

В.П. Пішак

**КЛІНІЧНА АНАТОМІЯ
ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА**

Видання друге, перероблене, доповнене
і перекладене українською мовою

Тернопіль
"Укрмедкнига"
2000

УДК 611.814.53

Рецензент: доктор біологічних наук, професор
В.Ф. Мислицький

Пішак В.П.

Клінічна анатомія шишкоподібного тіла: 2-е вид., переробл., доп.
і перекл. укр. мовою. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 160 с.,
7 табл., 43 рис., 216 бібліогр.
ISBN 966-7364-60-7

У книзі викладено аналіз літературних відомостей і результатів власних досліджень функціонування шишкоподібного тіла в нормі і при патології. Висвітлено зміни ендокринної функції органа. Особлива увага приділена онкопатології пінеальної ділянки і оперативній тактиці.

УДК 611.814.53

Передмова до другого видання

Прошло більше п'яти років з часу першого видання "Клінічної анатомії шишкоподібного тіла (епіфіза)". За цей час отримано виняткової ваги відомості щодо місця і ролі шишкоподібного тіла в системі нейроендокринної регуляції і хронобіологічної організації. Не тільки доведено синтез в органі гормону мелатоніну, а й широко впроваджено його в клініку для лікування депресивних станів і явищ десинхронозу, нормалізації функції репродуктивних органів. У США регулярно виходить часопис "J. Pineal Res.". Автор узагальнив результати власних досліджень, відомості вітчизняних і зарубіжних авторів щодо функції шишкоподібного тіла, і в світ вийшли книги "Шишкоподібне тіло. Біохімія" (1996 р.), "Шишкоподібне тіло. Морфологія" (1997 р.), "Шишкоподібне тіло і хроноритми імунної системи" (1997 р.).

Проте клінічні аспекти проблеми пінеалогії залишаються не до кінця розкритими. Двадцятип'ятирічний досвід вивчення функції шишкоподібного тіла в лабораторії кафедри медичної біології і генетики Буковинської державної медичної академії дозволяє, озирнувшись на здобуте, розглянути перспективи подальшого дослідження шишкоподібного тіла в клініці. Ця книга не була б завершеною без всебічної підтримки моїх учнів, колег: доцентів Т.Є. Дякової, Н.В. Черновської, І.І. Заморського, доктора медичних наук, доцента Т.М. Бойчука, кандидата медичних наук, старшого викладача О.І. Захарчука, кандидатів наук М.І. Волошеневич, М.П. Горобець, С.О. Приймак, за що висловлюю їм щиро подяку.

В.П. Пішак, 2000

Передмова

У біології тривалий час вважали, що шишкоподібне тіло втратило свої функції і залишилося рудиментом, починаючи з ранніх етапів еволюції хребетних. У медицині орган вважався функціонально неактивним в нейроендокринній регуляції.

В останнє десятиріччя, після відкриття в шишкоподібному тілі мелатоніну і деяких інших біологічно активних речовин, розпочалося інтенсивне вивчення структурної і функціональної організації цієї залози внутрішньої секреції. На сьогодні шишкоподібне тіло розглядається як внутрішній осцилятор, який входить до складу системи внутрішнього "біологічного годинника".

Розпочатий етап різнопланового дослідження часової організації тварин і людини відкрив нові біологічні і клінічні аспекти шишкоподібного тіла. Ця нейроендокринна структура відіграє виняткову роль в регуляції розмноження, впливаючи на статеве дозрівання хребетних тварин.

Літературні відомості направлені на розкриття різних сторін діяльності шишкоподібного тіла у людини. Ця книга віддзеркалює клінічні аспекти патології шишкоподібного тіла, методи дослідження функції органа і лікування виявлених змін.

У першому розділі подається загальна характеристика шишкоподібного тіла. В інших наводиться аналіз патології органа. Тому цю книгу слід розглядати не як підручник, а скоріше як книгу для опрацювання клінічних аспектів шишкоподібного тіла. Для виконання такого спрямування довелося опустити значну частину описового матеріалу як основи загальнобіологічних проблем нейроендокринної патології.

Сподіваюся, що книга буде корисною для читачів, які спеціально цікавляться питаннями нейроендокринних зв'язків, для нейрохірургів і ендокринологів.

В.П. Пішак, лютий, 1992

ПОРІВНЯЛЬНА АНАТОМІЯ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА У ХРЕБЕТНИХ

Шишкоподібне тіло властиве майже всім хребетним тваринам. Проте функціональна організація у нижчих і вищих хребетних істотно відрізняється.

У представників класів Круглороті, Риби, Земноводні і Плазуни шишкоподібне тіло входить до складу епіфізарної системи разом з парапінеальним або фронтальним органом. Між ними існують тісні нервові зв'язки.

У круглоротих — це спеціалізоване світлочутливе утворення. У риб шишкоподібне тіло має тісні анатомічні зв'язки із субкомісуральним органом і разом з габенулярними ядрами утворює нейроендокринний епіталамо-епіфізарний комплекс. Шишкоподібне тіло риб трубчастої будови різних розмірів вперше поділяється на частки. Воно багате нервовими елементами і, крім центральної іннервації, отримує волокна симпатичної нервової системи як периферична залоза внутрішньої секреції.

У земноводних формується пінеальна система. Проте в межах класу існують певні відмінності в будові. Так, у хвостатих амфібій шишкоподібне тіло нагадує епіфіз круглоротих, містить фоторецепторні клітини. У безхвостих земноводних орган зазнає більшого диференціювання, відокремлюється від паріетального ока. Містить відкриту порожнину, яка з'єднана з III шлуночком мозку.

У плазунів шишкоподібне тіло поділене на часточки, вкриті ніжною капсулою, містить фоторецепторні клітини і має тісні контакти з тім'яним оком. Порожнина органа відділена від порожнини III шлуночка.

У птахів шишкоподібне тіло різної форми. За будовою займає проміжне положення між сенсорним типом, властивим земноводним, і залозистим, специфічним для ссавців.

Проте особливості ультраструктури вказують, що шишкоподібне тіло птахів — це високоактивний нейроендокринний орган, якому властиві гормоноутворюючі і окисно-відновні процеси. Відбулася трансформація шишкоподібно-го тіла з органа фоторецепції в ендокринний орган.

У ссавців шишкоподібне тіло розміщується в каудальній частині III шлуночка, в борозенці між передніми горбиками пластинки чотиригорбикових тіл. За кольором орган дещо темніший від інших відділів головного мозку. Поверхня його гладенька або борозенчаста. Залежно від глибини і кількості борозенок шишкоподібне тіло набуває часточкової, горбкуватої або зернистої форми.

У ссавців воно менших розмірів, ніж у представників попередніх класів, і коливається у широких межах. Середні розміри епіфіза у комахоїдних (їжак) — $(1,2 \times 1,0 \times 0,6)$ мм; у рукокрилих (летюча миша) — $(0,55 \times 0,68 \times 0,32)$ мм; у гризунів (миша, морська свинка, щур) — від $(1,0 \times 0,5 \times 0,5)$ до $(10,0 \times 3,0 \times 2,0)$ мм; у хижаків (кішка, собака, лисиця, тигр) — від $(2,5 \times 1,7 \times 1,5)$ мм до $(4,0 \times 2,0 \times 1,5)$ мм; у копитних (свиня, корова, антилопа, лама, косуля, кінь) — від $(7,0 \times 3,0 \times 3,0)$ до $(15,0 \times 4,0 \times 5,0)$ мм; у ластоногих (морж) — $(43,0 \times 23,8 \times 18,7)$ мм; у мавп (зелена мавпа, макака-резус, шимпанзе) коливається від $(2,5 \times 1,5 \times 3,0)$ до $(9,0 \times 3,0 \times 3,0)$ мм; у людини — $(8,0 \times 6,0 \times 4,0)$ мм (Ю.М. Селин, 1977).

Шишкоподібне тіло відрізняється за формою. Так, у комахоїдних і рукокрилих має півмісяцеву, у копитних і хижаків — конічну або циліндричну, у мавп і людини — овальну або кулясту форму.

Маса органа змінюється у процесі циркадіанних і сезонних ритмів, проте є значні і видові відмінності. У тварин, які мешкають у високих широтах, зокрема, в арктичних районах, шишкоподібне тіло великої маси. Навпаки, у мешканців тропічних, екваторіальних поясів маса органа невелика. Крім цього, невеликих розмірів залоза властива тваринам з нічним способом життя, великих — з денним.

Маса шишкоподібного тіла має і видову залежність: у вівці — 40-100 мг, у корів — 70-150 мг, у свиней — 100 мг. Інтенсивно орган росте у внутрішньоутробному періоді. Починаючи з новонародженості, як і впродовж підліткового віку, збільшення маси, як і розмірів, сповільнюється. Найбільшої маси орган досягає в юнацькому віці, у дорослих цей показник стабілізується.

Цьому органу властиве і різне топографо-анатомічне положення. У гризунів і ластоногих довге стебло шишкоподіб-

ного тіла бере початок від задньої мозкової злуки, направляєтьс я каудально і ввєрх, і закінчуєтьс я булавоподібним стовщенням біля злиття синусів твердої мозкової оболонки. Епіфіз моржа знаходиться в спеціальній заглибині на дорзальній поверхні мозочка і має форму чотиригранної піраміди.

Зовнішня поверхня оточена м'якою мозковою і павутинною оболонками і нижньою капсулою, від якої в товщу органа проникають неправильної форми сполучнотканинні трабекули (балки) і неповні перетинки. Вони поділяють орган на часточки.

Шишкоподібне тіло ссавців складаєтьс я з проксимальної (глибокої) частини, яка прилягає до III шлуночка, ніжки і дистальної (поверхневої) частини.

Глибока частина становить 6-10 % загального об'єму паренхіми шишкоподібного тіла. Пінеалоцити цієї ділянки менших розмірів, ніж клітини поверхневої частини. Їх цитоплазма характеризуєтьс я більшим відносним об'ємом апарату Гольджі. Ці ритми не синфазні аналогічним коливанням в пінеалоцитах поверхневого шишкоподібного тіла. Вказані особливості — свідчення роздільних субпуляційних клітин.

Шишкоподібне тіло ссавців є нейроендокринною залозою, яка зберегла загальні риси центральної нервової системи і в процесі філогенезу набула властивостей ендокринного органа. Гісто- і ультраструктура пінеалоцитів, їх функціональні властивості вказують, що в них поєднуютьс я принципи будови нейронів і ендокринних клітин.

ШИШКОПОДІБНЕ ТІЛО У ЛЮДИНИ

Шишкоподібне тіло у людини (син.: епіфіз, шишкоподібна або пінеальна залоза, придаток мозку, пінеальний орган — *glandula pineale*, *epiphysis cerebri*, *corpus pineale* від лат. *pineus* — основний) — непарний орган верхньої частини мозку, який розвиваєтьс я з каудального кінця поверхні проміжного мозку.

Розміщаєтьс я шишкоподібне тіло у серединній площині глибоко під півкулями великого мозку, в каудальній частині

III шлуночка над стовщенням мозолястого тіла, між задніми відділами зорових пагорбів у борозенці, утвореній верхніми горбиками чотиригорбикових тіл, не прикриваючи їх, а заповнюючи більшою своєю частиною поздовжню борозенку між ними (рис. 1). З мозком шишкоподібне тіло з'єднується порожнистою ніжкою, яка спрямована від його основи до шляхів, розділених між собою епіфізарною кишенею III шлуночка. Від стовщення мозолястого тіла шишкоподібне тіло відокремлене судинною покривкою III шлуночка, нижній шар якої охоплює орган.

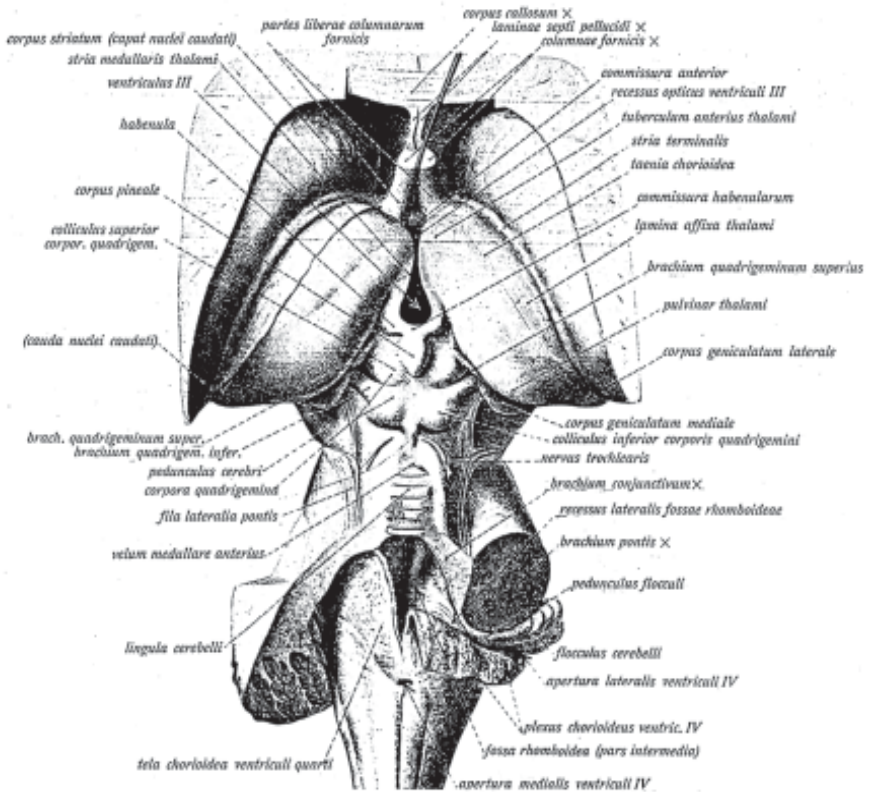


Рис. 1. Топографія шишкоподібного тіла у людини (за J. Sobotta, 1928).

Шишкоподібне тіло вкрите дуплікатурою м'якої мозкової оболонки, поверхня дещо шорстка. Орган має різну

форму: переважно трикутно-овальну або округлу, зрідка видовжену, полігональну, сплющену в горизонтальній площині. Розрізняють дві частки: передню і задню. Передня частка опукла, на ній містяться борозенки, задня — більш гладенька, приплюснута. Рельєф поверхні шишкоподібного тіла дозволяє визначити обриси часток, він віддзеркалює мікроскопічну будову і свідчить про часточковість, горбкуватість або зернистість її будови. Консистенція органа дещо ущільнена.

За кольором шишкоподібне тіло нагадує речовину мозку, але більш темне. Сірувато-рожевий колір може зазнавати змін залежно від ступеня васкуляризації.

Маса і розміри органа залежать від віку і менше від статі (табл. 1).

Таблиця 1

Вікові зміни маси і розмірів шишкоподібного тіла людини
(за А.Х. Осиповым, 1967)

Вікові періоди	Кількість досліджених залоз	Маса (мг)	Довжина (см)	Ширина (см)	Товщина (см)
Новонароджені	5	8	0,30	0,30	0,30
Грудний вік	14	32	0,50	0,45	0,35
Раннє дитинство	5	65	0,60	0,50	0,30
1-ше дитинство	4	80	0,80	0,60	0,35
2-ге дитинство	4	95	0,80	0,55	0,35
Підлітковий вік	5	90	0,90	0,60	0,40
Юнацький вік	5	87	0,80	0,65	0,40
Зрілий вік	25	112	0,85	0,65	0,40
Похилий вік	8	110	0,80	0,50	0,35
Старечий вік	8	118	0,85	0,55	0,35

Доведено, що з віком збільшуються розміри шишкоподібного тіла: довжина органа переважає за швидкістю росту ширину і товщину, що викликає зміну його форми: з округлої у новонароджених він перетворюється в овальну в наступні вікові періоди.

У чоловіків маса органа складає в середньому 120 мг, у жінок — 110 мг. Зміна маси викликана зростанням кількості стромы і паренхіми, відкладанням мозкового піску й утворенням кіст.

Основа шишкоподібного тіла з боків з'єднана із зоровими пагорбами повідцями (*habenulae*), які продовжуються в мозкові смужки зорового горба, — *striae medullaris thalami optici*. На кінці повідець містить розширену ділянку — трикутник повідця, в товщі якого знаходиться його ядро (*nucleus habenulae*). Правий і лівий повідці з'єднуються між собою злукою повідців (*commissura habenulae*). Спереду від злуки, з боку задньо-верхньої частини порожнини III шлуночка знаходиться заглибина (*recessus pinealis*), яка є залишком порожнини шишкоподібного тіла, що функціонує в ембріональному періоді.

Невелика заглибина над шишкоподібним тілом (*recessus suprapinealis*) — не що інше, як сліпе впинання, стінка якого утворена зверху судинним сплетенням і знизу верхньою поверхнею залози. Сполучнотканинна капсула, яка вкриває орган, проникає в глибину паренхіми, розділяючи її на частки.

РОЗВИТОК ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Пренатальний онтогенез

Шишкоподібне тіло розвивається як виріст поверхні III шлуночка і є дериватом медулярного епітелію. Виникає на 6-7 тижні ембріогенезу у вигляді шару епендимальних клітин. Це випинання у каудальному напрямку каудального конуса покрівлі проміжного мозку утворене тонким шаром епендими і разом із середнім мозком та відповідними суди-

нами утворює покрівлю III шлуночка. Шишкоподібне тіло утворюється позаду від місця формування судинного сплетення III шлуночка.

У задній частині проміжного мозку, між злуками повідців — *commissura habenulorum* і хвостової злуки — *commissura caudalis* виникає малий пальцеподібний виступ. Це і є закладка шишкоподібного тіла (рис. 2). Спереду від виступу розміщується клітинна маса спонгіобластів, яка отримала назву переднього зачатка шишкоподібного тіла.

На 13-му тижні внутрішньоутробного розвитку можна ідентифікувати повідці шишкоподібного тіла і комісуру, яка їх зв'язує. В подальшому краї епіфізарного випинання зростаються, формується замкнена порожнина — пінеальний шлуночок — *recessus pinealis* (О.В. Волкова, М.И. Пекарський, 1976). З часом стінки утвореного дивертикула поступово стовщуються, а просвіт облітерується, що призводить до облітерації порожнини. Після народження просвіт зберігається тільки біля основи шишкоподібного тіла; це епіфізарна заглибина III шлуночка.

Наприкінці 3-го міс. внутрішньоутробного розвитку шишкоподібне тіло нагадує залозистий орган з трубчастим розміщенням клітин. Мезенхімальні клітини, проникаючи між трубочками, утворюють сполучнотканинні перетинки, з'являються невеличкі лімфоцитоподібні клітини.

Передня частка шишкоподібного тіла формується внаслідок виселення і проліферації клітин епендимної вистилки передньої стінки епіфізарного гирла.

Задня частка утворюється із задньої стінки гирла шляхом міграції епендимальних клітин, містить секреторні гранули (N. Prosen, 1940).

Передня частка формується раніше від задньої і поступово вони зливаються. Внаслідок стовщення задньої частки порожнина шишкоподібного тіла зникає повністю або на її місці залишаються трубочки і розетки. У цей період на зачаток шишкоподібного тіла переходить зачаток субкомісурального органа. Утворені клітини, як і клітини епендими, мають вигляд залозистих (Olsson, 1961). На 3-му міс. розвитку з'являються ознаки секреції (Е.Е. Маловичко, 1948).

Внаслідок різнонаправлених переміщень і взаємопроникнення спонгіобластів астроглії, олігодендроглії, епендими субкомісурального органа формується своєрідна пінеальна тканина, в яку поступово з судинами проникає і макроглія.

На початку другої половини внутрішньоутробного розвитку повністю завершується формування шишкоподібного тіла. Об'єм цитоплазми пінеалоцитів зростає, одночасно настає "розрідження" ядер, вони набувають пухкого вигляду. На цій стадії спостерігається значний поліморфізм ядер.

На 6-му міс. розвитку просвіт каналців повністю зникає і в органі з'являються великі світлі паренхіматозні клітини, оточені тяжами маленьких, інтенсивно забарвлених клітин, що зумовлює характерний мозаїчний вигляд, який зберігається до періоду раннього дитинства.

Таким чином, за походженням шишкоподібне тіло — змішане макрогліальне утворення. Орган містить клітини двох типів: дивертикул складається з нейроектодермальних клітин, а м'яка мозкова оболонка, яка його вкриває, — з клітин мезенхіми. У формуванні шишкоподібного тіла беруть участь клітини обох типів. Клітини нейроектодерми, в свою чергу, дають початок клітинам двох типів: паренхіматозним секреторним клітинам (пінеалоцитам) і нейрогліальним клітинам. Клітини мезенхіми диференціюються у фіброласти та інші елементи сполучної тканини шишкоподібного тіла: капсулу, трабекули і неповні перетинки, які зумовлюють поділ органа на частки.

На початку другої половини вагітності шишкоподібне тіло проходить стадію "бурого пігменту", коли навколо скупчень пігменту розміщуються у вигляді розеток пінеалоцити, що надає органу вигляд залозистої структури. Ця фетальна стадія розвитку нагадує філогенетичну близькість шишкоподібного тіла й оптичної системи.

Деякі дослідники вказують на відставання у темпах морфофункціонального диференціювання органа у плодів жіночої статі.

З 6-го міс. внутрішньоутробного періоду шишкоподібне тіло росте швидкими темпами внаслідок розмноження глії, яка з цього терміну стає переважаючим клітинним елементом.

Фетальний епіфіз є функціонуючим органом, причому перші ознаки функціонування з'являються з 3-го міс. пренатального онтогенезу.

