизации эпителия внутрилегочных бронхов крыс при действии стресса и бактериальных патогенов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2011.
7. Гавриленко В. Г., Есипов В. К. и Сивожелезов К. Г. Морфологическая характеристика раневого процесса у больных с диабетическими гнойно-некротическими поражениями стоп при воздействии окситоцина. *Морфология*, 2003, т. 125, вып. 5, с. 24–27.
8. Гарлов П. Е. Морфофункциональная основа пластичности нейросекреторных клеток. *Цитология*, 2002, т. 44, № 8, с. 747–767.
9. Кулавский Э. Е. Нейросекреторные системы беспозвоночных животных. В кн.: *Нейроэндокринология*. СПб., Изд-во РАН, 1993, ч. 1, с. 101–122.
10. Курлаев П. П. Воздействие окситоцина, лазерного и электромагнитного излучения на персистентные свойства *Staphylococcus aureus*. *Журн. микробиол. эпидемиол.*, 2000, № 4, с. 62–65.
11. Лабутин И. В. Структурно-функциональная характеристика нонапептидергической гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системы и респираторных отделов легких крыс в условиях интратрахеального инфицирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2010.
12. Матчин А. А., Исайчев Б. А., Стадников А. А. и Барков В. Н. Обоснование новой методики возмещения дефектов тканей челюстно-лицевой области. В кн.: *Материалы 2-й Всерос. конф. челюстно-лицевых хирургов*. СПб., Изд-во РАМН, с. 115–116.
13. Поленов А. Л. *Гипоталамическая нейросекреция*. Л., Наука, 1968.
14. Санжарова Л. С. Клинико-морфологическая характеристика парапанкреатических структур в условиях деструктивного панкреатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2012.
15. Стадников А. А. Роль гипоталамических нейропептидов во взаимодействии про- и эукариот (структурно-функциональные аспекты). Екатеринбург, изд. УрОПАН, 2001.
16. Стадников А. А. Гипоталамическая нонапептидергическая регуляция клеточного и тканевого гомеостаза, взаимодействий про- и эукариот. *Морфология*, 2008, т. 134, вып. 5, с. 14–19.
17. Стадников А. А. и Бухарин О. В. Гипоталамическая нейросекреция и структурно-функциональный гомеостаз про- и эукариот. Оренбург, изд. ОрГМА, 2012.
18. Хлопин Н. Г. *Общебиологические и экспериментальные основы гистологии*. М., Изд-во АН СССР, 1946.
19. Чумаков А. М. Экспериментальное обоснование применения нейропептидов в комплексной терапии острого гнойного холангита при механической желтухе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2010.
20. Шевлюк Н. Н. и Стадников А. А. Клетки Лейдига семенников позвоночных (онтогенез, ультраструктура, цитофизиология, факторы и механизмы регуляции). Оренбург, изд. ОрГМА, 2010.
21. Bargmann W. Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. *Z. Zellforsch.*, 1949, Bd. 34, S. 610–634.
22. Brown R. E. *An introduction to neuroendocrinology*. Cambridge, Cambridge Univ. Press, 2000.
23. Lumpkin M. D., Samson W. K. and McCann S. M. Hypothalamic and pituitary sites of action of oxytocin to alter prolactin secretion in the rat. *Endocrinology*. 1993, v. 112, № 5, p. 1711–1717.
24. Mulvagh S. L. Cellular oncogenes in cardiovascular diseases. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1988, v. 20, № 7, p. 657–662.
25. Scharrer E. and Scharrer B. *Neuroendocrinology*. N. Y. Columbia Univ. Press, 1963.

Поступила в редакцию 05.02.2013

#### **MORPHOLOGICAL BASIS OF THE EFFECT OF HYPOTHALAMIC NEUROSECRETION ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HOMEOSTASIS OF PRO- AND EUKARYOTES**

*A. A. Stadnikov and O. V. Bukharin*

Experimental histological aspects of neuroendocrinology are examined together with the emphasis on the regulatory and adaptogenic role of hypothalamic nonapeptidergic neurosecretory system in provision of structural-functional homeostasis in animal organism, including the conditions of its interaction with the microorganisms. Some new facts are presented demonstrating the positive effect of oxytocin on the realization of histo- and organotypical potencies by the tissues with different cambial characteristics during the necrotic suppurative processes. The priority directions are indicated for the further development of the fundamental and applied aspects of neuroendocrinology for optimization of the reparative histogeneses and inactivation of bacterial persistence potential.

**Key words:** *hypothalamus, neurosecretion, cell homeostasis, pro- and eukaryotes*

Department of Histology, Cytology, and Embryology, Orenburg State Medical Academy; RAS Ural Branch Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis