

Из Гистологической лаборатории Казанского Гос. Университета.
(Директор проф. А. Н. Миславский).

К вопросу о функциональной связи между мозговым придатком и щитовидными и половыми железами¹⁾.

З. А. Затворницкой и В. С. Зимницкого.

(С таблицей рис.).

Памяти выдающегося терапевта-клинициста земли русской, неустанного труженика-искателя, горячо любимого отца-друга одного из нас, безвременно скончавшегося профессора Казанского Университета С. С. Зимницкого, венком на его славную могилу возлагают свой скромный труд авторы.

Вопрос о функциональной связи между отдельными железами внутренней секреции с давних времен привлекал к себе внимание целого ряда исследователей, и, несмотря на громадное количество работ в этом направлении, отдел о взаимоотношении инкреторных органов является одной из самых неясных глав эндокринологии.

В частности, если обратиться к взаимоотношениям между мозговым придатком и щитовидными и половыми железами, то мы имеем значительное число работ, где исследователи пытались установить эту связь даже морфологическим путем, что, понятно, является наиболее заманчивым. Так, Рогович, Stieda, Часовников, Trautmann при парциальной тиреоидэктомии обнаружили в гипофизе наличие особых, несвойственных нормальной железе, измененных клеток, известных теперь под именем „клеток тиреоидэктомии“, а Marrossini и Luciani, Zacherl, Biedl, Schönberg и Sakaguchi, Addison, Обросов, Nukala и Izumi нашли при кастрации в этой железе особый род клеток, получивший с легкой руки Biedl'я название „клеток кастрации“. И названия эти вошли во все элементарные учебники и руководства. Таким образом появление в мозговом придатке в ответ на специфическое раздражение—удаление щитовидных желез или желез половых—специфического же на каждое воздействие ответа, казалось бы, окончательно устанавливало морфологическим путем непосредственную функциональную связь между этими органами.

На II Всероссийском Съезде Анатомов, Гистологов и Зоологов одним из нас было доложено о том, что т. наз. „клетки тиреоидэктомии“, представляя из себя закуолизированных базофилов, во-первых, встречаются единичными и в нормальных железах, а, кроме того, такая же вакуолизация базофильных элементов, как и при тиреоидэктомии, в гипофизе

¹⁾ Доложено 19/XII 1927 г., с демонстрацией микроскопических препаратов, на III Всесоюзном Съезде Анатомов, Гистологов и Зоологов в Ленинграде.

может быть вызвана путем инъекции животному раствора солянокислого пилокарпина под кожу.

Затем в работе, напечатанной в *Zeitschrift f. mikroskopische-anatomische Forschung*, Bd. VIII, было показано, что т. наз. „клетки кастрации“ представляют из себя не что иное, как тоже измененные, закуолизованные базофильные элементы, какие получаются в мозговом придатке после тиреоидэктомии и после инъекции пилокарпина. Отсюда был сделан вполне логичный вывод, что эти измененные элементы не являются специфичными ни для тиреоидэктомии, ни для кастрации, не могут рассматриваться как морфологическое выражение непосредственной функциональной связи между гипофизом и щитовидными и половыми железами, и носить имя „клеток кастрации“ или „тиреоидэктомии“. Эти элементы представляют из себя, очевидно, только выражение повышенной функции органа под влиянием каких-то общих условий жизнедеятельности организма, которые необходимо искать в обмене веществ, имеющем что-то общее для этих состояний (З а т в о р н и ц к а я).

Однако для решения столь сложной задачи необходимо некоторое углубление вопроса, необходимо обнаружение этих закуолизованных базофилов при других состояниях, и поэтому мы займем внимание читателей изменениями в мозговом придатке при авитаминозе В, настолько еще мало изученными, что даже в монографиях по данному вопросу относительно изменений в этой железе при названном состоянии либо говорится очень мало (новейшая монография Stepp'a и György), либо они полны противоречий (монография K. Funk'a и R. Berg'a), не смотря на то, что в этом направлении имеется порядочное количество исследований (K. Funk'a, Mc. Carrison'a, Ogata, Kawanita, Oka и Kagoshima, v. Driel'a, Bierry, Portier и Randoïn'a, Plaut'a, Nogayo, Katsunuma и Kihn'a), результаты которых, однако, очень неясны и нередко противоречивы.

В качестве опытных животных мы воспользовались белыми крысами одного пола (самцами) в возрасте 1 года и молодыми (в возрасте 1½ мес.), а также обыкновенными сизыми голубями. Голуби (половозрелые самцы) сажались на исключительное питание полированным рисом, а крысы на пищу, состоявшую из 30 грм. автоклавированного мясного порошка, 50 грм. полированного риса, 30 грм. фильтрованного свиного сала, 2 грм. солевой смеси Mendel'я-Osborne'a, 2 грм. хлористого натрия и 1—2 грм. рыбьего жира в день на крысу.

Как голуби, так и белые крысы убивались через различные промежутки для разложения процесса изменений во времени. Параллельно нескольким опытам на голубях убивался контроль; у белых крыс каждый опыт имел свой контроль одного с ним пола и помета. Всего у нас было 35 опытных голубей и 20 контрольных и 25 авитаминозных крыс с соответствующим количеством контролей к ним. Гипофизы убитых животных высепаровывались вместе с мозгом из турецкого седла и фиксировались Zenker-формолом с добавкой уксусной кислоты по Миславскому, по Champy, 10% формолом, и обрабатывались по Колачеву. Затем, после уплотнения в спиртах, железы заливались обычным способом в параффин, и срезы окрашивались гематоксилином, эозином, азури-эозином, Wasserblau - эозином по Wraith'y, Heydenhain'овской модификацией способа Mallory (Azanfärbung), по Mallory, по Kuhl'ю, и

обрабатывались урановым методом на ретикулярный аппарат. Железы же, фиксированные 10% формалином, резались на замораживающем микротоме и красились суданом III с дополнительной подкраской гематейном по Ehrlich-Mann'y.

В виду недостатка места, мы не будем здесь приводить протоколов опытов, а позволим себе ограничиться только кратким резюме их. Прежде всего остановимся на голубях, у которых явления авитаминоза развиваются наиболее интенсивно и в очень короткий промежуток времени (20--30 дней).

Сущность изменений в мозговых придатках, именно, в передней доле их, при авитаминозе В у этих животных заключается в появлении протоплазме значительного числа базофильных клеток особого рода вакуол (см. таблицу, ряд I).

Вакуолы эти (фиксаж Zenker-формолом с уксусной кислотой) кажутся как бы пустыми или рыхло заполненными сетчатой массой, и лишь по краям их мы имеем в виде пунктира маленькие зернышки и глыбки. Глыбки эти местами лежат и внутри вакуол. Однако при других фиксациях (напр., Champy и Колачев) мы видим (см. таблицу, ряд III), что содержимое этих вакуол состоит из гомогенных капель коллоидного вещества, — очевидно, белкового характера, т. к. капли эти не красятся ни суданом III, ни осмиевой кислотой. Таким образом вакуолы эти, с глыбками и зернами в них, являются не чем иным, как результатом неравномерного свертывания коллоидного вещества, — очевидно, высокой дисперсности, — под влиянием фиксажа, осаждающего капельки коллоида и жель (зерна и глыбки), вследствие чего на месте ее получается вакуола с описанной зернистостью. Величина таких вакуолизированных базофилов обыкновенно немного больше рядом лежащих неизмененных базофильных элементов; ядра в них несколько крупнее, пузырькообразной формы и бедны хроматиновой субстанцией; около ядра обычно лежит более густо красящаяся зона, по положению соответствующая ретикулярному аппарату.

В начальных стадиях опыта обычно преобладает мелкая вакуолизация базофилов, — мы имеем в протоплазме их ряд мелких вакуол, затем сливающихся в более крупные и, наконец, в более поздние сроки дающих единичные крупные вакуолы, оттесняющие ядра клеток к периферии и сдавливающие их иногда настолько сильно, что они становятся пикнотичными.

Ретикулярный аппарат (см. таблицу, III ряд) в таких вакуолизированных базофилах оттесняется вместе с ядром к периферии клетки и, будучи сдавливаем вакуолой, теряет свою нежную петлистость, становясь более грубым и компактным. Иногда он превращается в гомогенную глыбку, причем в таких клетках наблюдается и пикноз ядра. Хондриомы обычно располагаются в прослойках протоплазмы в виде нитяных хондриоконт кругом вакуол.

Описанный процесс вакуолизации базофилов обычно достигает своего максимума на 20-й—25-й день, а затем число вакуолизированных клеток уменьшается почти до нормы, и на смену процессу вакуолизации мы имеем, среди нормальных по своему строению клеток, наличие ряда элементов более крупных размеров с светлой, рыхлой протоплазмой, в которой лежит рассеянной бледно-красящаяся зернистость.

Нетрудно убедиться (см. табл., ряд II), что эти клеточные элементы являются производными вакуолизированных клеток, их конечной стадией.

т. к. между ними и этими последними можно найти все переходные формы. Именно эти клетки представляют конечный этап после выделения из клеточного тела содержимого вакуол *resp.* капелек и являются переходом к покоящемуся клеточному типу. В виде отдельных единиц такие клетки попадают и в более ранние сроки.

Наконец, отметим, что параллельно с процессом вакуолизации базофилов в гипофизах голубей, но значительно менее резко, в них происходят изменения и в эозинофилах (см. табл., ряд IV). Изменения эти выражаются в появлении в протоплазме этих клеток ряда мелких и крупных вакуол, содержимое которых, однако, нам не удалось фиксировать ни одним из применявшихся нами фиксажей. Оно не красилось также суданом III и осмиевой кислотой.

Отметим еще, что в гипофизах голубей, лишенных фактора В, происходит до 25-го дня уменьшение, почти до полного исчезновения, внутридолькового коллоида, а затем, в конце заболевания, наблюдается некоторое увеличение его, хотя все же количество его остается ниже нормы.

В задней доле гипофиза содержание коллоида при авитаминозе В обычно бывает несколько понижено по сравнению с контрольными голубями.

Что касается до крыс, то у них при авитаминозе В мы почти не замечаем структурных изменений в гипофизах. Единственное, что можно отметить,—это то, что в железах опытных крыс и крысят в начальные и средние периоды заболевания встречаются несколько чаще вакуолизированные базофилы, чем у контрольных животных. Кроме того, у этих животных при авитаминозе В происходят количественные изменения в составе формирующих железу элементов, именно, увеличение числа базофилов и уменьшение—эозинофилов; впрочем последнее может быть и относительно, в виду увеличения размеров органа.

Из приведенных данных с неоспоримой ясностью вытекает, что измененные, вакуолизированные базофилы при авитаминозе В у голубей имеют такой же морфологический облик, как и „клетки кастрации“ и „клетки тиреоидэктомии“, и являются с ними идентичными. Так как они встречаются единицами и в нормальных железах, то при всех названных состояниях имеет место лишь усиление явления, происходящего и в норме. Отсюда вывод, что имеется какая-то общая причина для кастрации, тиреоидэктомии и авитаминоза, вызывающая усиленное, по сравнению с нормой, появление этих вакуолизированных базофилов в мозговом придатке; памятуя же то обстоятельство, что все микроскопические картины, все морфологические изменения органов суть не что иное, как зеркальное отражение тех или иных процессов во всем организме, выражение различных условий его существования под влиянием самых разнообразных колебаний обмена веществ, мы позволим себе искать интересующую нас *causa movens* в этом последнем.

В самом деле, при авитаминозе В мы имеем резко и сильно выраженное нарушение обмена углеводов с понижением способности организма ассимилировать их и очень высоким уровнем их в крови (Funk и Schönborn, Findlay, Ogata, Abderhalden, Collazo, Schinoda, Alpern и Collazo, Палладия и Кудрявцева). Точно также некоторое понижение ассимиляции углеводов имеется и при порционной тиреоидэктомии с непременным удалением части паращитовидных желез (Falkenberg, Hirsch, Underhill, в особенности же Erpinger, Falta и Rudinger) и при кастрации (Stolper).

Эти данные и дают нам право связать полученные нами изменения в гипофизах голубей, лишенных фактора В, с нарушениями при этом углеводного обмена в их организме и высказать предположение, что изменения эти являются выражением повышенной функции органа в зависимости от нарушений метаболизма. Некоторым подтверждением этому могут служить работы Aschner'a, Borchard'a, Lawrence'a и Hewlett'a, Franchini, Cushing'a и Miller'a, говорящие, что мозговой придаток в своей деятельности является антагонистом поджелудочной железы.

Отметим затем, что процесс вакуолизации базофилов является, очевидно, указателем на быстрое повышение функции органа, в дальнейшем выравнивающейся, вследствие чего у голубей с 25-го дня свободного кормления число вакуолизированных элементов обычно значительно уменьшается, и вместо них появляются светлые, бледно красящиеся клетки, являющиеся переходом от усиленно работающих вакуолизированных элементов к обычному клеточному типу.