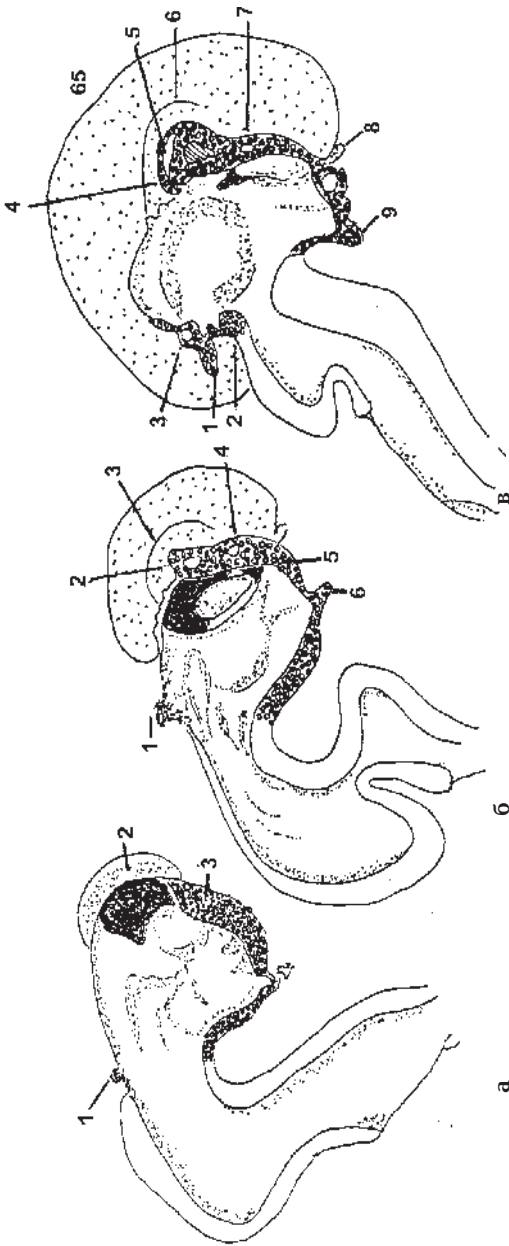


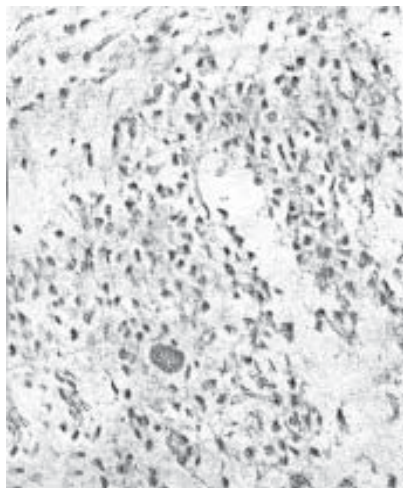
Рис. 2. Розвиток шишкоподібного тіла в пренатальному онтогенезі:
 а — зародок довжиною 9 мм: 1-pineal evagination, 2-cerebrae hemisfera, 3-lamina terminalis; б — зародок 25 мм:
 1-corpus pineale, 2-hippocampal commissurae, 3-hippocampal fissura, 4-commissurae anterior, 5-chiasma opticum,
 6-hipophysis; в — зародок 65 мм: 1-corpus pineale, 2-commissurae posterior, 3-habenular commissur, 4-hippo-
 campal commissurae, 5-corpus callosum, 6-hippocampal fissurae, 7-commissurae anterior, 8-bulbus olfactorius, 9-
 chiasma opticum

Постнатальний онтогенез

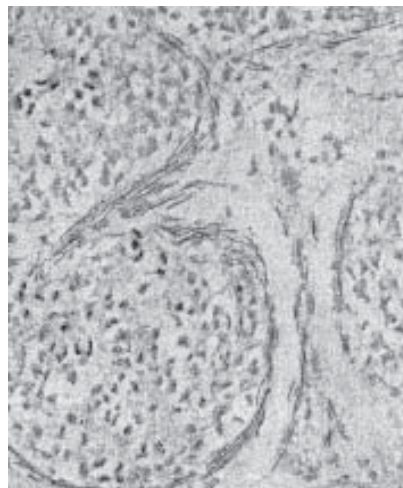
Шишкоподібне тіло новонароджених набуває округлої, дещо сплющеної форми, без ніжки, містить дрібні ембріональні недиференційовані клітини, які зникають на 8-му міс. життя, і великі клітини з везикулярними ядрами. Сполучна тканина відсутня. У цей період немає впорядкованості в розподіленні клітин (рис. 3). Ніжні сітчасті прошарки строми оточені тяжами різноманітної форми, пінеальними клітинами. Вкривна оболонка місцями занурюється в шишкоподібне тіло короткими, але товстими септами. Орган дуже добре васкуляризований. Клітини в окремих ділянках розташовуються більш щільно. Вважають (О.В. Волкова, М.И. Пекарский, 1976), що це мало диференційовані клітини. Їм властива різноманітна структура і форма ядер: темні і світлі (В.И. Пузик, 1951; Я. Лашане, 1959), перехідні форми і пікнотичні ядра. Темні і світлі клітини — характерна риса шишкоподібного тіла новонародженого. Вони багаті вакуолізованою цитоплазмою, ядра — світлого кольору, оболонка їх містить базофільні зернятка. Проте в період новонародженості переважають фігури мітозів, в цитоплазмі темних пінеалоцитів мало органоїдів. З часом клітини перетворюються в світлі пінеалоцити (В.И. Пузик, 1951), інші (Marburg, 1908) вважають такі зміни наслідком функціонального стану. Не виключена можливість самостійного виникнення світлих пінеалоцитів. А.М. Хелімський (1969) дійшов висновку, що світлі і темні пінеалоцити — похідні різних форм спонгіобластів, причому світлі клітини ближчі до астроглії, а темні — до олігодендроглії. Орган збільшується за розміром внаслідок зростання об'єму і кількості пінеалоцитів.

Після народження маленькі темні клітини поступово зникають, а паренхіматозні утворюють цитоплазматичні відростки, які досягають сполучнотканинних перетинків і кровоносних судин. Порожнина епіфізарного шлуночка вистелена кубічним або призматичним епітелієм, іноді може залишатися відкритою. На першому році життя розпочинається диференціювання паренхіми, виникають істотні зміни клітинного складу та загальної організації, поступово зникають тяжі темних клітин, втрачається часточкова будова шишкоподібного тіла (Л.И. Салийчук, 1953) і орган нагадує одну єдину частку.

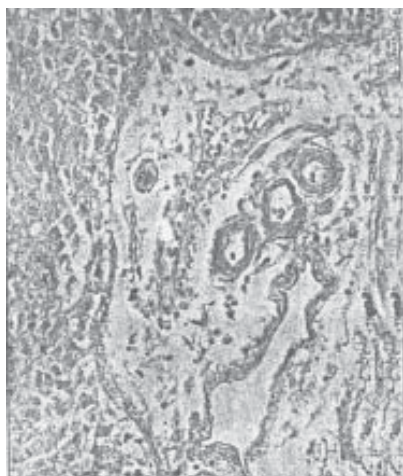
Це, так званий, гомогенний, або целюлярний, тип будови і свідчення завершення внутрішньоутробних перетворень та рекомбінації тканинних елементів (Ф.Е. Агейченко, 1935).



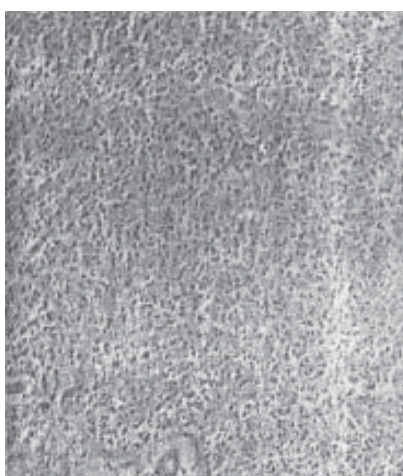
а



б



в



г

Рис. 3. Вікова гістологія шишкоподібного тіла (за Волкової О.В., Пекарським М.И., 1976):

а — новонародженого. Збільш.×80;

в — дитини 9 років. Збільш.×140;

б — дитини 2 років. Збільш.×80;

г — підлітка 15 років. Збільш.×140.

Наприкінці 1-го року життя в органі переважають світлі пінеалоцити, добре помітні гліальні прошарки з нижніми ретикулярними волокнами. Зазнає змін цитохімічна організація пінеалоцитів: клітини рівномірно розміщуються в органі, збільшується об'єм цитоплазми, зростає кількість мітохондрій, переважають великі овальні мітохондрії, зникають фігури мітозів. Шишкоподібне тіло набуває більших розмірів за рахунок збільшення розмірів пінеалоцитів, ядра їх стають неправильними, ядерна оболонка характеризується великою складчастістю. Галузисті клітинні вирости замінюють короткі і локалізуються в міжчасточкових ділянках, поблизу судин.

На 2-му році строма органа стає більш розвинутою, широкі прошарки поділяють шишкоподібне тіло на частки (рис. 3 б). Навколо судин і в товщі паренхіми з'являються сплетіння волокон з булавоподібними стовщеннями на кінцях. Поступово ніжна строма перетворюється у волокнисту тканину, бідну на клітини. Загальна кількість пінеалоцитів зменшується, хоча об'єм органа зберігається. У паренхімі ядра пінеалоцитів розміщуються не так щільно, зростає об'єм цитоплазми і кількість прошарків строми.

У трирічному віці в органі з'являється глія.

У дітей 5-7 років завершується диференціювання клітин шишкоподібного тіла (рис. 4). Порожнина органа, якщо вона залишилася незакритою, має вигляд кісти, вистеленої кубічної форми клітинами, поступово сплющується. У цей період збільшується кількість волокон нейроглії, швидко розростається сполучна тканина, утворюючи в паренхімі перетинки, які розділяють орган на часточки. Часточки складаються з пінеалоцитів і гліальних клітин, частково розмежовані одні від одних неправильної форми сполучнотканинними балками і неповними міжчасточковими перетинками. Вони відходять у товщу органа від капсули і містять судини. Процес досягає максимального розвитку у дітей 14 років. У період фізіологічної активності (10-14 років) виникають вогнища гліозу і кісти.

Проте вже з семирічного віку в шишкоподібному тілі розпочинаються інволютивні зміни: більша частина клі-

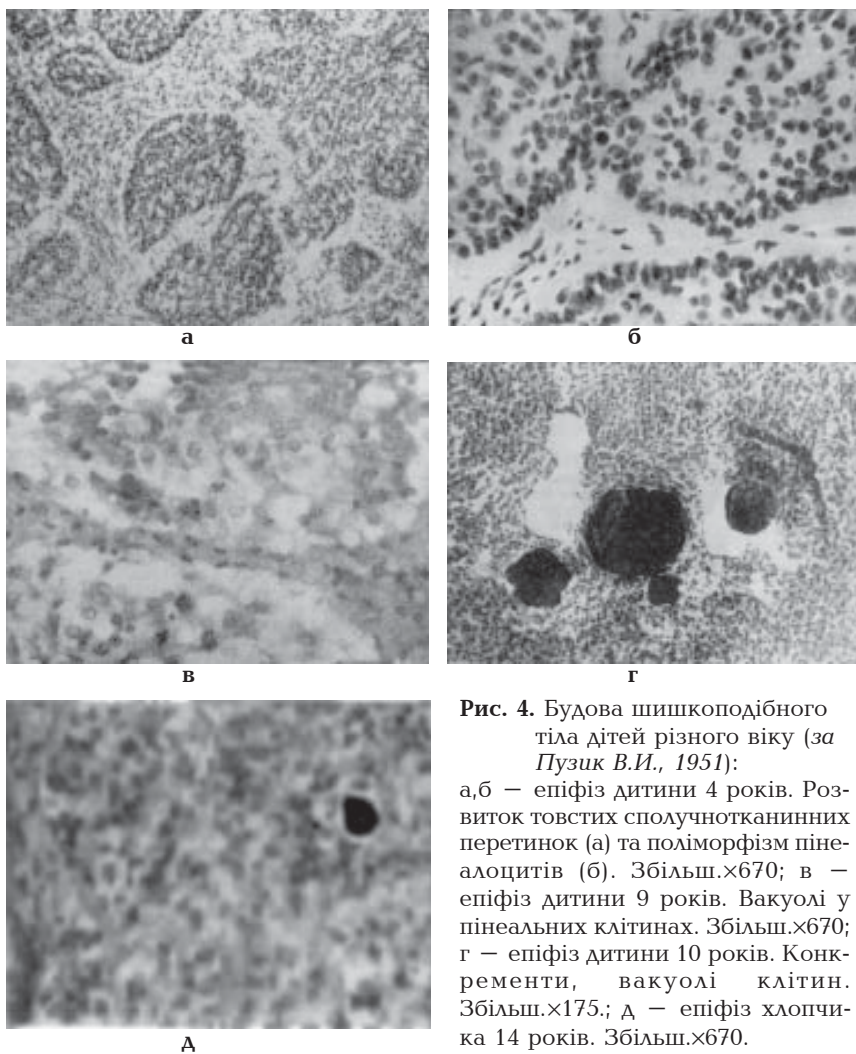


Рис. 4. Будова шишкоподібного тіла дітей різного віку (за Пузик В.И., 1951):

а, б — епіфіз дитини 4 років. Розвиток товстих сполучнотканинних перетинок (а) та поліморфізм пінеалоцитів (б). Збільш.×670; в — епіфіз дитини 9 років. Вакуолі у пінеальних клітинах. Збільш.×670; г — епіфіз дитини 10 років. Конкременти, вакуолі клітин. Збільш.×175.; д — епіфіз хлопчика 14 років. Збільш.×670.

тин паренхіми зникає, зростає кількість прошарків строми, орган збіднюється судинами, з'являються ознаки заупнення (різної величини мозкові піщинки — *acervulus cerebri*). Ці утворення, складаючись з солей кальцію і магнію на органічній основі, набувають округлої форми вна-

слідок агрегації концентричних шарів (*corpora arenacea*). З віком анастомози артеріальної сітки порожніють, залишаються лише слабо розгалужені поздовжнього типу артерії.

У підлітків 14 років цитоплазма пінеалоцитів набуває дрібнокоміркового характеру, спостерігаються угруповання недиференційованих клітин з темними щільними ядрами.

У віці 20-30 років настає інволюція органа і розміри ядер пінеалоцитів зменшуються, гальмуються процеси секреції, зазнає змін вакуолізація цитоплазми і розвиток гранул (рис. 5). Проте функція шишкоподібного тіла не припиняється.

У старечому віці (рис. 6) відбувається склероз органа і залежно від раси неоднозначно зростає кількість вапнякових конкрементів клітин, паренхіма зберігається. Функція органа і на цьому етапі онтогенезу повністю не втрачається.

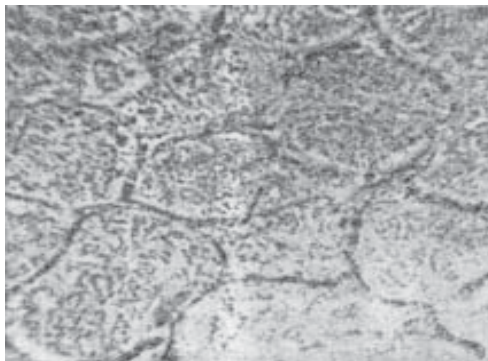
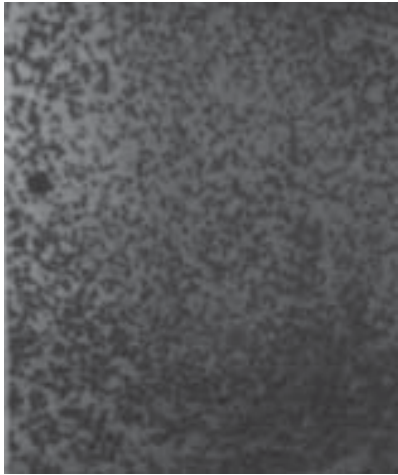
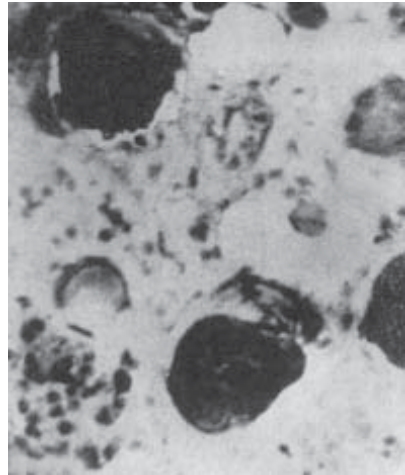


Рис. 5. Альвеолярна будова шишкоподібного тіла дорослої людини (за Хелимским А.М., 1969).
Судини оточені частками паренхіми. Збільш.×70.



а



б

Рис. 6. Будова шишкоподібного тіла в осіб похилого віку:
 а – шишкоподібне тіло 72-річного чоловіка (за Пузик В.И., 1957).
 Строма органа тонка, ніжна. Клітини паренхіми соковиті, з великими овальними ядрами і мілковакуолізованою цитоплазмою. Конкременти звапнення відсутні. Збільш.×179; б – шишкоподібне тіло 69-річної жінки (за Хмельницьким О.К., Струпиной А.С., 1989). Мозкові піщинки різних тинкторіальних властивостей із пошарованою будовою. Збільш.×112.

Таблиця 2

Расові відмінності ознак звапнення шишкоподібного тіла у північноамериканського населення, %
 (за Adenoye, Felson, 1974)

Вік	Негри	Білі
10-19	4,2	0
20-39	12,4	11,9
40 і старші	20,3	44,4

КРОВОПОСТАЧАННЯ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Артеріальна система

Кровообіг шишкоподібного тіла здійснюється гілками передньої, середньої і задньої мозкових артерій, які розпочинаються з системи хребетних та внутрішніх сонних артерій. Головним джерелом цієї системи виступають: задня мозкова, внутрішня ворсинчаста і верхня чотиригорбикова артерії. Крім цього, виділяють додаткові джерела: задню з'єднувальну, верхню мозкову, зорово-колінчасту артерії і артерію мозолястого тіла (рис. 7). Артеріальній сітці шишкоподібного тіла властива значна кількість зовнішньоорганних анастомозів, які утворюють густу артеріальну сітку. Задня мозкова артерія біля шишкоподібного тіла розпадається на 4-12 дрібних, витягнутих у довжину артерій діаметром 0,3-0,4 мм. Вони густо анастомозують поза органом, утворюючи значні скупчення в капсулі. Паренхіма органа має густу капілярну сітку. Дрібні артерії й артеріоли вздовж сполучнотканинних трабекул проникають у тканини шишкоподібного тіла, деревоподібно галузяться на капіляри. З'єднуючись між собою, останні утворюють тривимірну капілярну сітку. У дорослої людини артерії шишкоподібного тіла набувають форми витягнутих у довжину магістралей (Н.Б. Лихачев, 1957).

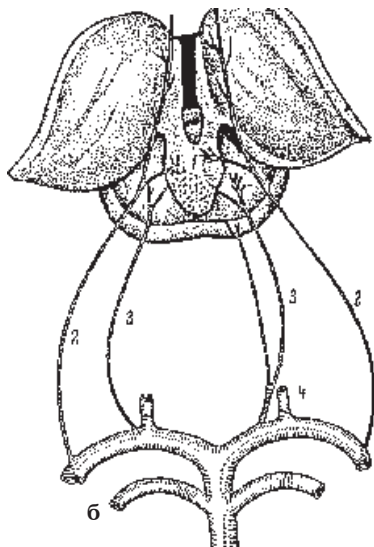
Паренхіма органа містить капіляри ендотеліального і синусоїдального типів. Безпосередньо на стінці капіляра або поблизу неї булавоподібним стовщенням закінчуються відростки пінеалоцитів – головних клітин шишкоподібного тіла. У зовнішньому кірковому шарі органа клітин більше, ніж у внутрішньому.

Характерна особливість артеріального русла органа полягає у відсутності гематоенцефалічного бар'єру: вітальні барвники, введені в кров, накопичуються в шишкоподібному тілі, нейрогіпофізі і судинному сплетенні III шлуночка і не проникають в інші частини мозку.

Друга особливість шишкоподібного тіла – відсутність лімфатичного русла. В. Diehl (1978) вважає, що така морфологічна риса сприяє зменшенню відтоку тканинної рідини.



а



б

Рис. 7. Артеріальне кровопостачання шишкоподібного тіла (за Абдурахмановым Ф.А., 1962):

а — джерела артеріального кровопостачання: 1 — шишкоподібне тіло; 2 — зоровий пагорб; 3 — права і 4 — ліва задні внутрішні ворсинчасті артерії і їх гілки до шишкоподібного тіла; б — схема артеріального кровопостачання органа: 1 — шишкоподібне тіло; 2 — задня внутрішня ворсинчаста артерія; 3 — передня чотиригорбикова артерія; 4 — задня сполучна артерія.

Венозна система

У людини вени шишкоподібного тіла відносяться до системи великої мозкової вени (вена Галена). Відтікання крові здійснюється парними дорзальними і латеральними і непарною вентральною венами. Це так звані позаорганні судини. Їх діаметр не перевищує 1-1,5 мм. Дорзальні вени мають значні анастомози між собою, оточують залозу густою венозною сіткою. Всі п'ять позаорганних венозних судин на відстані 2 см від верхівки органа зливаються, утворюючи загальну вену шишкоподібного тіла. Довжина її — 2-4 мм, діаметр — 1,5 мм, впадає вона в систему великої вени мозку. За спостереженням Ю.М. Селіна (1976), позаорганні вени, крім цьо-

го, є притоками внутрішньої мозкової вени, вен судинного сплетення чотиригорбикових тіл і епіталамуса, а також можуть впадати в прямий і поперечний синуси. Частина крові з епіфіза надходить у вени судинного сплетення III шлуночка мозку.

У середині органа знаходиться невелике скупчення судин, з яких утворюється від 1 до 4 загальних вен (*v.pinealis*). Стовбури їх короткі, а самі вони розгалужені, охоплюють дрібними гілочками орган з усіх боків. Переважно по одній вені з кожного боку залози беруть початок у ділянці вуздечки (*frenulum*).

Внутрішньоорганні вени розміщуються на периферії клітинних тяжів паренхіми і по сполучнотканинних трабекулах і прошарках строми виходять на поверхню шишкоподібного тіла 3-10 самостійними стовбурцями.

Спираючись на ангиографічні дослідження, виділяють три варіанти відтікання крові від шишкоподібного тіла:

- 1) *vv. pineale* впадають у вену Галена;
- 2) вени впадають у гомолатеральну внутрішню вену мозку;
- 3) вени з верхньої поверхні залози впадають у внутрішню вену мозку, а з нижньої — у вену Галена.

Особливість венозного русла полягає в тому, що вени не супроводжують артерії, немає властивих вен-супутниць (Ю.М. Селін, 1977). Велику кількість венозних утворень можна пояснити необхідністю всмоктування інкрету і розповсюдження його по організму. Інволюція і кальциноз шишкоподібного тіла призводять до зникнення вен.

Судинній системі шишкоподібного тіла властива висока швидкість кровотоку, яка поступається лише швидкості кровотоку в нирках (Galdman, Wurtman, 1964). Грунтуючись на подібності у будові внутрішньоорганного кровоносного русла шишкоподібного тіла з іншими ендокринними залозами, особливо гіпофізом, ангиоархітектоніка шишкоподібного тіла віднесена до ендокринного типу (Gusek, Santoni, 1961). Разом з тим зазначимо, що між шишкоподібним тілом і епіталамусом відсутня кровоносна система ворітного типу, подібно до гіпоталамо-гіпофізарної системи (Milcu, Simionescu, 1964).

ІННЕРВАЦІЯ

Шишкоподібне тіло має подвійну іннервацію — центральну і периферичну. Унікальна особливість полягає в збідненні зв'язків з центральною нервовою системою. Більшість центральних нервових волокон починаються з вузлів *habenulae*, *thaenia thalami* і пластинки чотиригорбикових тіл. Проте після народження, на початку постнатального розвитку шишкоподібне тіло переважно втрачає початкові функціональні нервові зв'язки з мозком. Іннервація залози майже цілком здійснюється автономними постгангліонарними волокнами, які розпочинаються у верхньому шийному симпатичному ганглії. Вони проникають у шишкоподібне тіло вздовж сполучнотканинних балок, прошарків із судинами м'якої мозкової оболонки, що прилягає до задньої частини органа, де знаходиться симпатичний вузол — *ganglion conarii*. Постгангліонарні адренергічні волокна утворюють синапси на паренхіматозних клітинах залози, безпосередньо контактують з мембранами пінеалоцитів і гліальних клітин. В окремих випадках нервові терміналі настільки тісно прилягають до пінеалоцитів, що створюється картина "занурення" їх в плазматичну оболонку (Wurtman, Axelrod, 1964). В органі симпатичні нервові стовбури утворюють шишкоподібний нерв (*n.pinealis*) (рис. 8).

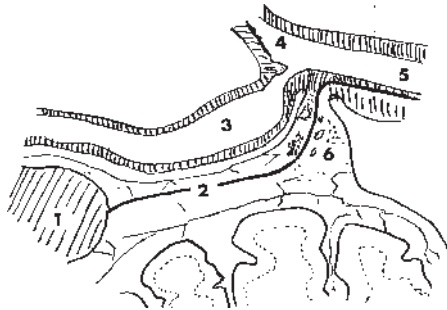


Рис. 8. Схематичне зображення напрямку шишкоподібного нерва у людини (за W. Legros Clark, 1940):

1 — шишкоподібна залоза; 2 — шишкоподібний нерв; 3 — велика вена Галена; 4 — нижній сагітальний синус; 5 — прямий синус; 6 — надшишкоподібне павутинне сплетення.

Еферентні нервові закінчення локалізуються на пінеалоцитах і навіть на гліальних клітинах, виявлені синапси між адренергічними волокнами і пінеалоцитами. Інші адренергічні волокна закінчуються в перикапілярних прошарках залози.

Аферентні волокна до верхнього шийного ганглія беруть початок від нижнього акцесорного зорового тракту або з системи ретиногіпоталамічних зв'язків. У залозі знаходяться аксоаденарні контакти як свідчення тісних взаємин симпатичної нервової системи з функцією пінеалоцитів.

Таким чином, тканина шишкоподібного тіла є прикладом функціональних зв'язків пінеалоцитів із симпатичною нервовою системою, яка іннервує орган, причому нервова терміналь і залозиста клітина функціонують як єдина система.

ГІСТОЛОГІЯ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Шишкоподібне тіло — щільне утворення, зовнішня поверхня якого вкрита м'якою і павутинною оболонками і характеризується широкою гліальною бар'єрною зоною.

Від нижньої капсули в його товщу відходять неправильної форми сполучнотканинні балки і перетинки, які поділяють орган на частки. По міжчасточкових перетинках розгалужуються кровоносні судини і нервові волокна.

У шишкоподібному тілі розрізняють паренхіму і сполучнотканинну строму.

Паренхіма органа складається з клітин, які щільно прилягають одна до одної: пінеальних і нейрогліальних.

Пінеальні клітини — переважаючий тип неоднорідних клітин паренхіми, які розміщуються здебільшого групами (А.А. Заварзин, С.И. Щелкунов, 1955; Б.В. Алешин, 1963). У середній частині часток розташовані у вигляді груп великих розмірів головні клітини — це пінеалоцити.

Пінеалоцити. Цитоплазма їх незабарвлена, виглядають вони як світлі і зветься світлими пінеалоцитами. Цитоплазма гомогенна, містить дрібні еозинофільні і базофільні (РНК)

гранули. Ядра клітин великі, з добре помітним ядерцем. Від тіл пінеалоцитів в різних напрямках відходить багато довгих, тонких цитоплазматичних відростків. Закінчуються відростки булавоподібним стовщенням поблизу кровоносних судин, у периваскулярному просторі, на сполучнотканинних перетинках, крайових гліальних сплетеннях, між пінеалоцитами і в товщі паренхіми залози (А.М. Хелимский, 1969). Тканина органа в основному утворена тілами клітин і звивистими відростками пінеалоцитів і гліальних клітин, які теж мають довгі відростки. Важко диференціювати якого походження відростки — пінеалоцитів чи гліальних клітин.

На периферії часток знаходяться клітини меншого розміру з вузьким обідком цитоплазми. Вони виглядають як темні клітини і зветься темними пінеалоцитами. Цитоплазма містить ацидофільні і базофільні гранули, ліпідні і пігментні включення. Ядро овальної форми, різко контуроване. Зерна хроматину в ньому розміщуються на периферії. Ці клітини мають один широкий і часто вигнутий відросток.

Нейрогліальні клітини. Нейрогліальні клітини приблизно трикутної форми. Глія разом з іншими стромальними клітинними елементами складає 10-24 % всіх клітин паренхіми органа. Цитоплазма їх більш базофільна, ніж у пінеалоцитів. Відрізняються і будовою ядра: воно щільне, містить значну кількість конденсованого хроматину. Часто дві-три нейрогліальні клітини лежать поруч одна біля одної.

Електронною мікроскопією в гліальних клітинах виявлено такі ж органоїди, що і в пінеалоцитах, але в меншій кількості. Особливість цитоплази нейрогліальних клітин — численні мікрофіламенти діаметром 5-6 нм у вигляді пучечків. У відростках мікрофіламенти розташовані паралельно до осі відростка і заглиблюються в адгезивні бляшки на плазматичній мембрані. Друга особливість цих клітин — висока щільність матриксу мітохондрій.

Відростки нейрогліальних клітин у більшості закінчуються булавоподібними потовщеннями на пінеалоцитах, на інших гліальних клітинах і на клітинах периваскулярних утворень. Іноді ці закінчення містять глікоген.

Вважають, що всі клітини паренхіми шишкоподібного тіла гліальної природи, причому дрібні клітини молоді, здатні

диференціюватися в головні клітини. Пінеалоцити є складовою дифузної нейроендокринної системи — APUD-клітин, виконують інтегративну функцію щодо структур гіпоталаму та гіпофіза.

Сполучнотканнина строма утворена еластичними й аргірофільними волокнами, а також гістіоцитами, лімфоцитами і фібробластами. У стромі шишкоподібного тіла дітей старших 10 років добре помітні пігментовані клітини (хроматофори), багаті ліпофусцином. Лаброцити нагадують відповідні клітинні елементи сполучнотканнинного походження.

За будовою розрізняють декілька типів строми: целюлярний, ретикулярний, альвеолярний (часточковий) і трабекулярний.

Гістологічна будова шишкоподібного тіла у новонароджених та дітей раннього віку відрізняється від будови у дорослих. У дітей переважає целюлярний тип: відсутні чіткі перетинки, ядра овальної форми, різко контуровані, хроматинові зерна розміщуються по периферії ядра. Строма складається з колагенових, еластичних і аргірофільних волокон і клітинних елементів.

Залежно від розвитку строми і паренхіми, чіткості часток в шишкоподібному тілі запропоновано різні класифікації будови органа.

За К.Н. Krabbe

1. Залоза має правильні паренхімні частки, обмежені тонкими перетинками.
2. Перетинки товсті, складають більше половини часток.
3. Відсутня часточкова будова органа.
4. Межові стінки часток дуже васкуляризовані.

За Ф.Є. Агейченко

1. Целюлярний тип будови властивий дітям, коли залоза майже повністю утворена пінеалоцитами.
2. Альвеолярний (часточковий) тип переважає у дорослих, характеризується стовщеними замкненими трабекулами.
3. Трабекулярний тип — коли перетинки, не замикаючись, ідуть у різних напрямках і не утворюють альвеол. Це переважаючий тип будови дефінітивної залози.

За Л.І. Салійчук

1. Целюлярний тип.
2. Альвеолярний тип.
3. Трабекулярний тип.
4. Ретикулярний тип — у залозі дрібно- або широкопетлиста сітка строми, в петлях якої розміщаються клітини паренхіми.
5. Змішаний тип.

За Sh. Uemura

1. Ембріональна форма — в органі велика кількість судин і паренхіми, клітини розміщені у вигляді петель.
2. Дитяча форма — розміщення клітин паренхіми нагадує лімфаденоїдну тканину.
3. Пубертатна форма — в органі добре розвинута паренхіма і опорні клітини, містяться вапнякові конкременти.
4. Форма організму, що росте — добре розвинута паренхіма і сполучнотканинні елементи, надмірне звапнення.
5. Стареча форма — переважають сполучна тканина і конкременти, специфічна тканина збережена.

І хоча вірогідних морфологічних ознак, які свідчили б про секреторну функцію шишкоподібного тіла немає, проте часточковість і тісні контакти паренхіматозних клітин із сполучнотканинними і нейрогліальними елементами дозволяють дійти висновку про залозисту будову органа (А.М. Хелимский, 1969).

Завдяки інтенсивному електронно-мікроскопічному вивченню шишкоподібного тіла, в пінеалоцитах виявлено добре розвинутий шорохуватий ендоплазматичний ретикулум і комплекс Гольджі, що вказує на здатність цих клітин до синтезу і виділення секреторного продукту, щільні утворення (очевидно лізосоми), гладенька ендоплазматична сітка. На мембранах ендоплазматичної сітки і в гіалоплазмі знаходиться велика кількість рибосом і полісом, численні мітохондрії неправильної форми розміщаються в цитоплазмі і, особливо, у відростках пінеалоцитів. Виявляються також численні мікротрубочки.

Стінки капілярів органа фенестровані (містять фенестрований ендотелій), що властиво інкреторним залозам.

Проте С.В. Петров (1984) зазначає, що ендотелій капілярів шишкоподібного тіла людини, на відміну від інших ссавців, не фенестрований. Ендотеліальні клітини стінки капілярів відділені від периваскулярного простору базальною мембраною. У постнатальному онтогенезі в базальному шарі капілярів стовщується неклітинний компонент, зменшується кількість перицитів. У тонкозернистому вмісті периваскулярного простору розміщуються колагенові волокна, відростки пінеалоцитів і інтерстиціальних клітин, аксони і закінчення нервових клітин.

БІОХІМІЯ І ФІЗІОЛОГІЯ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Нестала кількість синаптичних міхурців у пінеалоцитах — свідчення здатності цих клітин до депонування і виділення гормонів (Е.И. Чазов, В.А. Исаченков, 1974). Відомо, що в оцінці функції клітин до специфічної активності певне значення має вміст ферментів внутрішньоклітинного обміну. У цитоплазмі пінеалоцитів, крім лужної фосфатази, знайдено фермент (лейцинамінопептидазу і катепсин С), необхідний для розщеплення білкових молекул до вільних амінокислот. У тканині органа виявлено біогенні аміни і ферменти, які каталізують синтез та інактивацію цих сполук. Встановлено, що тут відбувається інтенсивний обмін ліпідів, білків, фосфору і нуклеїнових кислот. Особливого значення набуває вміст мелатоніну, серотоніну і норадреналіну, продуктів проміжних та кінцевих ланок гормонопоезу. Отже, шишкоподібне тіло — метаболічно активний орган.

Підтверджена участь епіфізарної глії в нейросекреторному процесі. При цьому гліальний компонент виконує роль посередника в активному транспорті продуктів гормонопоезу в кровоносну і лікворну системи мозку. Клітинам глії належать важливі структурно-функціональні навантаження. Вони беруть участь у нормалізації клітинного метаболізму, це одна з головних ланок у формуванні бар'єрної зони вентрикулярної ділянки шишкоподібного тіла, периваскуляр-

ного і зовнішнього субарахноїдального просторів. Функціональне навантаження глії значне і тому, що шишкоподібне тіло, як і вся центральна нервова система, позбавлене лімфатичної системи, хоча його головні клітини характеризуються активною нейросекрецією та інтенсивним метаболізмом.

Особливої уваги заслуговує вентрикулярна ділянка шишкоподібного тіла, оскільки "ліквор розглядають як гуморальне середовище з винятковою функцією у забезпеченні нейроендокринних інтеграцій" (М. В. Угрюмов, М.С. Мицкевич, 1981). Епіфізарні гормони надходять у загальну систему циркуляції, зокрема, в спинномозкову рідину.

Секреторні клітини шишкоподібного тіла – пінеалоцити – гомологічні фоторецепторним секреторним клітинам; фоторецепторні клітини особливо не відрізняються від відповідних клітин сітківки ока у нижчих хребетних. У вищих хребетних пінеалоцити не здатні безпосередньо реагувати на світлові подразники. Вони реагують на них опосередковано.

Метаболізм відбувається в пінеалоцитах досить інтенсивно. Вони секретують в кров два гуморальних регулятори – мелатонін і серотонін. Речовини секретуються неоднаково: вночі синтезується тільки мелатонін, а в світлі години доби – тільки серотонін. Циркадіанний ритм, який підтримує їх секрецію, виникає в гіпоталамусі залежно від часових періодів, коли світло потрапляє в око. Вважають, що секреторна активність шишкоподібного тіла регулюється і координується нервовими імпульсами, які надходять до пінеалоцитів по адренергічних постгангліонарних симпатичних волокнах з верхнього шийного ганглія. Очевидно, світло виступає подразником, який гальмує утворення мелатоніну. Достатньо декількох секунд світла, щоб повністю пригнітити утворення мелатоніну. Цим пояснюється вивільнення мелатоніну виключно в години, коли настає темрява. Згідно з цим механізмом у тварин, яких утримують тривалий час в темряві, збільшується активне шишкоподібне тіло й інтенсивно зростає синтез мелатоніну. Навпаки, шишкоподібне тіло тварин, які перебувають постійно в освітленому приміщенні, невелике і малоактивне. Під дією світла знижується рівень ферментів, які в органі синтезують мелатонін.

Роль мелатоніну

Показано вплив мелатоніну на статеве дозрівання. Так, епіфізектомія у щурів викликає передчасне статеве дозрівання. Ін'єкції препарату ліквідують цей ефект. Вважають, що мелатонін стримує розвиток репродуктивної системи до досягнення певного віку. Мелатонін гальмує секрецію гонадотропних гормонів або відповідних ліберинів.

Отже, функція мелатоніну полягає у видозміні деяких нейроендокринних функцій, особливо тих, що мають відношення до секреції гонадотропнів.

У людини шишкоподібне тіло як нейроендокринна залоза також регулює функції статевих залоз. Як буде зазначено нижче, розвиток пухлини шишкоподібного тіла призводить до передчасного статевого дозрівання. Мелатонін виступає в ролі посередника. Освітленість навколишнього середовища впливає на секреторну активність шишкоподібного тіла через симпатичну нервову систему. Очевидно мелатонін виступає як регулятор нормальної ходи статевого дозрівання.

Мелатонін здатний впливати на пігментацію шкіри. У особливих клітинах епідермісу амфібій — меланофорах — він сприяє агрегації гранул меланіну, внаслідок чого шкіра світлішає.

Останнім часом вивчаються біологічні ефекти інших пептидів і білків, які синтезуються у шишкоподібному тілі.

ОРГАНІЗАЦІЯ НЕЙРОФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ФОТОПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ*

Виняткова регулярність періодичності геофізичних параметрів середовища, яка ґрунтується на законах астрономічної, "небесної" механіки [42], наділила живі організми можливістю створювати вроджені запобіжні програми адаптації до періодичних змін в навколишньому середовищі та

* Розділ підготовлений доц. І.І. Заморським.

коригувати їх із зовнішньою періодикою. В організмі всіх еукаріотичних істот утворилась досить потужна функціональна система, яка синхронізує хроноритми. Таку систему, залежно від типу ритму — циркадіанного (білядобового) або циркануального — називають в першому випадку циркадіанною системою, а в другому — циркануальною [8]. Однак в організмі ці системи взаємопов'язані, а для сприймання і захоплення зовнішніх ритмів, синхронізації та керування коливальниками (осциляторами) в периферичних тканинах вони використовують практично одні й ті ж самі структури нервової та ендокринної систем незалежно від типу ритму. Тому, на наш погляд, ці дві системи варто об'єднати в одну загальну функціональну систему регуляції хроноритмами, а для її назви використовувати один термін — **хроноперіодична система**.

Хроноперіодична система, розташовуючись на всіх рівнях організації живого організму, генерує коливання власної активності з частотами, які наближені до частот основних зовнішніх геофізичних циклів (добових, місячних, річних), та здатна захоплювати зовнішні "часозадавачі" і, таким чином, синхронізувати власну активність із зовнішніми ритмічними змінами. Отже, хроноперіодична система створює універсальну часову основу [10] всіх динамічних процесів, що перебігають в біологічних системах різного рівня від клітини до біоценозів.

Тому головною функцією хроноперіодичної системи є синхронізація вроджених періодичних програм між собою всередині організму та із зовнішніми періодичними змінами.

Для виконання власної головної функції хроноперіодична система організму повинна орієнтуватись на якісь із змін довкілля, сприймати їх, "захоплювати" їх ритм власними осциляторами. Такі зовнішні періодичні зміни, що здатні здійснювати вплив на ендогенні ритми організму, отримали назву "часозадавачі" (Zeitgeber) [8]. Експериментально встановлено, що з усієї різноманітності зовнішніх періодичних факторів реальний виражений вплив на власні ритми хроноперіодичної системи тварин здійснюють періодичні коливання освітленості, температури, геомагнітного поля і вологості [20, 55]. Ці фактори мають найбільш регулярний

періодичний характер [63]. При цьому геомагнітні параметри середовища можуть здійснювати лише модулюючий вплив на хроноперіодичну систему [18, 40]. Коливання вологості є "часозадавачем" для сезонних ритмів тих організмів, які живуть в тропічних зонах; коливання температури є "часозадавачем" для пойкилотермних тварин, а для гоміотермних тварин є лише зовнішнім подразнюючим фактором хроноперіодичної системи, тобто лише "суттєвим" фактором [59]. Вплив геомагнітних коливань як "часозадавача" для хроноперіодичної системи визнається не всіма дослідниками [63]. На це, зокрема, вказують дані щодо виникнення явища циркадіанності, тобто відхилення циркадіанних ритмів від точної добової періодичності при ізоляції організму і в умовах постійного освітлення, та про відсутність підлаштування ендогенних ритмів до місцевого часу після переміщення тварин і людини в інший часовий пояс (при обов'язковому знаходженні їх в умовах постійного освітлення).

Таким чином, для гоміотермних тварин основним "часозадавачем" (датчиком часу або зовнішнім синхронізуючим фактором) є **фотоперіод** [47], тобто добова (або сезонна) тривалість світла і темряви або довжина добової освітленості. Він є найстабільнішим і найнадійнішим з усіх інших параметрів середовища, найстійкішим до дії перешкод, повністю співпадає з головним зовнішнім періодичним фактором — обертанням Землі, а також відокремлений в часі від тих "суттєвих" для організму факторів (величина добової температури, кількість доступної їжі), які безпосередньо визначають виживання як окремих індивідів, так і виду в цілому. Тобто фотоперіод є повноправним "попереджувальним" (предикативним) фактором [15] для хроноперіодичної системи організму.

Постає питання: яким чином інформація про фотоперіод надходить у хроноперіодичну систему, що дозволяє їй в подальшому виконувати синхронізацію ритмів окремих тканин?

Відомо, що інформація про освітленість потрапляє в організм через сітківку. До недавнього часу єдиними світлосприймальними рецепторами в організмі ссавців, що можуть одночасно сприймати зміну довжини фотоперіоду, вважали фоторецептори сітківки — палички і колбочки [165, 60, 36].