Сказанное подтверждается и теми изменениями, какие мы получили в железах у крыс. Эти последние, будучи всеядными, менее зависят от углеводного обмена, чем голуби (зерноядные), почему авитаминоз В у них протекает в значительно более долгий срок и развивается менее бурно, чем у голубей. Вследствие этого в железах крыс мы и не наблюдали явлений, свидетельствующих об остром повышении функции органа, — именно, значительного увеличения процесса вакуолизации элементов передней доли, — а у них происходили главным образом лишь количественные изменения в клетках этой последней, в виде уменьшения числа эозинофилов и увеличения числа базофилов. Эти изменения мы точно также имеем право связать с нарушениями углеводного обмена, только более медленно протекающими, ибо такие же изменения были подмечены K r a u s'ом в гипофизах при сахарном диабете.

Что касается несколько более выраженных, по сравнению с нормой, некробиотических процессов в мозговых придатках при авитаминозе В, то они, не представляя ничего характерного для данного заболевания, обуславливаются усилением деятельности клеточных элементов при нарушенном питании их, вследствие резких изменений обмена веществ.

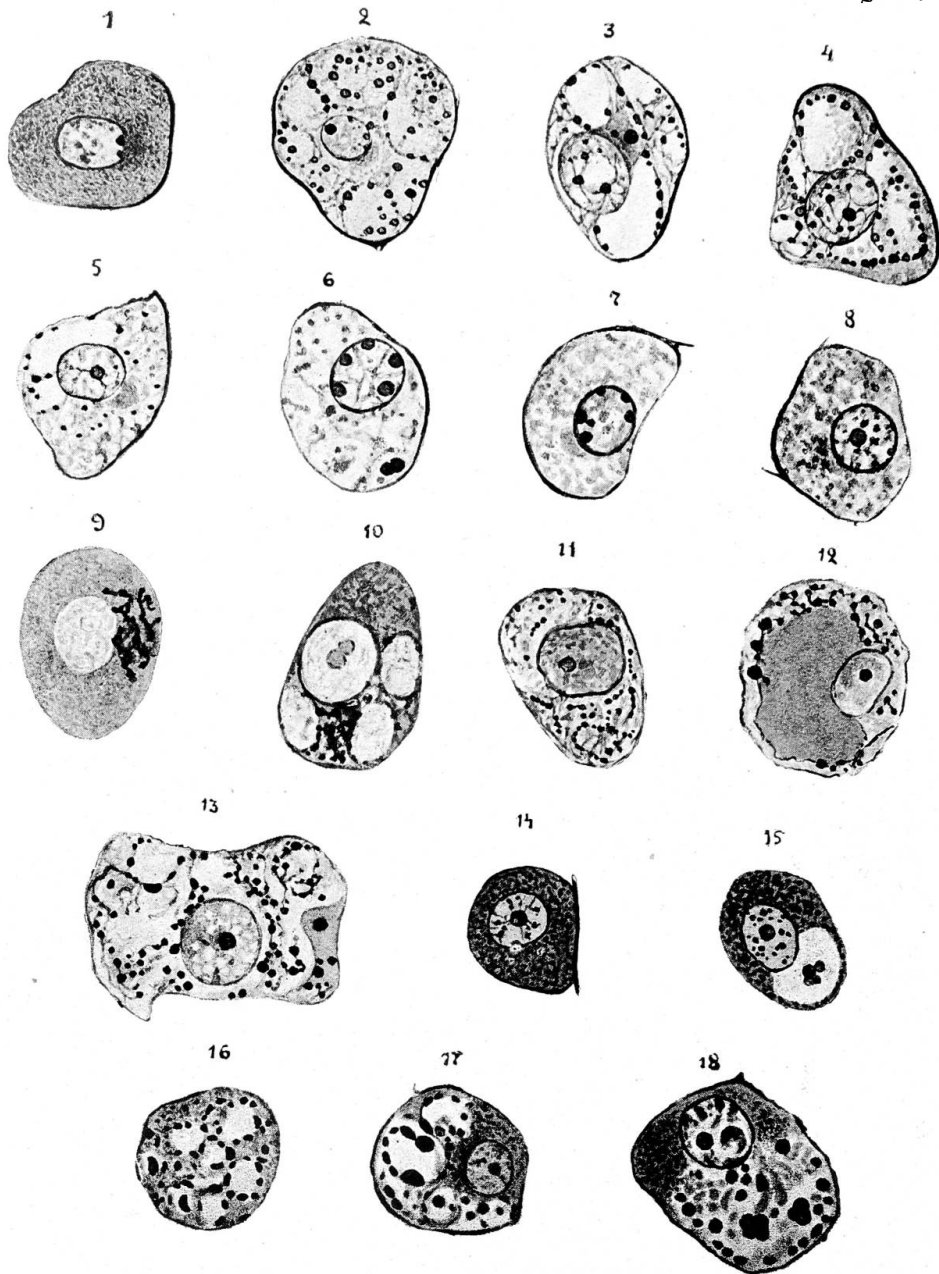
В заключение отметим, что изменения у голубей-самцов при авитаминозе В бывают выражены сильнее, чем у самок, и более значительны в весенний и летний сезоны, чем зимой. Причина этого, очевидно, лежит в некоторой разнице обмена веществ в зависимости, во-первых, от пола, а затем от сезонного диморфизма, имеющего место у птиц.