Однак за останні два роки з'явилися ґрунтовні дані про участь клітин пігментного шару сітківки у безпосередньому сприйнятті фотоперіоду. У цих клітинах при дії світлових хвиль синього спектра виникає індукція генів криптохрому, що призводить до синтезу білка, який подібний до білка рослин фітохрому [125]. Накопичення цього білка викликає запуск фотоперіодичних реакцій у рослин, а у тварин, імовірно, є первинним медіатором проведення фотоперіодичної інформації.

У подальшому фотоперіодична інформація надходить до гангліозних клітин сітківки, які дають аксони, що утворюють зоровий нерв. У складі останнього міститься ретиногіпоталамічний тракт, який прямою проекцією досягає супрахіазматичних ядер. Ретиногіпоталамічний шлях містить глутаматергічні волокна і, можливо, волокна з іншими збуджувальними амінокислотами [181, 214] (наприклад, з аспартатом). Нервові імпульси, що надходять за цим шляхом при дії світла на сітківку, переважно збуджують нейрони супрахіазматичного ядра як у "денних", так і у "нічних" тварин.

Існує також непрямий шлях, за яким світлова інформація досягає супрахіазматичних ядер — генікулогіпоталамічний шлях. Останній є проекцією від ретиносприймальних частин латеральних колінчастих ядер (особливо міжколінчастого листка), а також від вентральних частин цих ядер [181]. До самих колінчастих ядер надходять прямі проекції від сітківки у складі основної частини зорового нерва.

Генікулогіпоталамічний шлях містить нейропептид Y-ергічні волокна і також, як і ретиногіпоталамічний шлях, збуджує нейрони супрахіазматичних ядер при дії світла на сітківку. Залишається недостатньо зрозумілою функціональна різниця між ретино- і генікулогіпоталамічними трактами. Припускають [181], що за допомогою генікулогіпоталамічного тракту супрахіазматичні ядра можуть отримувати модулюючі сигнали від інших сенсорних та моторних систем організму. Таке припущення підтверджують експериментальні дані щодо можливості заміни фотоперіодичного "часозадавача" на інші (наприклад, добові шуми, запахи): при повній ізоляції від дії світла при енуклеації очних яблук у мишей через 5 міс. відновлюється нормальна синхронізація

ритмів [63]. Не виключений гуморальний шлях передачі фотоперіодичної інформації від клітин пігментного шару сітківки до супрахіазматичних ядер гіпоталамуса за участю білків, що синтезуються при індукції генів криптохрому.

Можна вважати остаточно доведеним, що саме супрахіазматичні ядра є ведучими циркадіанними осциляторами [179]. Вони володіють всіма властивостями осциляторів [42]: по-перше, вони є ендогенними пейсмейкерами, тобто коливаються з власною циркадіанною частотою нейрональної активності; по-друге, вони здатні до захоплення ритму зовнішнього синхронізатора — фотоперіоду за допомогою прямого та опосередкованого зв'язку із сітківкою ока та здатні синхронізувати власні ритми із зовнішнім фотоперіодом; по-третє, вони є головними синхронізаторами для більшості ендогенних вроджених ритмів ссавців. Зокрема, супрахіазматичні ядра повністю чи частково синхронізують локомоторну активність [182], харчове [194] та водне споживання [75], репродуктивну поведінку [100, 189], температурну регуляцію [96, 180, 183] та цикл сон — неспання [96, 109, 115].

Одночасно супрахіазматичні ядра здійснюють синхронізуючий вплив на циркадіанну ритмічність утворення та секреції ряду гормонів. Це, в більшій або меншій мірі, стосується гормонів гіпофіза — кортикотропіну [6], пролактину [111, 74] і гонадотропінів [213]; шишкоподібного тіла — мелатоніну [128]; кори надниркових залоз — кортикостерону [153]. Після повного зруйнування супрахіазматичних ядер або пошкодження каудальної частини цих ядер циркадіанна ритмічність наведених фізіологічних параметрів повністю зникає, хоча може зберігатись ультрадіанна ритмічність окремих з цих функцій та показників [179, 19].

До таких самих руйнівних наслідків для хроноперіодичної системи призводить повна хірургічна ізоляція супрахіазматичних ядер, що вказує на участь нейрональних зв'язків цих ядер у здійсненні синхронізуючих функцій [101]. Нейрональні зв'язки супрахіазматичних ядер мають складну будову. По-перше, кожне супрахіазматичне ядро пов'язане з контрлатеральним ядром за допомогою топографічно чітко організованих волоконних систем [152]. По-друге, всі еферентні шляхи від супрахіазматичного ядра до інших

структур мозку поділяють на шість головних груп [211], що спрямовують у каудальному, ростральному, ростро-дорсальному, ростро-каудальному, латеральному і вентральному напрямках.

Найбільш щільне нейронне сплетіння волокон виходить з ядер у *каудальному* напрямку між перивентрикулярним ядром та передньою гіпоталамічною ділянкою. Закінчуються волокна переважно іпсилатерально в субпаравентрикулярній зоні — ділянці, що розташована вентрально від задньої частини паравентрикулярного ядра гіпоталамуса. Деяка частина волокон цього сплетіння проходить дорсальніше через дрібноклітинну частину паравентрикулярного ядра, досягає ретрохіазматичної зони гіпоталамуса, іде далі через таламічні ядра середньої лінії та закінчується в середньоростральній частині паравентрикулярного ядра таламуса, а також в дорсомедіальному і вентромедіальному ядрах гіпоталамуса та в задній гіпоталамічній ділянці [192, 12].

Всі інші шляхи, що виходять з супрахіазматичних ядер складаються з відносно меншої кількості волокон. Другий шлях виходить *рострально* і закінчується у вентральній частині медіальної преоптичної ділянки та передньовентральній частині перивентрикулярного ядра.

Ростро-дорсально від другого шляху через медіальне преоптичне ядро проходить наступний шлях, який досягає проміжної частини латерального ядра перегородки.

Розташований *ростро-каудально* четвертий шлях іннервує ядро ложа кінцевої смужки, паратеніальну та ростральну частини паравентрикулярного ядра таламуса, а також досягає структур середнього мозку — центральної сірої речовини та ядер шва [130]. Від ядер шва супрахіазматичні ядра, в свою чергу, отримують зворотну серотонінергічну аферентацію [99], за допомогою якої може здійснюватись додаткова невізуальна регуляція супрахіазматичних ядер [152].

Волокна наступного шляху направляються *латерально* і закінчуються у вентральній частині латеральних колінчастих тіл. Таким чином, замикається другий нейрональний шлях, за допомогою якого супрахіазматичні ядра можуть здійснювати зворотну модуляцію власного нейронального входу [179].

Останній шлях направляється *вентрально* у низхідному напрямку та зв'язує супрахіазматичні ядра із зоною між аркуатним ядром гіпоталамуса, вентральною частиною вентромедіального ядра і частиною латеральної гіпоталамічної ділянки [212]. Показано [132], що нервові шляхи, які зв'язують вентромедіальну та латеральну частини гіпоталамуса, проходять через дорсомедіальне ядро.

Еференти з супрахіазматичного ядра містять вазопресин, нейрофізин та вазоінтестинальний пептид (ВІП) [190, 108], при цьому ці нейропептиди містяться у різних волокнах, а ВІП-ергічні волокна є коротшими, ніж вазопресинергічні [78].

За допомогою різноманітних зв'язків супрахіазматичні ядра можуть здійснювати керування часовою організацією гомеостатичних систем, синхронізуючи їх власні циркадіанні ритми. Зокрема, ростральні волокна, які дифузно закінчуються в медіальній преоптичній ділянці гіпоталамуса, дозволяють супрахіазматичним ядрам безпосередньо контролювати циркадіанні ритми температурної регуляції, питного та харчового споживання, репродуктивної поведінки, циклу сну—неспанья. Участь зв'язків супрахіазматичних ядер в контролі ритмічності цих функцій підтверджується в дослідях з напівкожними розрізами навколо цих ядер: після таких розрізів ритмічність наведених вище функцій зникає [93, 114, 87, 158, 193]. Наявність закінчень аксонів супрахіазматичних ядер в передньовентральних частинах перивентрикулярних ядер гіпоталамуса, які здійснюють циклічну регуляцію секреції гонадотропінів, підтверджує участь супрахіазматичних ядер в ритмічній регуляції статевих залоз [206, 187].

Останніми роботами [36], на відміну від раніше отриманих даних [197, 37], показана відсутність прямих еферентів супрахіазматичних ядер до серединного підвищення гіпоталамуса. Це може вказувати на багатонейронність шляху циркадіанної регуляції нейроендокринної системи з боку ведучого осцилятора системи [179]. Такий шлях може перемикатись за допомогою нейронів, що розташовані навколо супрахіазматичного ядра [179], які, ймовірно, мають прямі зв'язки з серединним підвищенням [73, 7]. Адже зруйнування ділянок, що розташовані каудальніше від супрахіазматич-

них ядер, призводить до зникнення ритму кортикостерону в плазмі крові одночасно із зникненням ритму активності пінеальної серотонін-N-ацетилтрансферази та естрального циклу у самок щурів [179].

Селективне пошкодження дорсомедіальних ядер гіпоталамуса, через які проходять вентральні шляхи супрахіазматичних ядер до латерального гіпоталамуса — центру харчового споживання [22], викликає зникнення циркадіанного контролю харчового споживання без порушення ритмічності температурної регуляції, питного споживання та локомоторної активності [201].

Циркадіанна регуляція активності нейроендокринної системи може здійснюватись супрахіазматичними ядрами не тільки за допомогою трансгіпоталамо-гіпофізарних впливів. Клітини паравентрикулярного гіпоталамічного ядра (дорсальної і медіальної частин його великоклітинної вегетативної ділянки [150]), а також ретрохіазматичної ділянки гіпоталамуса, які отримують прямі еференти від супрахіазматичних ядер, надсилають, в свою чергу, моносинаптичні проекції до верхніх грудних сегментарних центрів симпатичної нервової системи — інтермедіолатеральних нейронів бічних стовпів спинного мозку [199, 198], а також, імовірно, до парасимпатичних гангліїв [149].

У подальшому прегангліонарні нервові волокна сегментарних симпатичних нейронів переключаються на постгангліонарних нейронах у верхньому шийному та інших симпатичних гангліях, а парасимпатичні — можливо, у крилопіднебінному та вушному гангліях трійчастого нерва [149]. Постгангліонарні волокна іннервують внутрішні органи, в тому числі залози внутрішньої секреції, а також структури головного мозку, надходячи до них разом із судинами. Електрофізіологічні дослідження [76] показали, що електрична стимуляція оптичного нерва зменшує тонічну активність шийних симпатичних волокон. Таким чином, фотоперіодична інформація від сітківки, ймовірно, може передаватись за допомогою вегетативної іннервації до всіх органів та тканин організму.

Одним з перших на таку можливість вказував у 40-х роках нашого століття вітчизняний вчений Г.І. Маркелов, вивча-

ючи концепцію оптико-вегетативних (або фотовегетативних) взаємовідношень [34]. Згідно з цією концепцією світлові подразники здійснюють вплив на діяльність різних органів людини та тварин за допомогою центрів вегетативної нервової системи, однак участь периферичної вегетативної іннервації в передачі фотоперіодичної інформації авторами цієї концепції не вивчалась.

Підтвердження такої участі вегетативної іннервації в безпосередній передачі фотоінформації до внутрішніх органів отримано в ряді експериментів. Зокрема, показана участь вегетативного компоненту в сезонній періодичності імунних реакцій [1]. В умовах короткого світлового дня, а також взимку, як правило, зростають функціональні впливи симпатичної системи на серце, слинні залози [40, 108], мозкову речовину надниркових залоз із збільшенням в організмі як людини, так і лабораторних тварин (щурів) циркулюючих катехоламінів [20]. Останнє сприяє адаптаційній перебудові біоенергетичного обміну в умовах холоду [56].

Наші дослідження [24] вказують на роль вегетативної іннервації статевих залоз самців щурів у збереженні адекватності фотоперіодичних змін в них. Особливо виражені зміни виявлені після двобічної піддіафрагмальної ваготомії: при утриманні щурів протягом одного тижня після ваготомії в умовах постійної темряви показано виражене (в середньому на 40-52 %) збільшення відносної маси гонад, їх додатків та додаткових статевих залоз порівняно з інтактними тваринами при постійній темряві, хоча рівень тестостерону в плазмі крові залишається низьким. При цьому ваготомія з утримуванням тварин при природному освітленні пригнічувала розвиток статевих залоз і зменшувала рівень тестостерону в плазмі крові, що співпадає з даними інших авторів [58, 2]. Ваготомія суттєво не впливала на масу тіла щурів при таких дослідженнях [24] та в дослідгах з вивченням циркануальних ритмів маси тіла у зимосплячих ховрахів [165].

Отримані дані в цілому узгоджуються із загальноприйнятою уявою про зростання функціональної активності симпатичної нервової системи в умовах короткого світлового дня [20]: ймовірно, що при відсутності парасимпатичної іннервації трофічний вплив на статеві залози з боку сим-

патичних нервів може зростати, а при постійній темряві він стає більш вираженим. Рівень тестостерону в плазмі крові залишається низьким, можливо, внаслідок гуморальних впливів з боку, в першу чергу, мелатоніну, який володіє як прямою антигонадною дією на рівні статевих залоз, так і опосередкованою — на рівні гіпоталамо-гіпофізарної системи [169, 132, 62]. Цікаво, що функціональна активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, виходячи з активності холінестерази в сироватці крові, зменшується восени при скороченні фотоперіоду і зростає навесні при збільшенні добового рівня освітленості [33].

Отже, при зменшенні фотоперіоду трофічний вплив з боку симпатичної нервової системи зростає, що може сприяти адаптації організму до несприятливого періоду року. Постає питання: на якому рівні проведення фотоінформації світловий сигнал, який збуджує рецептори сітківки, перетворюється на гальмівний щодо симпатичної нервової системи, активність якої зростає в темряві, коли по ретиногіпоталамічному та генікулогіпоталамічному шляхах збудження не проводиться?

Можна припустити, що такий механізм перетворення збуджуючого світлового сигналу в гальмівний існує на рівні супрахіазматичних ядер, оскільки у щурів при дії спалахів світла на сітківку чи при прямій електричній стимуляції зорового тракту збільшується імпульсна активність тільки 50 % нейронів цих ядер, 23 % нейронів гальмується, а решта — не змінюється [156]. Отже, можна припустити, що при дії світла ті нейрони супрахіазматичних ядер, що передають інформацію про освітленість на симпатичну нервову систему, гальмуються, а в темряві розгальмовуються і посиляють вже збуджуючі імпульси на симпатичні нейрони. Однак, необхідно підкреслити, що загальна активність супрахіазматичних ядер у всіх досліджених видів ссавців — від сумчастих до приматів — збільшена протягом суб'єктивного дня, тобто у світловий період доби, і зменшена впродовж суб'єктивної ночі, відповідно у темний період доби, незважаючи на те, чи "денний" це ссавець, чи "нічний" [81, 66, 186]. Тому не виключено, що така інверсія збуджуючих імпульсів в гальмівні перебігає на інших рівнях передачі фотоперіоду

дичної інформації — на рівні паравентрикулярного гіпоталамічного ядра, ретрохіазматичної ділянки гіпоталамуса, інтермедіолатеральних нейронів спинного мозку або симпатичних (чи парасимпатичних) гангліїв.

Постгангліонарні норадренергічні симпатичні нервові волокна від верхніх шийних, в першу чергу, гангліїв [149], проходячи вздовж намету мозочка, утворюють колбочковий нерв і проникають в поверхневу і глибоку частини шишкоподібного тіла (пінеальної залози, епіфіза мозку) [43, 97]. Симпатична іннервація шишкоподібного тіла ссавців вперше доведена С. Рамон-Кахалом [97] у мишей, а пізніше підтверджена у щурів та інших тварин і людини [162, 81, 124, 123]. В шишкоподібному тілі вся маса терміналей норадренергічних волокон закінчується в навколосудинних проміжках поблизу відростків пінеалоцитів (ендокринних одиниць цієї залози) або на їх перикаріонах [97, 4].

У ссавців норадреналін з симпатичних нервів вивільняється, переважною частиною, в темряві і діє на мембрану пінеалоцитів через β_1 - і, в меншому ступені, через β_1 -адренорецептори [196]. Зв'язування норадреналіну з α_1 -адренорецептором викликає активацію G_s -білка і стимулює сполучену з ним мембранну аденілатциклазу, що підсилює утворення цАМФ, активує протеїнкіназу А і CREB-білок (білок, що зв'язується з елементом, який відповідає на дію цАМФ, cAMP response-element binding protein), ініціює транскрипцію специфічної мРНК (матрицевої рибонуклеїнової кислоти), що кодує синтез арилалкіламін (серотонін)-N-ацетилтрансферази. Індукція цього ферменту каталізує ацетилювання серотоніну до N-ацетилсеротоніну. Цей амін потім послідовно метилюється до мелатоніну за допомогою оксиіндол-О-метилтрансферази [3]. Посилення синтезу мелатоніну, можливо, сприяє утворенню пінеальних гормонів пептидної (аргінін-вазотоцин) природи [9]. Активність оксиіндол-О-метилтрансферази також залежить від активації мембранних адренорецепторів, хоча і не так прямо пропорційно, як активність серотонін-N-ацетилтрансферази [97].

Одночасно із збільшенням утворення цАМФ активація G_s -білка викликає стимуляцію гуанілатциклази, що збільшує рівень пінеального цГМФ. Останнє, незалежно від цАМФ та

за участю протеїнкінази С, сприяє утворенню індольних гормонів [113], хоча й не викликає безпосередньої індукції серотонін-N-ацетилтрансферази. Припускають [97] наявність у шишкоподібному тілі механізму підсилення синтезу мелатоніну без підвищення активності серотонін-N-ацетилтрансферази. В цілому, роль цГМФ в утворенні гормонів шишкоподібного тіла залишається недостатньо з'ясованою [196].

Синхронна з β_1 -адренорецепторами активація норадреналіном пінеальних α_1 -адренорецепторів сприяє утворенню індольних гормонів, підсилюючи активність аденілат- і гуанілатциклази і відповідне утворення цАМФ і цГМФ, але самостійно не запускає його [196].

Крім адренергічної іннервації, шишкоподібне тіло отримує різноманітні неадренергічні нервові волокна як периферичного, так і центрального походження. При цьому, периферичні парасимпатичні волокна від крилопіднебінного та вушного гангліїв трійчастого нерва є холінергічними, ВІП-ергічними і гістидин-ізолейцинергічними [147]. Однак, вплив неадренергічних нервових волокон у регуляції утворення пінеальних гормонів залишається малодослідженим.

Власного ритму утворення мелатоніну в шишкоподібному тілі ссавців не існує [81], тобто пінеалоцити, ймовірно, не володіють властивостями осцилятора. В цілому, рівень виділеного симпатичними волокнами норадреналіну і, відповідно, активність ацетилювання серотоніну визначає кількість мелатоніну, що утворюється кожної ночі. Звичайно, нічний підйом активності серотонін-N-ацетилтрансферази в шишкоподібному тілі зростає від 2 до 100 разів залежно від виду тварин, хоча рівень мелатоніну при цьому збільшується в 3-10 разів [4]. Закінчення симпатичних постгангліонарних волокон можуть захоплювати серотонін, що утворюється з триптофану в самих пінеалоцитах переважно вдень [97]. Потім ці нервові волокна, можливо, секретують серотонін разом із норадреналіном вночі. Серотонін, з одного боку, є субстратом для утворення мелатоніну, а з іншого боку, він сприяє потенціюючому ефекту α_1 -адренорецепторів при синтезі цАМФ, який викликається стимуляцією β_1 -адренорецепторів [196]. Виділенню серотоніну з пінеалоцитів сприяє стимуляція α_1 -адренорецепторів [155].

У пінеалоцитах мелатонін не депонується і, завдяки своїй ліпофільності, швидко покидає шишкоподібне тіло, надходить у системний кровотік та діє фактично на всі клітини організму. Взагалі, як зазначають В.М. Анісімов і Р. Рейтер [4], можна стверджувати, що в той час, коли рівень мелатоніну в крові низький, його мало утворюється в шишкоподібному тілі і навпаки. А, враховуючи те, що рівень утворення мелатоніну у ссавців практично точно відповідає активності постгангліонарних симпатичних нейронів, що залежить, в першу чергу, від фази фотоперіоду, всі клітини організму можуть реагувати на стан "зовнішнього часозадавача" за рівнем мелатоніну в циркулюючій крові. Тому мелатонін іноді називають "внутрішнім часозадавачем" [81], а шишкоподібне тіло — нейроендокринним трансдуктором [71] хроноперіодичної системи, який перетворює закодовану в нервових імпульсах інформацію про довжину фотоперіоду в гуморальну відповідь у вигляді рівня циркулюючого мелатоніну [6].

Мелатонін — еволюційно давня молекула, яка виявляється у всіх хребетних, багатьох безхребетних тварин і, навіть, у деяких рослин і одноклітинних еукаріотичних видів [102, 205, 117, 164]. І, мабуть, скрізь мелатонін виробляється в темряві, а його головною функцією є хронорегуляторна, хоча одночасно мелатонін може виконувати різноманітні інші функції і, як ліпофільна і гідрофільна молекула, має високу проникність через будь-який бар'єр, розподіляючись в організмі повсюдно [161, 144].

Надходячи до клітин мелатонін може діяти за допомогою декількох шляхів: по-перше, через ядерні внутрішньоклітинні рецептори на генем клітини; по-друге, через цитоплазматичні рецептори у внутрішньоклітинному просторі (можливо); по-третє, через справжні мембранні рецептори на поверхні клітини; по-четверте, прямо входячи у клітину і не опосередковуючи свою дію рецепторами [174].

Раніше імуноцитохіміки вважали, що головні рецептори, що зв'язують мелатонін в клітинах-мішенях, розташовані, в основному, в цитозолі [119, 118, 203]. Останніми дослідженнями [145, 157, 138, 85] показано, що в своїй більшій частині мелатонін зв'язується ядерними а не цитозольними рецепторами, а перевірка раніше опублікованих імуноцитохіміч-

них та імунофлуоресцентних мікрофотографій показала, що, як мінімум, частина даних була невірно інтерпретована, і насправді концентрація мелатоніну в ядрі клітин-мішеней більша, ніж в цитозолі [171].

Місця зв'язування міченого мелатоніну виявлені в багатьох тканинах ссавців [191]. Але наявність справжніх мембранних рецепторів мелатоніну твердо встановлена тільки в структурах головного мозку [104], що остаточно доведено за допомогою молекулярного виділення, очищення, а також клонування фрагментів ДНК (дезоксирибонуклеїнової кислоти), що відповідають за експресію мембранних рецепторів мелатоніну [175, 176].

Всі нейрональні мембранні рецептори мелатоніну зчеплені з G-білками, які володіють здатністю гальмувати активність аденілатциклази, тобто вони є G_i -білками [139]. Крім того, встановлено, що мембранні рецептори мелатоніну при їх зв'язуванні з мелатоніном гальмують утворення цГМФ, діацилгліцеролу та метаболітів арахідонової кислоти, вхід іонів кальцію всередину клітини [175, 44]. Можлива також неопосередкована мембранними рецепторами дія мелатоніну за пригнічення утворення цГМФ: при цьому мелатонін всередині клітини зв'язується з кальмодуліном та блокує утворення оксиду азоту (II) NO [120]. Таким чином, мелатонін зменшує рівень більшості внутрішньоклітинних месенджерів.

Залишаються недостатньо з'ясованими кількість і характер різних форм і станів білків мелатонінових рецепторів. Пропонується [98] всі рецептори поділяти на два типи. У першого типу вже встановлена наявність трьох субтипів: 1a, 1b і 1c [65]. При цьому з головного мозку ссавців, в тому числі і людини, переважно виділяють рецептори 1a і 1b субтипів [195, 87, 200]. Розподіл мембранних рецепторів мелатоніну в структурах головного мозку широко варіює у видовому і філогенетичному плані [140]. Однак, практично у всіх ссавців ці рецептори виявляються в головних структурах хроноперіодичної системи — в супрахіазматичному ядрі (можливо за виключенням куніці) та в туберальній частці гіпофіза (за виключенням, можливо, людини) [104, 84].

Так, в мозку щурів високий рівень мембранних рецепторів мелатоніну знайдений в супрахіазматичних ядрах, зад-

ньому полі (area postrema) та спінальному тракті трійчастого нерва. Нижчий рівень мелатонінових рецепторів був локалізований в ядрах гіпоталамуса — медіальної, преоптичної і передньої ділянок, а також вентромедіальних, аркуатних і латеральних сосочкових ядрах; ядрах бічного нюхового тракту; ядрах таламуса — паравентрикулярному, передньовентральному та інтермедіодорсальному; габенулярному комплексі — медіальній частині латеральних габенулярних ядер; септальному комплексі — ядрах, що мають проекції на гіпоталамус (септогіпоталамічних ядрах) та ядрі ложа медулярної смужки; мигдалеподібному комплексі — базолатеральному і медіальному ядрах; а також у гіпокампальній формації — субікулумі. Крім нейрональних ділянок, рецептори виявлялись у туберальній та передній частках гіпофіза, а також в стінках передньої і задньої мозкових артерій [139].

За межами нервової системи у ссавців наявність справжніх рецепторів до мелатоніну тільки припускається за радіоавтографічними даними зв'язування міченого мелатоніну в серці, кровоносних судинах, печінці, нирках, кишечнику, сім'явиносній протоці та інших статевих органах [161, 191]. Але, за даними [215], серед цих можливих місць основним критерієм справжніх мембранних рецепторів (стійкість, насиченість, зворотність зв'язування та висока спорідненість) відповідають тільки рецептори в придатку сім'яника.

Зв'язування мелатоніну різними рецепторами в мозку та периферичних тканинах прямо залежить від кількості циркулюючого гормону. Вже через 30 хв після інтраперитонеального введення мелатоніну, коли його рівень в крові високий, концентрація його в нервовій тканині також зростає [173]. Вночі рівень мелатоніну в мозку більший, ніж вдень. Пінеалектомія, яка зменшує концентрацію циркулюючого мелатоніну практично до нуля, також викликає значне падіння рівня мелатоніну в мозку [173]. Таким чином, рівень мелатоніну в тканинах організму точно відповідає освітленості, за допомогою чого мелатонін може здійснювати контроль всередині хроноперіодичної системи, підлаштовуючи внутрішні осцилятори до зовнішнього "часозадавача"; при цьому ритм мелатоніну одночасно є як годинником, синхро-

нізатором циркадіанних ритмів супрахіазматичних ядер, так і календарем, синхронізатором циркануальних ритмів [174].

Хронорегуляторні властивості мелатоніну опосередковані, в першу чергу, мембранними рецепторами, ймовірно, тільки субтипу 1a [195], на центральних ланках хроноперіодичної системи [104]: годинникові (добові) функції здійснюються через рецептори на супрахіазматичних та інших ядрах гіпоталамуса, а календарні (сезонні) функції — можливо через рецептори на туберальній частці гіпофіза [154, 106] та на підкіркових структурах переднього мозку, що можуть бути задіяні в порівнянні наявної довжини фотоперіоду з попередньою [112]. За допомогою ядерних рецепторів мелатонін може здійснювати довготривалу дію на геном клітин, в першу чергу, протекторну [174, 82].

Неопосередкована рецепторами дія мелатоніну в кожній окремій клітині організму забезпечує ще одну важливу функцію — "очищення" від вільних радикалів. У 1957 році стали відомі перші дані про гальмування серотоніном процесу пероксидного окислення ліпідів, а в 1960 році І. Айзенберг та А.Сент-Дьєрді визначили, що електронодонорні властивості, за допомогою яких низькомолекулярні антиоксиданти забезпечують знешкодження вільних радикалів [35], добре виражені у речовин, що мають індольне кільце [цит. за 31]. Серед останніх найбільш вираженими такими властивостями володіють похідні триптофану, зокрема серотонін. Однак, відкритий тоді ж, у 1959 році, А. Лернером і співавт. мелатонін [131], що синтезується з серотоніну, ще тривалий час ніхто не зв'язував з можливістю забезпечення антиоксидантного захисту в організмі. І тільки на початку 1993 року Д. Тан і співавт. [143], а потім й інші автори [67, 68], вперше встановили наявність у мелатоніну виражених антиоксидантних властивостей.

Зараз відомо, що мелатонін утворюється майже в усіх досліджених живих організмах — від ссавців до одноклітинних водоростей [160, 141], включаючи деяких безхребетних і вищих рослин, зокрема томати [137], і в усіх організмів головними функціями цієї еволюційно консервативної молекули є захист від окисного стресу та синхронізація ендогенних ритмів [169, 160]. Завдяки високій ліпофільності,

молекула мелатоніну здатна проходити всі морфологічні бар'єри і знешкоджувати вільні радикали у ліпідних шарах всіх компартаментів клітини [141, 64]. З іншого боку, на думку Р. Рейтера [173], розчинність мелатоніну у воді не настільки мала (5×10^{-3} М), щоб не забезпечувати захист розчинених у цитозолі молекул, зокрема білків. Крім того, мелатонін є нейрогормоном і, відповідно, володіє природною нетоксичністю [64, 166]. Більше того, на відміну від його попередників 5-гідроксиіндоламінів — серотоніну і N-ацетилсеротоніну — він не проявляє прооксидантної дії, зокрема в неліпідних субстратах [83]. Завдяки своїм антиоксидантним властивостям, мелатонін отримав назву "ідеального інгібітора вільних радикалів" [169, 26] або "найпершого елемента" антиоксидантної системи організму [170]. За антиоксидантною дією мелатонін перевищує дію токоферолу вдвічі, аскорбату — в 1,8 рази, а дію такого відомого ендогенного антиоксиданту, як глутатіону — у три рази [142].

Антиоксидантні властивості мелатоніну, на перший погляд, безпосередньо не пов'язані з його хронорегуляторними функціями. Однак, хронорегуляторна система існує для адаптації організму до несприятливих умов зовнішнього середовища, які, частіше, посилюються у прохолодний і, відповідно, темний період доби і року. Тому збільшення вироблення мелатоніну в темряві буде сприяти адаптаційним можливостям організму. Властивість мелатоніну знешкоджувати вільні радикали може відображати первинну і еволюційно найстародавнішу роль мелатоніну у живих істот [164].

Постає питання: які механізми будуть сприяти подоланню несприятливих умов в світлі періоди доби і року. Тут привертають увагу дані про хронорегуляторні властивості ще одної еволюційно стародавньої молекули — аденозину, якому відводять роль одного з внутрішньоклітинних молекулярних осциляторів хроноритмів [184]. Аденозин, як і мелатонін, володіє вираженими антиоксидантними, а також й антигіпоксантиними і нейромодуляторними властивостями, здатністю регулювати енергетичний гомеостаз клітин [184, 69, 21]. Однак, на відміну від мелатоніну, рівень аденозину в головному мозку та активність ферментів його синтезу в печінці, як показано на щурах, зростає в світловий

період доби і зменшується в темний [184]. Хоча другий, але менший, пік концентрації аденозину в нервовій тканині спостерігається в темновий період доби, що наводить на думку про адитивність нейропротекторної дії аденозину і мелатоніну під час темряви. Цікаво, що аденозин стимулює вивільнення мелатоніну з пінеалоцитів [155]. Наведені дослідження циркадіанних ритмів аденозину в тканинах були проведені на "нічних" тваринах — щурах, і для екстраполяції цих даних на інші тварини і людину потрібні додаткові дослідження.

Отже, у нервовій системі ссавців розташовані елементи хроноперіодичної системи, які морфологічно і функціонально зв'язані між собою та задіяні у виконанні однієї задачі: сприйманні та синхронізації із зовнішнім "часозадавачем" — фотоперіодом — власних періодичних змін. Таким чином, ці частини загальної хроноперіодичної системи організму утворюють локальну внутрішньомозкову фотоперіодичну систему. Фотоперіодична система головного мозку складається з двох частин: циркадіанної та циркануальної. Циркадіанна частина повинна щоденно реагувати на фотоперіод для щодобової синхронізації власних циркадіанних ритмів з наявною довжиною фотоперіоду. Цю частину М. Райтер [168] називає "контекст-незалежною" мелатонін-продукуючою.

Циркануальна частина повинна реагувати не на щоденні зміни фотоперіоду, а на динаміку цих змін протягом якогось тривалішого часу (протягом тижня, місяця, сезону), тобто порівнювати наявну довжину фотоперіоду з попередньою. Це "контекст-залежна" частина [168], що залежить від попередньої довжини фотоперіоду.

Контекст-незалежна (циркадіанна) частина фотоперіодичної системи головного мозку ссавців включає такі основні елементи (рис. 9):

- супрахізматичні ядра як основний ендогенний осцилятор;
- сітківка ока як орган, що сприймає зовнішній "часозадавач";
- симпатична нервова система як нервовий ефекторний ланцюг, що передає синхронізовані ритми до периферичних тканин;
- нейросекреторні ядра гіпоталамуса як гуморальні ефекторні елементи;

- шишкоподібне тіло як орган, що виробляє головний ендогенний синхронізатор для структур головного мозку та периферичних тканин — мелатонін;
- внутрішні нейрональні і гуморальні зв'язки, що з'єднують зазначені елементи між собою, а також елементи, що забезпечують внутрішні зворотні механізми регуляції (наприклад, серотонінергічні волокна від ядер шва).

Інформація про зовнішній фотоперіод передається в циркадіанній частині таким основним шляхом: сітківка — ретиноталамичний тракт — супрахіазматичні ядра — верхні шийні ганглії — шишкоподібне тіло — мелатонін — нейросекреторні ядра гіпоталамуса — периферичні органи. У ссавців існують додаткові структурні елементи та шляхи, які можуть обходити цей основний шлях.

З одного боку, прямі ретинальні проекції отримують інші структури головного мозку, які можуть бути задіяні в циркадіанній хроноперіодичній регуляції [214]. Від латеральної частини оптичної хіазми відходять дорсомедіальні проекції до преоптичної ділянки і супраоптичного ядра гіпоталамуса, а через кінцеву смужку — до передньої таламичної ділянки. Крім того, частина волокон ретиноталамичного тракту не переривається в супрахіазматичному ядрі і направляється каудально в перивентрикулярну і латеральну частини гіпоталамуса до паравентрикулярного ядра, субпаравентрикулярної зони, вентромедіального ядра і компактної частини дорсомедіального ядра. Деякі волокна досягають невизначеної зони (зони інценти). Такі прямі ретинальні входи можуть забезпечувати безпосередню фотоперіодичну модуляцію активності цих структур.

Ряд утворень середньої лінії мозку (ядро ложа задньої комісури, прокомісуральне ядро, субкомісуральний орган та епендима третього шлуночка навколо субкомісурального органа), а також шишкоподібне тіло отримують прямі еференти від латерального колінчастого тіла, особливо від його міжколінчастого листка [105]. Ці дані вказують на причетність циркумвентрикулярних структур мозку, як і самого шишкоподібного тіла, до фотоперіодичної системи.

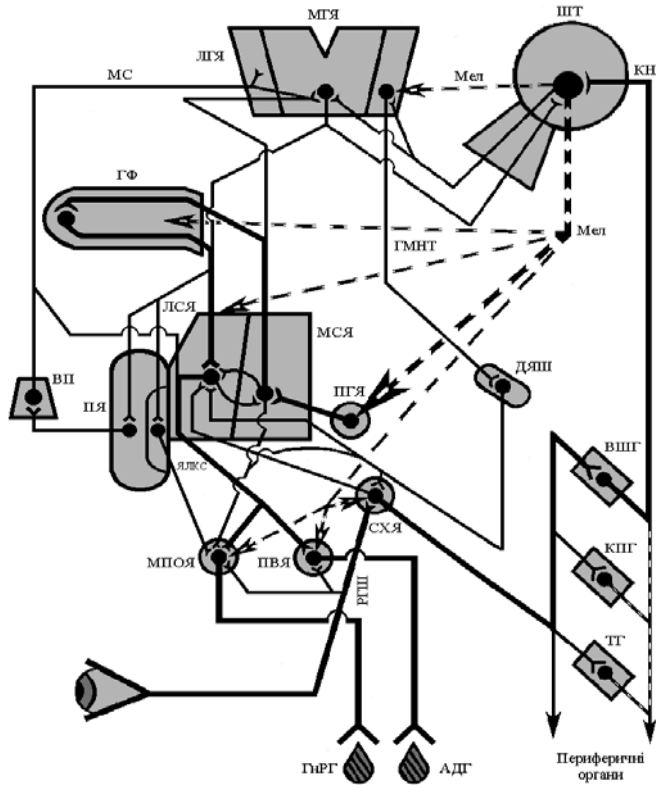


Рис. 9. Фотоперіодична система головного мозку (схематична модель; за [168], із змінами). Умовні позначення: АДГ — вазопресин; ВП — вентральний палідум; ВШГ — верхній шийний ганглії; ГМНТ — габенулярно-міжніжковий тракт; ГнРГ — гонадоліберин; ГФ — гіпокампальна формація; КППГ — крилопіднебінний ганглії; ДЯШ — дорсальне ядро шва; КН — колбочковий нерв; ЛГЯ — латеральне габенулярне ядро; ЛСЯ — латеральне септальне ядро; МГЯ — медіальне габенулярне ядро; Мел — мелатонін; МПОЯ — медіальне преоптичне ядро; МС — медулярна смужка; МСЯ — медіальне септальне ядро; ПВЯ — паравентрикулярне ядро; ПГЯ — передні гіпоталамічні ядра; ПЯ — прилежаче ядро; РГШ — ретиногіпоталамічний шлях; СХЯ — супрахіазматичне ядро; ТГ — трійчастий ганглії; ШТ — шишкоподібне тіло; ЯЛКС — ядро ложа кінцевої смужки. Жирною лінією показаний основний шлях передачі фотоперіодичної інформації; переривчастою лінією — мішені для дії мелатоніну.

З іншого боку, шишкоподібне тіло має тісні прямі зв'язки з структурами епіталамуса, від яких воно через свою глибоку частину (епіфізарну ніжку) отримує центральну іннервацію, названу так на відміну від периферичної симпатичної іннервації. Центральна іннервація надходить в шишкоподібне тіло через габенулярну і задню комісури [116] від таких структур проміжного мозку (зокрема й від тих, що задіяні в реакції нервової системи на гострі стресові впливи): структур епіталамуса — медіального і латерального габенулярних ядер, ядра ложа задньої комісури та претектума (передпокришечного поля) [147, 148]; таламуса — міжколінчастого листка латерального колінчастого тіла [145]; гіпоталамуса — супрахіазматичної частини латерального гіпоталамуса [103] і паравентрикулярного ядра гіпоталамуса [177]. Допускається можливість отримання шишкоподібним тілом аферентів від ядер шва, що розташовані в довгастому мозку [147]. Волокна від таламуса і гіпоталамуса йдуть у складі медулярної смужки до ядер габенули, через які вони проходять транзитом і вступають в глибоку частину шишкоподібного тіла. Від ядер гіпоталамуса до шишкоподібного тіла можуть надходити вазопресинергічні і окситоцинергічні волокна [77], а від ядер шва — серотонінергічні [135].

Між шишкоподібним тілом та епіталамусом існують складні морфологічні і функціональні взаємовідносини, що дало підстави припустити існування єдиної епіталамо-епіфізарної системи за типом гіпоталамо-гіпофізарної [57, 53]. Морфологічними дослідженнями показано, що пінеалоцити з глибокої частини шишкоподібного тіла утворюють довгі відростки, що проникають в медіальне ядро габенули, задню комісуру і претектальне поле та утворюють з нейронами цих структур зв'язки "точка — в точку", що нагадують нейро-нейрональні контакти [163, 129]. А на підставі морфо-функціональних досліджень допускають наявність петлі від'ємного зворотного зв'язку між шишкоподібним тілом і латеральним ядром габенули [204]. Електрофізіологічні дослідження показали можливість безпосереднього впливу на шишкоподібне тіло з боку окремих структур лімбічної системи [134]: стимуляція мигдалеподібного комплексу, а також медіального передньомозкового пучка, так само, як і сітківки

та оптичних шляхів при усуненні периферичної симпатичної іннервації, змінювала електричну активність в шишкоподібному тілі [134, 92, 136].

Електрична стимуляція паравентрикулярного ядра гіпоталамуса показала пригнічення синтезу мелатоніну в шишкоподібному тілі осліплених щурів внаслідок значної редукції активності серотонін-N-ацетилтрансферази протягом світлової та в кінці темної фаз доби, хоча на початку темної фази така електростимуляція була неефективною [178]. У морських свинок електростимуляція паравентрикулярних ядер викликала протилежний ефект — активацію поодиноких пінеалоцитів. Таку невідповідність даних можна пояснити наявністю у морських свинок двох функціонально протилежних типів пінеалоцитів: перший активується світлом та інгібується темрявою, а другий інгібується світлом і активується темрявою [187]. Функція таких пінеалоцитів залишається невідомою, хоча деякі автори [27] припускають, що в шишкоподібному тілі в світлих пінеалоцитах, які відповідають пінеалоцитам першого типу, синтезується серотонін, а в темних, що відповідають пінеалоцитам другого типу, — з серотоніну утворюється мелатонін. Отже, шишкоподібне тіло отримує фотоперіодичну інформацію за двома шляхами [90, 91]: периферичним — повільним і довшим, та центральним — швидшим і коротшим.

У цілому, роль центральної іннервації у функціональній регуляції пінеалоцитів залишається маловивченою. Є лише окремі дослідження, що присвячені порівняльному аналізу участі центральної і периферичної іннервації шишкоподібного тіла у фоторегуляції [147, 134, 25, 32]. Допускається також участь центральної іннервації шишкоподібного тіла від структур епіталамуса — ядер габенули (повідця) в реакції пінеалоцитів на стресові впливи холодом [204]. У зв'язку з цим необхідно згадати роботу, в якій досліджено утворення мелатоніну в пінеалоцитах при гострому іммобілізаційному стресі на фоні голодування і постійного освітлення [133]; при цьому, тобто в умовах зменшеного виділення норадреналіну з симпатичних нервів [4], рівень синтезу мелатоніну зростає, що вказує на роль неадренергічної іннервації в регуляції реакції шишкоподібного тіла на стресорні впливи.

Закінчуючи описувати виключення з основного шляху фотоперіодичної системи, треба зауважити, що супрахіазматичні ядра для деяких циркадіанних ритмів можуть і не бути основними водіями ритмів — осциляторами. Зокрема, описано зберігання температурного ритму у тварин з повним двобічним руйнуванням супрахіазматичних ядер [179]. Аналогічні дані отримані відносно циркадіанного ритму секреції кортикостерону у щурів. Останній факт дав підстави [19] усунути супрахіазматичні ядра з місця ведучого осцилятора в гіпоталамо-гіпофізарно-адреноректорикальній системі і запропонувати на цю роль супраоптичне ядро гіпоталамуса.