На основании всего изложенного мы можем сделать нижеследующие выводы:

1) Так наз. „клетки кастрации“ и „клетки тиреоидэктомии“ являются идентичными по своему строению с вакуолизированными базофилами, появляющимися в колоссально повышенном, по сравнению с нормальными железами, количестве в гипофизах В-авитаминозных голубей.

2) Они неправильно носят названия „клеток кастрации“ и „клеток тиреоидэктомии“, ибо эти названия указывают, что они являются морфологическим выражением непосредственной связи между мозговым придатком с одной стороны и щитовидными и половыми железами — с другой.

3) Между тем причина усиленного появления указанных клеток в гипофизе лежит, повидимому, в определенном состоянии обмена веществ,



- 1) Нормальный базофил в гипофизе голубя.
- 2, 3 и 4) Различные стадии вакуолизации базофилов при авитаминозе В у голубей.
- 5, 6, 7 и 8) Различные переходные клеточные формы от вакуолизированных базофильных клеток к нормальному клеточному типу.
- 9) Ретикулярный аппарат в нормальном базофиле.
- 10) Ретикулярный аппарат в вакуолизированном базофиле.
- 11) Хондриома нормального базофила.
- 12 и 13) Хондриомы в вакуолизированных базофилах.
- 14) Нормальный эозинофил гипофиза голубя.
- 15) Измененный эозинофил из гипофиза авитаминозного голубя.
- 16) Вакуолизированный базофил из гипофиза щенка после пилокарпинизации.
- 17) Вакуолизированный базофил из гипофиза щенка после тиреоидэктомии (т. наз. „клетка тиреоидэктомии“).
- 18) Вакуолизированный базофил из гипофиза крысы после кастрации (т. наз. „клетка кастрации“).

В частности в понижении ассимиляционной способности организма по отношению к углеводам, с высоким содержанием последних в крови.

Что касается до морфологии мозгового придатка при авитаминозе В непосредственно, то результаты наших исследований сводятся к следующему:

1) При авитаминозе В в гипофизах у голубей происходит процесс вакуолизации гесп. появления капель вещества, очевидно, белкового характера, в протоплазме базофильных клеток; максимального развития процесс этот достигает на 25-ый день заболевания.

2) С 25-го дня процесс вакуолизации обычно идет на убыль, и в железах появляются светлые клеточные формы, представляющие все переходы от вакуолизированных элементов к нормальному клеточному типу.

3) Параллельно с процессом вакуолизации базофилов в гипофизах голубей происходят и несколько слабее выраженные изменения эозинофилов, состоящие в появлении в протоплазме этих клеток ряда мелких и крупных вакуол, содержимого которых не удалось фиксировать ни одним из применявшихся нами фиксажей; это содержимое не окрашивалось ни суданом III, ни осмиевой кислотой.

4) По мере развития авитаминоза В в передней доле гипофизов голубей происходит до 25-го дня уменьшение, почти до полного исчезновения, внутريدолькового коллоида, а затем в конце заболевания мы имеем некоторое увеличение его, но все же значительно не достигающее нормы; в задней доле содержание коллоида бывает обычно понижено по сравнению с контролем.

5) Процесс вакуолизации клеточных элементов железы говорит за очевидное повышение ее функции при авитаминозе В и, повидимому, находится в связи с состоянием углеводного обмена веществ, имеющим место при названном заболевании.

6) Изменения в железах голубей-самцов бывают выражены резче, чем у самок, и происходят сильнее в весенний и летний периоды по сравнению с зимним.

7) У крыс при авитаминозе В наблюдаются в мозговых придатках увеличение в числе базофилов и, повидимому, уменьшение эозинофилов; качественных клеточных изменений в железах у них почти не бывает, т. е. явления авитаминоза В у крыс развиваются в течение значительного промежутка времени. Указанные изменения в гипофизах у крыс, как и у голубей, находятся в связи с известным состоянием метаболизма углеводов.