У сауропсидів (птахів і плазунів), на відміну від терапсидів (ссавців), будова циркадіанної частини хроноперіодичної системи більш ускладнена [81]. Так, по-перше, здатністю до фоторецепції володіє не тільки сітківка, а і клітини шишкоподібного тіла. Пінеальні клітини сауропсидів є модифікованими фоторецепторами, що не задіяні у сприйнятті кольорів, але є індикаторами тривалості фотоперіоду і дозиметрами сонячної радіації [162]. По-друге, пінеальні клітини сауропсидів володіють здатністю до власної ендогенної ритмічності. Таку здатність синтезувати мелатонін під час суб'єктивної ночі пінеальні клітини сауропсидів підтримують принаймні протягом двох-трьох циклів після повної ізоляції від зовнішніх "часозадавачів" [81]. Тому в хроноперіодичній системі сауропсидів існує щонайменше два незалежних ендогенних осцилятори — супрахіазматичні ядра і шишкоподібне тіло. Залишається нез'ясованим, який з них є ведучим осцилятором. По-третє, "часозадавачем" для пойкилотермних тварин є не тільки фотоперіод, але і ритмічні коливання зовнішньої температури [102, 209]. І по-четверте, хоча мелатонін у сауропсидів утворюється так само, як і у терапсидів під час темного періоду, механізм регуляції синтезу мелатоніну в шишкоподібному тілі сауропсидів протилежний. Симпатичні волокна, що іннервують шишкоподібне тіло, збуджуються при дії світла і, відповідно, вивільняють норадреналін вдень. Однак, норадреналін, ймовірно, через α_2 -адренорецептори [210] гальмує утворення мелатоніну в шишкоподібному тілі, тому вночі при відсутності норадреналіну синтез мелатоніну підвищується [216].

Функціональна організація контекст-залежної (циркануальної) частини фотоперіодичної системи головного мозку значно менше вивчена. Твердо встановлено, що у багатьох організмів циркадіанні ритми задіяні в контролі циркануальних змін, оскільки перші (як було показано вище) беруть участь в механізмах фотоперіодичного вимірювання часу [16], сприймаючи ритми зовнішнього "часозадавача". Вперше таку думку висунув ще в 1936 році Е. Бюннінг [79]. На підставі цього було висунуто ряд гіпотез, що виводять одні ритми з інших: множення (збільшення) періоду циркадіанних ритмів, моделей "зовнішнього співпадання" Е. Бюннінга та "внутрішнього співпадання" К. Піттендріха і В. П. Тищенка [55, 16]. Однак, як зазначає Е. Гвіннер [16], жодна з цих гіпотез, які допускають участь циркадіанних ритмів у створенні білярічної ритмічності, не отримала переконливого експериментального підтвердження.

Циркадіанна (контекст-незалежна) система може лише інформувати організм про відмінність між світловим і темним періодами доби, або між низьким проти високих рівнів мелатоніну, але не про сезонне скорочення чи подовження світлового дня [168]. Особливо стає незрозумілим, як тільки на підставі мелатонінових сигналів хроноперіодична система розрізняє осіннє і весняне рівнодення [112], хоча саме в цей період року виникає фотоперіодична індукція багатьох сезонних ритмів (зимової сплячки, міграції тощо) [55]. Крім того, сам по собі мелатонін відносно, зокрема, статевої системи може володіти як анти-, так і прогонадними властивостями [6, 201].

Іншими словами, як зауважує Дж. Херберт [112], система "фотоперіодичного вимірювання часу" вимагає спеціального нейроанатомічного субстрату в головному мозку. Цей субстрат і, відповідно, циркануальна частина фотоперіодичної системи повинні включати: по-перше, первинний зчитувальний механізм, що реєструє та, можливо, аналізує тривалість мелатонінового пульсу; по-друге, компаратор, що порівнює наявну довжину фотоперіоду з попередньою, для цього він повинен запам'ятовувати тривалість попереднього фотоперіоду; по-третє, акумулятор, який може затримувати відповідь на зміни фотоперіоду і, таким чином, забез-

печувати фоторефрактерність; по-четверте, група ефекторних елементів, що реалізує вироблену в компараторі відповідь на зміну довжини фотоперіоду.

Розповсюджена точка зору, що місцем контролю рівня мелатоніну є передня гіпоталамічна ділянка [112, 167]. Встановлено, що руйнування цієї ділянки призводить до зникнення фотоперіодичних реакцій, але не пошкоджує циркадіанні ритми [110]. Аналогічні ефекти викликає імплантація мелатоніну в цю ділянку [121], не впливаючи при цьому на генерацію внутрішнього мелатонінового сигналу [107]. Ці дані вказують на те, що пошкодження діяльності саме передніх гіпоталамічних ядер блокує передачу інформації від циркадіанної системи до самого компаратора [168].

На роль компаратора запропонована септогіпокампальна система [168]. Така пропозиція заснована на наявності таких фактів. По-перше, досить давно доведено, що одним з нейроанатомічних субстратів пам'яті є гіпокамп [11, 39]. Таким чином, гіпокамп має добре визнану роль в об'єднанні часової інформації, роль, що включає, але не обов'язково, пам'ять про свідомо досліджені проміжки життя [168]. По-друге, гіпокамп разом з септальним комплексом утворює спільну морфо-функціональну септогіпокампальну систему, яка може функціонувати, як в напрямку: медіальне септальне ядро-гіпокамп-латеральне септальне ядро-медіальне септальне ядро [39]; так і, можливо, в зворотному [23]. Така циклічна структура септогіпокампальної системи нагадує "нейронну пастку", в якій тривалий час циркулює збудження; вона може бути морфологічним субстратом різноманітних функціональних систем [27]. По-третє, септогіпокампальна система завдяки своїм різноманітним зв'язкам [36, 23, 28] має ідеальне для компаратора розташування [168]. По-четверте, враховуючи такі морфо-функціональні особливості будови, септогіпокампальну систему вже вважають компаратором, але іншим, який може виконувати роль генератора свідомості та уваги [126]. І, по-п'яте, з'явилися докази участі гіпокампу і всієї гіпокампальної формації у виникненні фотоперіодичних реакцій. Зокрема, показані сезонні, залежні від тривалості фотоперіоду зміни реакції нейронів гіпокампу на дію серотоніну й ацетилхоліну [80, 89], сезонні зміни активності

його ГАМК-ергічних нейронів (нейронів, що містять ГАМК, γ (гамма)-аміномасляну кислоту) [98], а також участь нейрональних зв'язків гіпокампу у фотоперіодичному регресі статевих залоз хом'яків-самців [87].

Участь септальної частини септогіпокампулярного компаратора у фотоперіодичному вимірюванні часу доведена рядом експериментальних досліджень. Доведена роль латеральних септальних ядер в фотоперіодичній регуляції сезонних, статевих і поведінкових змін [23]. Зокрема встановлена потенціяція темної регресії статевих залоз самців щурів після зруйнування латеральних септальних ядер [24]. Іншими авторами доведена роль ще одного септального ядра — ядра ложа кінцевої смужки — в передачі фотоперіодичної інформації на нейрональні ланцюги, що контролюють репродуктивну вісь у самців хом'яків [166]. У цих тварин виявлено зникнення сезонної регресії сім'яників на короткий світловий день після зруйнування ядер ложа кінцевої смужки.

Медіальне септальне ядро отримує прямі аференти від передньої гіпоталамічної ділянки [87], яка, як показано вище, імовірно, є первинним зчитувальним механізмом у фотоперіодичній системі. Крім того, медіальне септальне ядро, як і латеральне, та ядро ложа кінцевої смужки, надсилають прямі еференти до нейросекреторних ядер гіпоталамуса [168, 23, 207] і, відповідно, можуть безпосередньо регулювати активність центральної ланки нейроендокринної системи.

Враховуючи характер морфологічних і функціональних зв'язків в септогіпокампулярній системі, можна вважати, що основним шляхом сприйняття мелатонінового сигналу, вироблення і реалізації фотоперіодичного ефекту є такий (рис. 1): передні гіпоталамічні ядра — медіальне септальне ядро — гіпокампулярна формація — латеральне септальне ядро (ядро ложа кінцевої смужки) — нейросекреторні ядра гіпоталамуса. Одночасно септогіпокампулярна система може реалізувати свої ефекти і через соматичну (рухову) частину центральної нервової системи, впливаючи на активність стріопалідарної системи, зокрема вентрального палідума через прилегле ядро перегородки [168]. У фотоперіодичній системі септогіпокампулярна система може бути одночасно як компаратором, так і ефекторним ланцюгом, а, можливо,

й акумулятором у фотоперіодичній системі головного мозку [112, 180], реалізуючи вироблене фотоперіодичне рішення за допомогою нейросекреторних ядер гіпоталамуса.

Цілком очевидно, що наведена функціональна організація фотоперіодичної системи головного мозку в майбутньому може зазнати деяких уточнюючих змін з огляду на новітню інформацію про гени криптохроми [125]. Це підкреслює необхідність проведення подальших досліджень місця і ролі окремих структур фотоперіодичної системи головного мозку та всієї хроноперіодичної системи у хроноорганізації живого організму.

ДИСФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Вивчення структури, метаболізму і функцій шишкоподібного тіла здорових та хворих не залишає сумніву в тому, що функціональні зрушення характерні для багатьох патологічних станів, які мають істотні відмінності в етіології, патогенезі, морфології, клінічному перебігу та ін.

А.М. Хелімський (1969) запропонував класифікацію уражень епіталамо-епіфізарної ділянки, згідно з якою розрізняють:

1. Порушення гормональної функції:
 - 1.1. Гіпопінеалізм.
 - 1.2. Гіперпінеалізм.
 - 1.3. Диспінеалізм.
2. Ураження шишкоподібного тіла, які супроводжуються внутрішньочерепною гіпертензією.
 - 2.1. Із ендокринними розладами за типом гіпо-, гіпер- та диспінеалізму.
 - 2.2. Без помітних ендокринних розладів.

Гіпопінеалізм

Цей стан виникає при змінненні секреції всіх гормонів епіталамо-епіфізарної ділянки. Основними причинами його можуть бути:

1. Білкове голодування з нестачею триптофану як обов'язкового продукту в синтезі гормону мелатоніну.

2. Низька активність першої ферментної системи (триптофан-гідроксилази або 5-гідрокситриптофан-декарбоксилази) з порушенням процесу перетворення триптофану на серотонін.

3. В₆-авітаміноз.

4. Атрофія або пошкодження шишкоподібного тіла і субкомісурального органа.

Нестача триптофану в їжі відома як один з чинників пелагри або пелагроподібних станів з характерним симптомокомплексом: дерматит, діарея, депресія. Пригнічення функції центральної нервової системи і порушення діяльності шлунково-кишкового тракту викликають зміни в утворенні серотоніну. Порушення обміну мелатоніну призводить до явищ десинхронозу, гіперпігментації відкритих ділянок тіла та інше.

Гіперпінеалізм

Стан, який виникає при надмірній секреції всіх гормонів епіталамо-епіфізарної ділянки і обумовлений:

1. Підвищенням активності першої ферментної системи. Розвивається при маніакально-депресивних станах або церебральних розладах, що призводить до тимчасового підвищення біосинтезу мелатоніну або серотоніну.

2. Розладами кровообігу при захворюваннях серцево-судинної системи, коли клітини шишкоподібного тіла страждають від гіпоксії.

3. Гіперплазією епіталамо-епіфізарного комплексу, зокрема, субкомісурального органа, який в нормі зазнає вікової інволюції.

Як правило, шишкоподібне тіло виконує роль інгібітора ендокринних функцій. В умовах підвищення функціональної активності тієї чи іншої залози, внаслідок зворотного зв'язку, активується епіфізарна паренхіма (Е.С. Ром-Бугославская, 1984).

Диспінеалізм

Хворобливий стан, який виникає внаслідок:

1. Вибіркового зрушення рівня секреції деяких фізіологічно активних речовин епіталамо-епіфізарної ділянки. Можливе при білковому голодуванні з нестачею метіоніну.

2. Зміни активності ферментних систем, які здійснюють синтез мелатоніну із серотоніну.

3. В₂-авітаміноз. Внаслідок нестачі пантотенової кислоти порушується функція клітин-мішеней.

При зазначених патологічних станах виникає диспропорція між секрецією серотоніну і фізіологічно активних речовин.

У ряді випадків всі три стани — гіпопінеалізм, гіперпінеалізм і диспінеалізм — виникають антенатально, формуючись до початку постнатального онтогенезу як один з константних елементів гомеостазу, забезпечуючи індивідуальні особливості реактивності.

Виділяють наступні види патологічних змін у шишкоподібному тілі:

1. Явища аплазії, гіперплазії, ектопічного розміщення і зрідка, агенезії.

2. Дистрофічні зміни інволюційного характеру (амілоїдоз, гіаліноз, відкладання пігменту, кальцинація).

3. Порушення кровообігу, яке переважно носить вторинний характер, внаслідок розладів загальної гемодинаміки або інфекційного процесу. На місці вогнищ крововиливу або некрозу виникають кісти, які можуть зумовлювати тиск на сільвіїв водопровід.

4. Запальний процес в органі при гнійному менінгіті, туберкульозному менінгіті, вродженому сифілісі, який завершується явищами склерозу або дезінтеграції глії.

5. Пухлини — пінеоцитоми і пінеобластоми, які розвиваються з клітин глії або з ембріональних елементів, епендіоми — виникають з епітелію епендимми, що оточує пінеальний паросток.

ГІПОФУНКЦІЯ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Явища гіпофункції шишкоподібного тіла переважно обумовлені анатомічними і функціональними змінами внаслідок пухлин шишкоподібного тіла (тератоми), які у хлопчиків викликають передчасне статеве дозрівання (macrogenitosomia praesox). Це найбільш типовий прояв ендокринних зрушень шишкоподібного тіла.

Захворюванню властива передчасна статева зрілість (в хлопчиків у віці до 10-11 років, у дівчаток — до 9 років), яка має відповідні статеві і фізичні прояви і, часто, розумову неповноцінність (недоумкуватість).

Вперше захворювання описав Marburg, а в 1910 р. Pellizi запропонував назву — передчасна макрогенітосомія. Причини захворювання: пухлини з паренхіматозної тканини органа (тератоми, гліоми, астроцитоми, хоріонепітеліоми та інші), а іноді ураження шишкоподібного тіла сифілітичною гумою або туберкульозом, які викликають деструкцію органа.

Механізм розвитку складний і не до кінця вивчений. Суть процесу полягає в гальмуванні синтезу антигіпоталамічного фактора шишкоподібним тілом, внаслідок чого зростає продукція гонадотропних гормонів у передній частці гіпофіза. Підвищена інкреція лютропіну стимулює у хлопчиків продукцію тестостерону інтерстиціальними клітинами Лейдіга яєчок. Про патогенетичну роль гіпофункції епіфіза в розвитку передчасної статевої зрілості свідчать клінічні спостереження за дітьми з вродженим недорозвиненням органа. Так, з описаних в літературі 9 таких випадків, у 8 спостерігалася macrogenitosomia praesox (Kitay, Altschule, 1954).

David et al. (1963) вказують, що серед 10 випадків передчасного статевого дозрівання у дітей причиною була патологія (переважно пухлини) шишкоподібного тіла, і всі хворі — хлопчики.

Різні запальні і дегенеративні процеси в проміжному мозку, зміни в гіпоталамусі при пухлинах шишкоподібного тіла дають підставу частині авторів стверджувати, що передчасний статевий і фізичний розвиток переважно гіпоталамічного генезу. Вся клінічна симптоматика при цьому розвиваєть-

ся внаслідок зруйнування або здавлювання гіпоталамуса, роль шишкоподібного тіла в розвитку синдрому не визнається.

Це одностороннє твердження. Шишкоподібне тіло і гіпоталамус, зокрема, ядра гіпоталамуса, яким властива нейроендокринна активність, складають разом з іншими структурами єдину нейроендокринну систему. Доведено, що шишкоподібне тіло, продукуючи фізіологічно активні речовини, у взаємозв'язку з гіпоталамусом, має в організмі, що росте, стримуючий вплив на статевий і соматичний розвиток шляхом гальмування функції аденогіпофіза, зокрема, вироблення гонадотропних і соматотропних гормонів. Дегенеративні і запальні процеси в проміжному мозку в цілому або в шишкоподібному тілі, як його складовій, можуть зняти "гальма" і призвести до розвитку macrogenitosomia praecox (В.Г. Баранов, 1977).

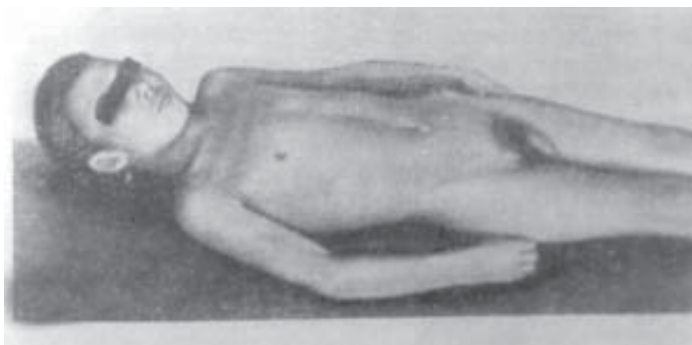
Останнім часом описані випадки передчасного статевого розвитку, переважно у хлопчиків, індуковані атиповими тератомами шишкоподібного тіла, внаслідок яких секретується багато хоріонічного гонадотропіну. Маркером цього патологічного стану є α -фетопротейн, який виділяється пухлинами в надмірній кількості.

Клініка

Прояви передчасного статевого розвитку виникають поступово. Він характеризується збільшенням статевих органів, утворенням сперматозоїдів, появою статевого потягу, ерекціями й еякуляціями. У хворого рано з'являються вторинні статеві ознаки: оволосіння і мутація голосу. Антропометричні показники у хворих переважають над величинами у здорових дітей. Пропорції тіла, ріст скелета і м'язової сили наближаються до показників у дорослих. Можливий і більш швидкий темп психічного розвитку.

Найбільш характерні симптоми: ранній статевий (ерекції, еякуляції, активний сперматогенез) і психічний розвиток, рання зміна голосу і заміна молочних зубів. Спостерігається млявість, сонливість, апатія, передчасне статеве збудження, гіперсексуальність. Хворі низького зросту внаслідок раннього закриття зон росту кісток. Характерні диспропор-

ції тіла: відносно довгий тулуб і короткі кінцівки з добре розвинутими м'язами (рис. 10). У ряді випадків за 1,5-2 роки розміри яєчок досягають величини їх у дорослих, мошонка і передміхурова залоза також збільшуються. У хлопчиків виникає сперматогенез, а у дівчаток — менструації, які можуть набувати регулярного характеру. З'являються вторинні статеві ознаки у хлопчиків: ріст вусів і бороди, оволосіння пахвинних і лобкових ділянок, низький грубий голос. У дівчаток симптоматика передчасного статевого дозрівання наступна: гіпертрофія соромітних губ, розвиток молочних залоз, пігментні розлади, оволосіння на лобку, відомі навіть випадки вагітності.



а



б

Рис.10. Передчасне статеве дозрівання, викликане пухлиною шишкоподібного тіла (за Хелімским А.М., 1969):

а — хворий 13 років; б — хворий 14 років.

Цій симптоматиці властиві зміни нервової системи. Внаслідок підвищення внутрішньочерепного тиску виникають напади головного болю в лобній або потиличній ділянках з нудотою і блювотою, психічні розлади. З'являються зіничні симптоми; застійні диски зорових нервів. При залученні до пухлинного процесу середнього мозку виникає птоз, зміни реакцій зіниць, анізокорія, диплопія, косоокість, вертикальний ністагм, парез і параліч погляду, порушення слуху, шум у вухах. Зміни в мозочку проявляються порушенням ходи, атаксією, скандованою мовою. Поширення пухлини на гіпоталамічну ділянку супроводжується безсонням або сонливістю, поліфагією, явищами нецукрового діабету: полідипсією, поліурією та ін.

Інші процеси, які призводять до атрофії шишкоподібного тіла, також можуть викликати передчасне статеве дозрівання або надмірний розвиток статевих органів.

Описані випадки, коли і пінеалома, тобто пухлина з паренхіми шишкоподібного тіла, супроводжувалась передчасним статевим дозріванням. Диференціальний діагноз з іншими формами передчасного статевого дозрівання полегшується при появі неврологічних ознак.

Наводимо історію хвороби передчасного статевого розвитку в хлопчика з підозрою на пухлину шишкоподібного тіла (спостереження І.В. Осокіної, 1990).

Хворий К., 2,5 років поступив у дитячу клініку 19.01.1989 р. Батьки вказують на прискорений розвиток зовнішніх статевих органів дитини, оволошіння на лобку, часті ерекції, прискорений фізичний розвиток, напади насильницького сміху.

З анамнезу життя відомо, що хлопчик від третьої вагітності, других пологів. Маса тіла при народженні 3400 г. У віці 1 міс. діагностована вроджена катаракта лівого ока. У 10-місячному віці розвинувся судомний синдром.

Обстеженням у неврологічному відділенні виявлено вроджений токсоплазмоз. Проведено три курси лікування хлоридином. Після цього судоми зникли, контрольні аналізи на токсоплазми негативні. Коли дитині виповнився 1 рік, батьки звернули увагу на швидке зростання розмірів зовнішніх статевих органів.



а



б

Рис. 11. Зовнішній вигляд хворого К., 2,5 років (а). Зовнішні геніталії того ж хворого (б) (за Осокиной И.В., 1989).

Хворий обстежений ендокринологом: екскреція 17-КС з сечею від 0,9 до 3,2 мг/добу, вміст в крові лютеїнізуючого гормону 75,0 МО/мл, фолікулостимулюючого гормону — 2,7 МО/мл, тестостерону — 200 нг/мл.

Ультразвуковим обстеженням виявлена надмірна гіпертрофія надниркових залоз.

Спираючись на результати обстеження, встановлено діагноз вродженої дисфункції кори надниркових залоз. У липні 1988 р. призначено преднізолон в дозі 2,5 мг/добу. Незважаючи на отримане лікування, симптоми передчасного статевого розвитку прогресували: з'явилось оволосіння на лобку, почастишали ерекції, погрубішав тембр голосу, дитина почала значно випереджати однолітків в психосоматичному розвитку, виникли напади насильницького сміху.

Об'єктивно: довжина тіла 104 см, маса — 20 кг. Статура — видовжений тулуб, вкорочені Оподібно викривлені нижні кінцівки (рис. 11). Окружність голови 51 см, лобні виступи збільшені. Ліва очна щілина і ліве око менші за праву очницю і праве око. Печінка і селезінка не збільшені. Артеріальний тиск 90/60 мм рт. ст. Розвиток зовнішніх статевих органів відповідає 14-16-річному віку. Оволо-

сіння на лобку II ступеня, статевий член в спокійному стані завдовжки 8 см, діаметром 2,5 см. Яєчка еластичні, праве розміром 2,5x3,6 см, ліве — 3,2x2,2 см. Мошонка складчаста, пігментована. Голос грубий. Психічний розвиток знижений.

Лабораторні дослідження. Екскреція з сечею 17-КС — 5,9 мкМ/добу, 17-ОКС — 1,9 мкМ/добу. Вміст в плазмі ЛГ — 10,0 ОД/л, ФСГ — 7,5 ОД/л, тестостерону — 12,3 нмоль/л, афетопротеїн і хоріонічний гонадотропін — в межах норми.

Кістковий вік відповідає 7-7,5 рокам. При краніографії виявлено ознаки підвищеного внутрішньочерепного тиску. На ЕЕГ — ознаки залучення в патологічний процес дієнцефалічних відділів мозку, порушення лікворної динаміки.

При УЗД і комп'ютерній томографії надниркових залоз ознак пухлинного процесу не виявлено; гіпертрофія надниркових залоз відсутня. Комп'ютерною томографією головного мозку встановлено дифузне розширення пінеальної цистерни із зоною помірно підвищеної щільності всередині, перифокальну кальцифікацію. На підставі проведеного обстеження поставлено діагноз: пухлина пінеальної зони.

Рекомендовано зробити повторну комп'ютерну томографію через 6 міс. При збільшенні розмірів утворення — провести променеви терапію. Хворому призначено препарат протиандрогенної дії, андрокур у дозі 75 мг/добу.

Описаний випадок доводить, що поява синдрому передчасного статевого розвитку у дітей вимагає диференціальної діагностики з пухлиною шишкоподібного тіла.

Діагностика

Діагностика гіпофункції шишкоподібного тіла ґрунтується на характерних клінічних проявах мозкової симптоматики передчасного статевого і соматичного розвитку і результатів додаткових методів дослідження — електроенцефалографії, пневмоенцефалографії, вентрикулографії, ангіографії, комп'ютерної томографії.

На електроенцефалограмі в базальних відділах мозку виявляються вогнища патологічної електричної активності.

Диференціальний діагноз проводять, в першу чергу, з передчасним статевим і фізичним розвитком наднирничкового і генітального походження (табл. 3).

Таблиця 3
Передчасний статевий розвиток (за Уілкінсом)

Ознаки	Хлопчики	Дівчатка	Симптоми
Ураження мозку	Пухлина мозку Енцефаліт Вроджений дефект гіпоталамуса	Пухлина мозку Енцефаліт Вроджений дефект гіпоталамуса Синдром дисплазії кісток і пігментації шкіри.	Яєчка або яєчники розвиваються нормально, сперматогенез або овуляція можливі Статеві гормони виділяються в кількостях, властивих нормальному пубертатному розвитку
Ідіопатична активація гіпофіза Ураження статевих залоз	«Конституціональний тип» Пухлина інтерстиціальних клітин Тератома	«Конституціональний тип» Гранульозоклітинна пухлина Тератома Хоріонепітеліома Лютеома або текома	Пухлина однієї статевий залози; друга статева залоза незріла або атрофована Сперматогенез або овуляція відсутні Статеві гормони виділяються в надмірній кількості Яєчка невеликі і незрілі, іноді збільшені, містять абераційну тканину надниркових залоз
Ураження кори надниркових залоз	Вроджена гіперплазія Пухлина Післяпологова гіперплазія		Сперматогенез не відбувається Андрогени виділяються в надмірній кількості При вродженій гіперплазії може бути недостатність кори надниркових залоз

Ранньому статевому і фізичному розвитку, обумовленому гіперкортицизмом (пухлина або вроджена вірілізуюча гіперплазія кори надниркових залоз), не властиві гетеросексуальні статеві ознаки. У хлопчиків не буває збільшення яєчок, вони залишаються маленькими і незрілими, відсутній сперматогенез, а у дівчаток спостерігається вірілізація, оволосіння за чоловічим типом, розвиток скелета за конституцією чоловічої статі, гіпертрофія клітора, недорозвинення молочних залоз, матки, яєчників, відсутні менструації.

Вроджена вірілізація внаслідок гіперплазії кори надниркових залоз переважає в осіб жіночої статі. Застосування оксигено-супраренорентгенографії для виявлення гіпертрофії або пухлини надниркових залоз набуває вирішального значення для виключення епіфізарного і підтвердження надниркового генезу захворювання. З метою діагностики можна застосувати також оксигеноретроперитонеумтомографію (введення кисню в параректальну ділянку з наступною томографією).

На оглядових рентгенограмах черепа можна виявити ознаки підвищеного внутрішньочерепного тиску і звапнення в ділянці збільшеного шишкоподібного тіла. На пневмоенцефалограмах визначається деформація заднього відділу III шлуночка, розширення передніх відділів III і бокових шлуночків із зміщенням їх задніх відділів.

Виявлення в крові підвищеного вмісту і збільшення екскреції з сечею епіфізарних гормонів, зокрема мелатоніну, має виняткове значення у встановленні кінцевого діагнозу.

До допоміжних методів діагностики слід віднести ЕЕГ і дослідження спинномозкової рідини (збільшення вмісту білка і підвищений цитоз).

При гіперкортицизмі, на відміну від ранньої макрогенітосомії, як у хлопчиків, так і у дівчаток, різко зростає виділення з сечею 17-КС. На рентгенограмах із застосуванням пневмосупраренографії у цих хворих виявляють пухлину або двобічну гіперплазію надниркових залоз.

Диференціальний діагноз макрогенітосомії з раннім статевим і фізичним розвитком генітального походження (пухлини яєчка і яєчників) не такий складний, оскільки ці залози легкодоступні для обстеження.

Передчасне статеве дозрівання диференціюють також з *pubertas praecox*. Ранній пропорційний фізичний, статевий і психічний розвиток, без ендокринних зрушень і змін у центральній нервовій системі, дозволяє діагностувати *pubertas praecox*.

До передчасного статевого і соматичного розвитку можуть призвести сифілітичні гуми або туберкульози шишкоподібного тіла. Описані випадки ранньої макрогенітосомії після енцефаліту, внаслідок крововиливу в шишкоподібне тіло, внутрішньочерепної гідроцефалії, пухлин сірого пагорба, дна III шлуночка.

Слід мати на увазі, що рання макрогенітосомія пінеально-го походження властива тільки хлопчикам.

ГІПЕРФУНКЦІЯ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Parhon (1930), Milcu (1938) та ін. описали хворих з явищами гіперфункції шишкоподібного тіла.

Головними симптомами підвищеної функції шишкоподібного тіла є недорозвинення статевих залоз і вторинних статевих ознак (гіпогеніталізм).

Встановлення точного діагнозу викликає затруднення, оскільки можуть бути різні причини недорозвинення статевих залоз і статевих органів. Розрізняють гіпофізарну, гіпоталамічну і наднирникову форми гіпогеніталізму. Діагноз не викликає сумніву, коли в шишкоподібному тілі виявлено патологічний процес, який супроводжується зруйнуванням тканини органа і сусідніх нервових центрів.

За даними Gignolini і Rothman гіперфункція шишкоподібного тіла може бути обумовлена утворенням у ньому конкрементів. У ряді випадків можна виявити первинні зміни в гіпоталамусі і вторинні зрушення функції шишкоподібного тіла. В літературі описані випадки гіперпінеалізму у хворих на шизофренію з розладами функції середнього мозку. Встановлено синергізм між нервовими клітинами вузлів епіталамуса (*ganglion habenula*) і пінеалоцитами.

Виникають труднощі в диференціюванні гіперепіфізарного синдрому від адипозогенітальної дистрофії. Діагноз

не викликає сумніву, коли виявлена аденома або інші пухлини шишкоподібного тіла, які викликають руйнування тканини органа і поряд розміщених нервових центрів.

Існує цілий ряд гіпотез відносно патогенезу порушення статевої функції при патології шишкоподібного тіла. Вважають, що в нормі шишкоподібне тіло має гальмівний вплив на гіпоталамічні центри, які контролюють статеве дозрівання. З другого боку, гіперфункція шишкоподібного тіла викликає припинення статевої функції внаслідок пригнічення секреції в аденогіпофізі гонадотропних гормонів.

ПУХЛИНИ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Пухлини шишкоподібного тіла або пінеальної зони складають від 0,4 до 1,5 % всіх внутрішньочерепних пухлин. Вони переважають у людей віком до 20 років, здебільшого в осіб чоловічої статі.

У дітей частота пухлин епіталамічної ділянки значно більша, ніж у дорослих. Пінеоцитоми і пінеобластоми зустрічаються у дітей, герміноми виявляються як у дітей, так і у дорослих у віці 20-30 років, причому частіше у чоловіків. Це пухлини, які мають найбільшу гістологічну строкатість. Нараховують близько 15 різних морфологічних типів пухлин шишкоподібного тіла.

Відповідно до сучасної класифікації, розрізняють такі гістологічні варіанти пухлин пінеальної зони:

1. Пухлини, які розвиваються з ембріональних клітин (*герміноми, ембріональні карциноми, хоріокарциноми, тератоми, супраселярні ектопічні пінеаломи*).

2. Пухлини з паренхіматозної тканини шишкоподібного тіла (*пінеоцитоми, пінеобластоми, астроцитоми, гліобластоми*).

3. Парапінеальні пухлини (*мезенхімальні пухлини, гліоми, гангліоцитоми, менінгіоми, ліноми, епідермоїдні і дермоїдні кісти, гемангіоперицитоми*).

За клінічним перебігом розрізняють:

1. Злоякісні пухлини пінеальної зони, що складають від

50 до 80 % всіх пухлин цієї ділянки. До них відносяться: *пінеобластоми, герміноми, диференційовані епендимомы, хоріоїдкарциноми, медулобластоми, гедиференційовані астроцитомы, деякі гліомы*. Ці пухлини мають різну консистенцію, часто інфільтрують підлеглі ділянки мозку, нерідко досягають великих розмірів.

2. Доброякісні пухлини. Вони становлять 43 % всіх пухлин пінеальної зони. До них відносяться: *пінеоцитомы, тератоми, фібрилярні астроцитомы, дермоїди, епідермоїди, епендимомы, субепендимомы, менингіомы, ліпомы*. Ці пухлини мають щільну консистенцію, чітко відмежовані від прилеглої мозкової тканини, вкриті капсулою, нерідко досягають значної величини. Тератоми часто містять кісти. Пухлини шишкоподібного тіла, в основному, розміщуються в сагітальній площині, проте можливі варіанти асиметричного розташування новоутворень.

3. Кісти. Вони становлять 13,5 % всіх пухлин. Це *арахноїдальні кісти, дизембріогенетичні, дермоїдні та пухлинні кісти*.

Патологоанатомічна класифікація пухлин у ділянці шишкоподібного тіла (за Р. Calabzesi, Ph. S. Schein, 1993):

I. Пухлини типового клітинного походження:

А. Типові тератоми і тератоїдні пухлини.

Тератома (*дермоїд та епідермоїд* включно).

Ембріональна карцинома.

Хоріокарцинома.

Рабдоміосаркома.

В. Гермінома (*атипова тератома, пінеалома*) шишкоподібного тіла.

Ектопічна (вище турецького сідла) гермінома.

II. Пухлини шишкоподібного тіла, паренхімального походження:

А. Пінеобластома.

В. Пінеоцитома.

III. Гліальні та інші форми.

А. Астроцитома.

В. Гліобластома.

С. Епендимома.

Д. Папілома судинного сплетення.

Е. Менингіома, гемангіоперицитома.

IV. Кісти:

- А. Епідермоїдні і дермоїдні кісти.
- В. Незлоякісні кісти і ураження судинних тканин.
Арахноїдні кісти.
Артеріовенозні злоякісні утворення.
Аневризми вени Галена.

Залежно від особливостей локалізації і переважного спрямування росту, виділяють три топографо-анатомічні варіанти новоутворень шишкоподібного тіла.

1. Пухлини, які ростуть в оральному напрямку. Основна маса їх розміщується в задніх відділах III шлуночка, передній край іноді досягає міжшлуночкового отвору, тоді як задній не виходить за межі валика мозолястого тіла.

2. Пухлини, які мають центральне розміщення, відносно рівномірно впливають на оточуючі відділи мозку. Вони овальної або кулястої форми. Ці пухлини зміщують доверху валик мозолястого тіла, відтісняють каудально верхній черв'як мозочка, вентрально здавлюють латеральний водопровід і ніжки мозку.

3. Пухлини з переважним каудальним ростом. Основна частина пухлини розміщується в ділянці тенторіального отвору, здавлює верхні відділи мозочка і IV шлуночка. При цьому передній полюс пухлини знаходиться на краю мозолястого тіла, а задній може досягати середини IV шлуночка.

ПУХЛИНИ З ЕМБРІОНАЛЬНИХ КЛІТИН

Пухлини шишкоподібного тіла складаються з клітин різних типів, мають особливу будову, що ускладнює їх класифікацію. Найбільш характерною первинною пухлиною, яка розвивається з ембріональних клітин, є пінеалома.

Пінеаломи

Термін "пінеалома" запропонував Krabbe (1917). У літературі зустрічаються й інші назви: пінеоцитома (Л.И. Смир-

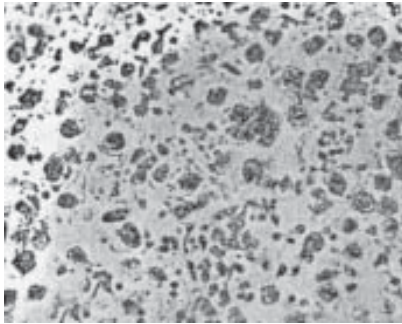
нов, 1957); пінеалоцитома (W. Verblinger, 1944); аденома шишкоподібної залози (Г.М. Геккель, 1939). Виникають пінеаломи переважно в ранньому дитячому віці, хоча описані випадки і у дорослих. У дітей вони становлять 2,6 % всіх пухлин і 3,7 % — нейроектодермальних пухлин. Майже 90 % випадків всіх епіфізарних пухлин виникають у чоловіків. Співвідношення пінеалом у чоловіків і жінок складає 5:1 — 3:1. Пінеаломи становлять до 20 % від усіх новоутворень шишкоподібного тіла. Макроскопічно пінеалома має вигляд щільного вузла сіро-червоного кольору, ззовні оточеного капсулою. Знизу до пухлини прилягає стовбур мозку. Зверху — потовщення мозолястого тіла, знизу — мозочок, спереду — III шлуночок. На розрізі мають часточкову структуру. Іноді пухлина позбавлена капсули і проникає в оточуючу нервову тканину.

Гістологічна структура їх досить типова (рис. 12). Основну масу складають клітини, які щільно прилягають одна до одної і місцями утворюють мозаїкоподібні комплекси. Клітини пухлини округло-овальної, полігональної або грушоподібної форми, часто з відростками. Цитоплазма у вигляді вузького обідка оточує ядро. Ядра великі, овальні або кулясті, з чіткою хроматиною зернистістю.

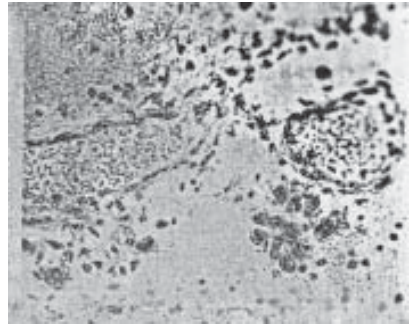
У тканині пухлини виявляються гігантські клітини з пінистою цитоплазмою. Поряд з цим спостерігаються у вигляді невеликих скупчень або хаотично розміщені дрібні лімфоцитоподібні клітини, з округлими гіперхромними ядрами.

У пухлині помірна кількість судин, стінка їх не зазнає патологічних змін. Багато сполучнотканинних волокон, пучки яких нерідко поділяють її на частки, тканина органа часто зазнає звапнення.

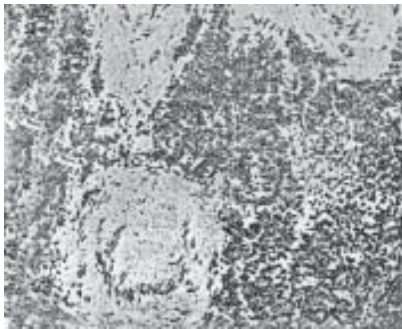
Ріст пухлини інфільтративний, окремі клітини на значну глибину проникають у підлеглу нервову тканину, можуть виявлятися в субарахноїдальному просторі на деякій відстані від пухлинного вузла як свідчення інфільтративного росту. Межі пухлини макроскопічно визначаються чітко.



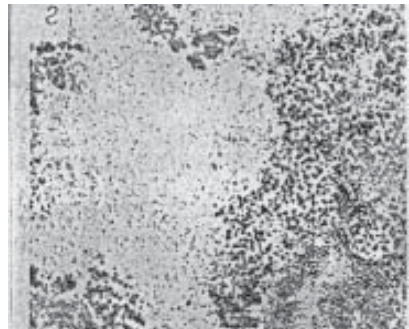
а



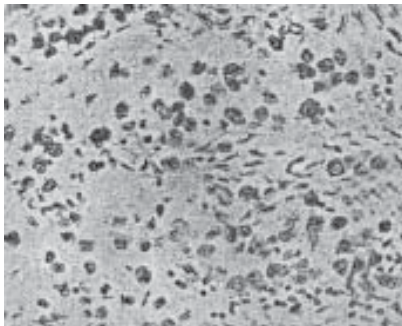
б



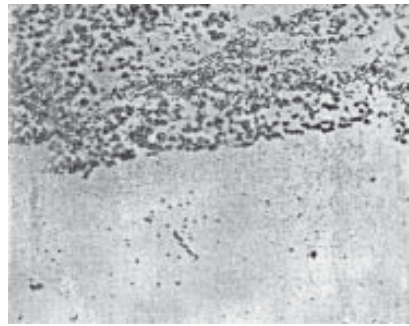
в



г



д



е

Рис. 12. Пінеалома (за Ромодановым А.П., 1965):

а — пінеалома. Загальний вигляд пухлини; б — пінеалома. Поширення пухлинних клітин по субарахноїдальному просторі мозку; в — злоякісна пінеалома. Судини в пухлині. Фіброз судинних стінок; г — злоякісна пінеалома. Вогнище коагуляційного некрозу; д — метастаз пінеаломи в ділянку кінського хвоста. Загальний вигляд пухлинної тканини; е — метастаз пінеаломи в м'які мозкові оболонки.

Злоякісні пінеаломи

Тканина пухлини складається з помірно поліморфних великих клітин з надмірною цитоплазмою, чіткими межами. Ядра клітин опуклі, овальні, грушоподібні або неправильної форми. Спостерігаються гігантські клітини з різко гіперхромними ядрами і мітотичними фігурами поділу. Структура пухлини неоднорідна: місцями клітини розміщуються комплексами, місцями — хаотично. Визначаються дрібні лімфоцитоподібні елементи з округлими гіперхромними ядрами.

Судин в пухлині невелика кількість, але нерідко їх може бути багато. Стінки судин зазнають фіброзних змін, в окремих — спостерігається гіперплазія ендотелію. Іноді виявляються великі судини з різко розширеним просвітом, переповнені кров'ю, з явищами стазу; окремі судини тромбовані.

Сполучнотканинні тяжі просякають пухлину в різних напрямках, виявляються вогнища некрозу, оточені дрібними клітинами з дегенеративно зміненими ядрами. Ріст переважно інфільтративний. Спостерігається дифузне вростання клітин пухлини у підлеглу нервову тканину, місцями на значну глибину.

На відміну від звичайних, злоякісним пінеаломам властиві густе розміщення клітинних елементів, поява дрібних клітин з дегенеративно зміненими ядрами, вогнища некрозу, гіперплазія і активація ендотелію судин, метастазування пухлин в субарахноїдальний простір (А.П. Ромоданов, 1965).

У процесі росту пінеаломи поширюються на гіпоталамус, що призводить до появи вегетативних та ендокринологічних симптомів.

Серед ендокринологічних симптомів при пінеаломмах досить часто виникають передчасне статеве дозрівання і поліурія. Щодо *macrogenitosomia praecox*, то прояви описані раніше. Зупинимося на іншій симптоматиці. Приєднуються явища виснаження, облісіння, порушення статевих функцій, сукупність яких носить назву синдрому Сіммондса. Зважаючи, що подібні прояви можливі при ожирінні, наведемо більш детальну їх характеристику при пінеаломмах.

Серед симптоматики переважає втрата апетиту, загальне виснаження. Лабораторно визначається зниження функції

надниркових залоз, щитовидної і статевих залоз, спостерігається картина пангіпофізарної гіпофункції як наслідок порушення шляхів, що з'єднують центри гіпоталамуса і гіпофіза. Цим зумовлюється надмірна маса і великий діурез (поліурія). Виникають запори, порушується секреція слини і терморегуляція, знижується артеріальний тиск. Зазначені симптоми обумовлені порушенням вегетативних центрів гіпоталамуса.