8) Явления некробиоза клеточных элементов в железах голубей и крыс при авитаминозе В не представляют ничего характерного для этого состояния и, будучи выражены незначительно сильнее, чем в норме, являются не чем иным, как следствием нарушенного питания железистых клеток, ктому же находящихся в условиях повышенной деятельности, вследствие деструкции обмена веществ.

Л И Т Е Р А Т У Р А.

- 1) Abderhalden. Pflüger's Arch. 187, 1921; 195, 1922.—
2) Addison. Journ. of neurol., vol. 28, № 2, 1917.—3) Alpern u. Collazo. Zeit. f. d. exp. Med., Bd. 35, H. $\frac{4}{6}$, 1923.—4) Aschner.

- Handb. d. inn. Sekretion, Bd. 2, 1927.—5) Berg. Die Vitamine. Leipzig-1927.—6) Biedl. Innere Sekretion. Berlin. 1916.—7) Bierry, Portier et Randoïn. Cpt. rend. d. Sol. d. biol., 85, 845, 1920; Chem. Centr., 91, 3, 1920.—8) Borchard. Deut. m. Woch., № 20, 1925.—9) Col-lazo. Bioch. Zeit., 134, 1922; 136, 1923.—10) Cushing. Цит. по Ви-ноградову, Acta medica, 1926, и по Aschner'y.—11) Driel. Ne-derl. Tijd. v. gen., 64, 1350, 1920.—12) Eppinger, Falta und Ru-dinger. Zeit. f. klin. Med., 67, 1909; Verh. d. 25 Congr. f. inn. Med., 1908.—13) Falkenberg. Verh. d. 10 Cong. f. inn. Med. 1891.—14) Fin-dlay. Цит. по Funk'y.—15) Franchini. Berl. kl. Woch., 1910, № 14—16.—16) Funk. Die Vitamine. 1922.—17) Funk u. Douglas. Journ. of phys., 47, 475, 1914.—18) Funk u. Schonbörm. Ibid., 48, 328, 1914.—19) Hirsch. Zeit. f. exp. Path. 1906, 1908.—20) Izumi. Цит. по Ber. u. d. ges. Phys., Bd. 16, 1922.—21) Kihn. Avitaminosen u. verwandte Krankheitszustände, 1927.—22) Katsunuma. Цит. по Schimazono, Kihn's Avit., 1927.—23) Kraus. Virch. Arch. 1923.—24) Lawrence a. Hewlett. Brit. med. journ., № 3361, 1925.—25) Marrossinie Luciani. Arch. ital. d. biol., t. 56, 1911.—26) Mc. Carrison. Indian journ. of med. res. 1919.—27) Miller. Цит. по Виноградову.—28) Nagayo. Цит. по Schimazono.—29) Nukarija. Klin. Woch., 1925, № 27.—30) Абросов. Рус. Арх. Анатом., 1918.—31) Ogata. Цит. по Shi-noda.—32) Ogata, Kawakita, Oka u. Kagoshima. Mitt., d. med. Fakult. d. Univ. Tokyo, 27, H. 3, 1921.—33) Палладин и Кудряв-цева. Bioch. Zeit., 154, H. 1/2, 1924.—34) Plaut. Zeit. f. d. exper. Med., 32, H. 1/4, 1923.—35) Portier. Цит. по Berg'y.—36) Поро-вич. Arch. de phys., 1888.—37) Затворницкая. Zeit. f. mikr. Anat., Bd. VI, 1926; Bd. VIII, 1927.—38) Schinoda. Pilüger's Arch., 203, H. 1/4, 1924.—39) Schönberg u. Sakaguchi. Frankf. Zeit. f. Pa-thol., Bd. 20, H. 3, 1917.—40) Stieda. Ziegler's Beit., Bd. 7, 1890.—41) Stepp u. György. Avitaminose u. verwandte Krankheitszustände. 1927.—42) Stolper. Zentr. f. d. ges. Physiol., 1911, № 21.—43) Tra-utmann. Frankf. Zeit. f. Path., 18, 1916; Arch. f. wiss. u. prakt. Tierh., Bd. 44, 1918.—44) Часовников. К морфологии мозгового придатка. Томск. 1915.—45) Underhill. Journ. of biol., 1911—12.—46) Zacherl. Цит. по Biedl'ю.