Залучення в процес перехрестя зорових нервів або тиск пухлини на цю ділянку призводять до часткової атрофії зорового нерва, зниження гостроти і звуження поля зору. З поширенням пухлини на верхні пагорбки чотиригорбкових тіл приєднується симптом Parinaud, симптом Anton і Корсакова, зіничний симптом псевдо-Argyll-Robertson.

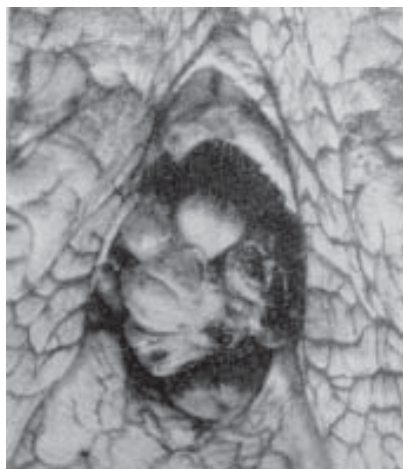
Вказаний симптомокомплекс є наслідком залучення або поширення патологічного процесу на гіпоталамус.

Герміноми

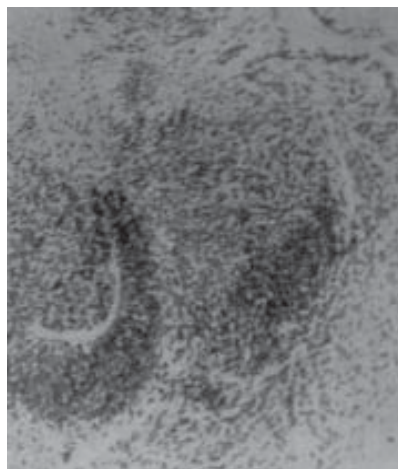
Їх називають ще ектопічними пінеаломами. Герміноми ростуть відносно окремим вузлом. Макроскопічно визначається чітка межа між пухлиною й оточуючою мозковою тканиною, хоча вузол і не має капсули. Герміноми поширюються і дифузно, без макроскопічної межі між пухлиною і мозковою тканиною, проростають у верхні відділи стовбура мозку й обидва таламуси. Іноді вони вростають в ніжку мозку, верхній черв'як і верхню поверхню півкуль, мозочок, кришку мозку, валик мозолястого тіла. Можливі метастази пухлин в суббепендимальний шар передніх рогів обох бокових шлуночків.

Тератоми

Близько 10 % всіх епіфізарних пухлин складають типові тератоми шишкоподібного тіла; містять клітини всіх зародкових шарів, чітко відмежовані від оточуючої мозкової тканини, за щільністю не гомогенні, з окремими кістами (рис. 13).



а



б

Рис. 13. Тератома шишкоподібного тіла (за Хелимским А.М., 1969): а — зовнішній вигляд пухлини; б — справжня розетка, за будовою нагадує субкомісуральний орган. Збільш.×120.

Тератомам властиві великі розміри; вони відтісняють в боки таламус, вниз — оральний відділ стовбура мозку, назад — верхні нервові відділи черв'яка і півкуль мозочка. Можуть вклинюватись у водопровід середнього мозку.

Іноді трапляються тератоїдні пухлини, які містять тільки ектодермальні і мезенхімальні елементи, на відміну від типових тератом, утворених клітинними елементами трьох зародкових шарів.

Інші пухлини епіфізарної зони можуть виникати з нейрогліальної тканини (гліобластоми або поліморфні спонгіобластоми) з гангліозних клітин (гангліоневриноми) або із стінки III шлуночка (гліоми, астроцитоми, саркоми, гемангіоми та інші). Епіфізарний синдром спостерігається при кістах, що виникають з рудиментарної епіфізарної кишені. Вони з'являються в зрілому віці. Описані і хоріонепітеліоми шишкоподібного тіла.

Локалізація і спрямування росту пухлин шишкоподібного тіла обумовлює особливості неврологічної симптоматики.

Специфіка цих пухлин полягає в тому, що вони ростуть вздовж III шлуночка мозку в напрямку гіпоталамуса. Коли пухлина мала, то ніяких зрушень не виникає, з її ростом здавлюється гіпоталамус і з'являються симптоми уражень проміжного мозку. Відомості щодо локалізації пошкоджень, які отримані при патологоанатомічних розтинках, вказують, що уражується переважно задній відділ гіпоталамуса. Іноді спостерігається проникнення через лійкоподібне утворення пухлинних клітин.

Пухлини шишкоподібного тіла призводять до прискореного розвитку статевого апарату, недостатності статевої функції, акромегалії, епілептиформних нападів, порушення загального розвитку організму, поліурії, булемії, летаргії та інше. Підвищення внутрішньочерепного тиску зумовлює симптоми з боку чотиригорбикових тіл: зміну реакції зіниць, порушення гостроти і поля зору, головний біль, пароксизмальні судоми, симптоми ураження екстрапірамідних шляхів, зміну психіки, ослаблення пам'яті, туговухість та інші.

Пінеобластома

Наводимо спостереження А.М. Коновалова з співавт. (1990).

Хворий Ш., 18 років, поступив на лікування із скаргами на нецукрове сечовиділення, спрагу — за добу випивав до 13 л води, зникнення оволосіння на обличчі, гіпертермію, прогресуюче виснаження, головний біль, сухість шкіри.

При обстеженні: пульс до 44 ударів за 1 хв, різке зниження корнеальних рефлексів, постійний конвергуючий ністагм, хоботковий рефлекс, параліч погляду вгору, периферичний парез VI та VII черепно-мозкових нервів з обох боків, тремтіння пальців рук.

Лабораторне обстеження: екскреція 17 КС до 4,2 г/добу. У лікворі — білок 0,72 %, цитоз 210/3.

Диски зорових нервів бліді, гострота зору — 0,1.

На пневмоенцефалограмі — розширення III та IV шлуночків і водопроводу мозку. На вентрикулограмі з майодилом — дефект заповнення в задньоверхній частині III шлуночка і повна оклюзія на рівні орального відділу водопроводу мозку. На ангиограмах — розвернення артерій супратенторіально за гідроцефальним типом. У лікворі явища гіперальбумінозу — до 2,96 % і плеоцитоз до 600/3.

Проведена операція Торкільдсена з правого боку. Через 5 діб після операції розвинулась гіпертермія, почастішало дихання до 50 разів за 1 хв, і при явищах первинної зупинки серця хворий помер.

На розтині: пухлина шишкоподібного тіла (*pineoblastoma*) утворює вузол діаметром 3 см, проростає в передні пагорби, претектальну ділянку, задні щипці мозолястого тіла, в покриття і судинне сплетіння III шлуночка. Пухлина зміщує вперед і вниз зоровий пагорб, вгору — мозолясте тіло, впинається зліва у ділянку шлуночкового трикутника до епендими, а в нижньому своєму відділі росте в *tapetum*, деформує і зміщує вправо *splenium*.

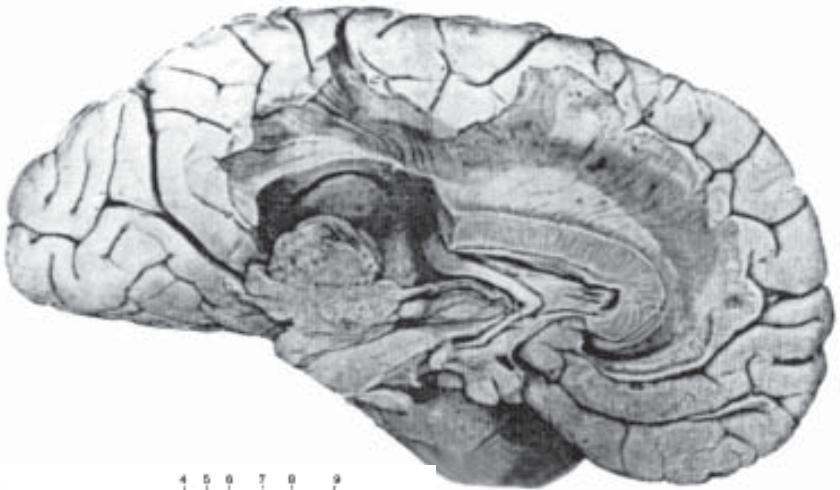
Крім того, виявлено пухлинний процес у подушці лівого таламуса і метастаз — у сірій пагорб (*tuber cinereum*) (рис. 14).

Наведемо ще один приклад пінеобластоми гігантських розмірів із вrostанням в III шлуночок, не з'єднаної з його стінками і судинами (спостереження А.М. Коновалова з співавт., 1990).

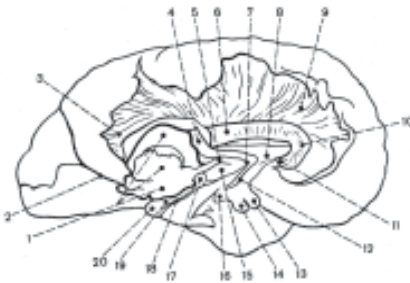
Хворий Ш., 17 років, слюсар, раптово відчув двоїння в очах. Хвороба швидко прогресувала і через 1 міс. після появи перших симптомів у важкому стані доставлений в нейрохірургічне відділення.

Об'єктивно: парез окорухових нервів з обох боків, ністагм, підвищення сухожилкових рефлексів зліва з різними проявами гіпертензійного синдрому.

За даними ангиографії визначається пухлина задніх відділів III шлуночка. Проведена операція Торкільдсена з обох боків. Через 3 доби після операції хворий помер. Макропрепарат розтину показано на рис. 15, 16, 17.



а



б

Рис. 14. Пухлина шишкоподібного тіла, що вросла в чотиригорбикову пластинку (за Коноваловым А.Н. и соавт., 1990):

а – вилущені ободкова звивина і поперековий пучок. Вирізане вікно в форсепс мозолястого тіла і відпрепарована пухлина в глибині лівої півкулі. Прогляда-

ються вузли пухлини в подушці і в сірому пагорбі; б – схема до рис.14 а: 1 – tumor; 2 – truncus fissurae calcarinae; 3 – forceps posterior; 4 – plexus chorioideus; 5 – fornix; 6 – corpus callosum; 7 – for. interventricularae; 8 – septum pellucidum; 9 – radiatio corporis callosi; 10 – genu corporis callosi; 11 – columna fornicis; 12 – rostrum; 13 – chiasma opticum; 14 – метастаз пухлини в сірий пагорб; 15 – massa intermedia thalami; 16 – corpus mamillare; 17 – пухлинний вузол у подушці зорового пагорба; 18 – aqueductus cerebri (Sylvii); 19 – colliculus superior; 20 – colliculus inferior.



Рис. 15. Пухлина шишкоподібного тіла грушоподібної форми заповнює весь розширений III шлуночок та блокує міжшлуночкові отвори. Водянка бокових шлуночків (за А.Н. Коноваловым и соавт., 1990).



Рис. 16. Пухлина шишкоподібного тіла (за Коноваловым А.Н. и соавт., 1990). Пухлина вивихнута з III шлуночка і відкинута назад. Відсутні зв'язки з утвореннями III шлуночка.

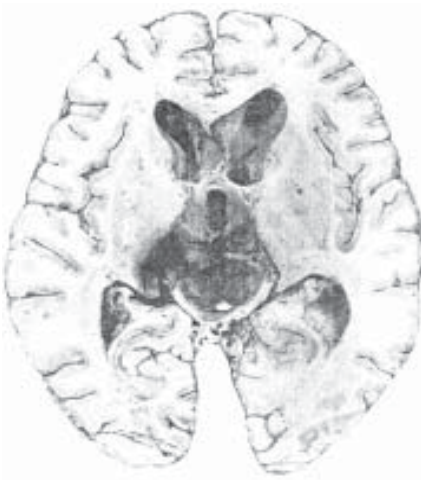


Рис. 17. Той самий препарат, що й на рис.15. Пухлина шишкоподібного тіла видалена. Видно розширену порожнину III шлуночка.

КЛІНІКА ПУХЛИН ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Передчасний статевий і соматичний розвиток, як відомо, можуть бути зумовлені різними за походженням і гістологічною будовою пухлинами шишкоподібного тіла. Проте встановити їх характер за клінічними проявами не завжди можна. Має значення інтенсивність розвитку симптомів пухлини. Повільне прогресування органічної неврологічної симптоматики може свідчити про доброякісну пухлину шишкоподібного тіла. При злоякісному генезі неврологічні симптоми розвиваються швидко. Характер симптоматики залежить і від спрямування росту пухлини, ступеня пошкодження сусідніх ділянок мозку, порушення ліквородинаміки і кровообігу.

Незалежно від варіантів топографо-анатомічного розміщення пухлини, клінічні прояви захворювання характеризуються гіпертензійно-гідроцефальною вогнищевою неврологічною симптоматикою з вегетативними зрушеннями, до яких, в першу чергу, відноситься передчасний статевий розвиток. Однак, перебіг хвороби і ступінь прояву тих або інших симптомів залежить від варіантів розміщення пухлини. Безпосередня близькість лікворних шляхів (сільвієвий водопровід, III шлуночок), стовбурових структур головного мозку, дієнцефальних відділів мозочка визначає різноманітність клінічної симптоматики проявів пухлин шишкоподібного тіла.

Перш за все, переважає гіпертензійно-гідроцефальний синдром, який спостерігається у 97 % хворих. Він зумовлений здавлюванням і проростанням пухлини у сільвієвий водопровід, а іноді і тампонадою III шлуночка (рис. 18). Внаслідок цього розвивається оклюзійна гідроцефалія, яка клінічно проявляється симптомами підвищеного внутрішньочерепного тиску. Зазначимо, що при доброякісних пухлинах шишкоподібного тіла, яким властивий повільний ріст і поступове здавлювання лікворних шляхів, гіпертензійно-гідроцефальний синдром розвивається теж повільно, поступово, і якраз при цьому гідроцефалія може досягати значних величин. І, навпаки, при злоякісних пухлинах, коли в процес залучається сільвієвий водопровід, синдром підвищеного внутрішньочерепного тиску зростає швидко. Шишкоподібне тіло локалізується в безпосередній

близькості до каналу, який з'єднує III і IV шлуночки, до мозочка і варолієвого мосту, а також великих венозних випускників, які дрениують центральну ділянку мозку, що і створює умови, які сприяють закриттю сільвієвого водопроводу.

При пухлинах шишкоподібного тіла іноді може трапитися спонтанний розрив стінки шлуночка, що супроводжується покращенням загального стану, зникненням деяких симптомів — головного болю, двоїння в очах, відновленням ряду функцій. Тривалість ремісії різна.

До найчастіших симптомів підвищеного внутрішньочерепного тиску при пухлинах шишкоподібного тіла слід віднести: напад головного болю, який локалізується в надбрівних ділянках з іррадіацією в очні яблука, нудоту, блювання, втрату свідомості, зниження гостроти зору аж до сліпоти внаслідок атрофії зорових нервів. У більшості зазначені симптоми і, особливо, головний біль, характеризуються зростанням. Можливі раптові напади сильного головного болю, блювання, сплутаність свідомості, порушення серцево-судинної діяльності та дихання, які призводять до смерті хворих.

Вогнищеві неврологічні симптоми при пухлинах шишкоподібного тіла з'являються за рахунок гіпертензійно-гідроцефальних явищ і зумовлені ураженням розміщених поруч структур мозку: чотиригорбикових тіл, середнього мозку, мозочка, III шлуночка. У 90 % випадків спостерігається чотиригорбиковий або чотиригорбиково-мезенцефальний синдром, який проявляється: парезом погляду вгору і вниз, порушенням конвергенції і реакції зіниць, неможливістю спряжених вертикальних рухів очних яблук, синдромом Parinaud (двобічний птоз, ністагм). Тиск на окорухові ядра або нерви викликає параліч очних м'язів і диплопію. Поява шуму в вухах і зниження слуху виникає в тих випадках, коли пухлина здавлює латеральні слухові петлі і медіальні колінчасті тіла. З переходом процесу на ніжки середнього мозку можливі рухові розлади у вигляді парезів і паралічів. Мозочкові симптоми характеризуються підвищеним тонусом м'язів і сухожилкових рефлексів, порушенням статики, зрідка розладами координації, іноді тремтінням верхніх кінцівок за типом сентенційного тремтіння, ністагмом. Мозочкова патологія є однією з найбільш частих. Якщо пухлина зумовлює тиск на ділянку III шлуночка, з'являються дієнцефальні симптоми:

патологічна сонливість, підвищення апетиту або анорексія, полідипсія, порушення обміну жирів і терморегуляції, часто в поєднанні із статевою дисфункцією за типом адипозогенітальних дистрофій. У ряді випадків можливі напади гіпертермії, нерідко розвивається кахексія. Тиск пухлини на стовбур мозку викликає вертикальний і, зрідка, горизонтальний ністагм. Психічні розлади характеризуються зниженням пам'яті, критики і поведінки, апатією. Різні форми порушення свідомості виникають на пізніх стадіях захворювання і зумовлені атрофією кори головного мозку внаслідок гідроцефалії і впливу на ретикулярну формування стовбура головного мозку.

Підвищений внутрішньочерепний тиск при гідроцефалії може негативно вплинути і на розміщені на відстані від пухлини гіпоталамічні центри, що призводить до порушення обміну речовин і вегетативних функцій: патологічної сонливості, нецукрового діабету, поліфагії, ожиріння і передчасного статевого дозрівання.

До вогнищевих симптомів пухлин шишкоподібного тіла слід віднести і ознаки безпосереднього ураження самого органа.

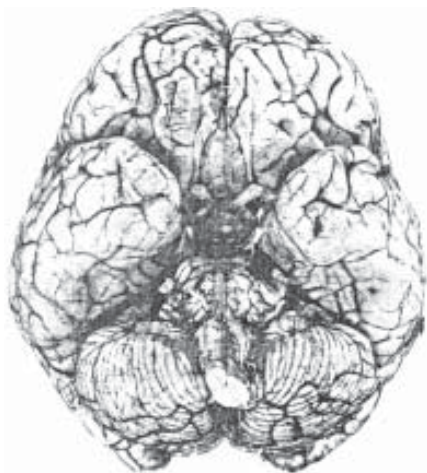


Рис. 18. Випинання дна гідроцефального III шлуночка. Базальна поверхня головного мозку (за А.Н.Коноваловим і соавт., 1990).

Перебіг захворювання при пухлинах шишкоподібного тіла, як правило, характеризується прогресуючим зростанням як загально мозкових, так і вогнищевих симптомів. Проте можливі варіанти й інтермітуючого перебігу хвороби. Слід мати на увазі ще одну особливість — пухлини шишкоподібного тіла можуть тривалий час, іноді роками, розвиватися безсимптомно. Особливо це характерне для дітей внаслідок анатомо-фізіологічної будови черепа і головного мозку можлива компенсація. У цих випадках при аналізі клінічного перебігу захворювання і додаткових методів

обстеження, на операційному столі або під час розтину виявляють пухлину великих розмірів.

Таким чином, з врахуванням віку хворих, виникнення і зростання загально мозкових і вогнищевих симптомів, які вказують на ураження шишкоподібного тіла, ґрунтуючись на неврологічному обстеженні, можна запідозрити пухлину шишкоподібного тіла. Проте для уточнення діагнозу і вироблення тактики лікування, необхідно застосувати весь комплекс сучасних методів обстеження.

ДОДАТКОВІ МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ

Патологічний процес, який розвивається в шишкоподібному тілі, характеризується гіпо- або гіперфункцією залози, підвищенням внутрішньочерепного тиску. В діагностиці патології головного мозку і, зокрема, шишкоподібного тіла, певного значення набувають різні методи рентгенодіагностики і радіонуклідних досліджень. Критерієм їх застосування є поєднання інформативності, простоти і можливості повторних досліджень та об'єктивної реєстрації показників.

МЕТОДИКИ РЕНТГЕНРАДІОНУКЛІДНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Рентгенологічні методи

Дослідження проводять послідовно у два етапи: перший — під час первинного обстеження в будь-якому підрозділі стаціонару. Другий — з метою деталізації розташування патологічного вогнища, виконується у спеціалізованому відділенні після встановлення попереднього діагнозу.

Найбільш простою і поширеною є безконтрастна рентгенографія черепа (краніографія). Останнім часом розроблені і запроваджені в клінічну практику томографія, різні способи контрастування кровоносних судин і порожнини мозку.

Орієнтирами для проєкції рентгенологічного обстеження можуть бути чіткі кісткові анатомічні утворення, основні площини і лінії (осі) черепа.

Розрізняють три взаємоперпендикулярні площини голови:

1. Середина сагітальна площина проходить через середину глабели по сагітальному шву до зовнішнього потиличного виступу. Вона поділяє голову на праву і ліву половини.

2. Горизонтальна площина, або площина основи черепа, проходить через нижні краї очних ямок і верхні краї зовнішніх слухових отворів. Поділяє череп на верхній і нижній відділи.

3. Фронтальна площина, або площина вушної вертикалі, проходить через надочні краї і внутрішні слухові отвори, поділяючи голову на передній і задній відділи.

Рентгенологічні методи дозволяють:

1. Вивчити загальну морфологію шишкоподібного тіла (вогнища звапнення, хід судин та інше).

2. Вивчити функціональний стан органа.

3. Запідозрити пухлину шишкоподібного тіла.

4. Провести топічну діагностику об'ємних процесів у порожнині черепа.

Краніографія — передбачає виконання оглядових знімків і рентгенограм в оптимальних проєкціях до основи задньої черепної заглибини. Рентгенографія виконується із застосуванням відсіюючої решітки. Оглядові знімки черепа проводять при фокусній відстані 100 см, при цьому проєкційне збільшення незначне.

Основні оглядові рентгенограми черепа виконують у трьох взаємно перпендикулярних проєкціях. Залежно від спрямування центрального рентгенологічного променя до трьох основних ліній черепа (сагітальної, бітемпоральної й аксіальної), а також орієнтації площин голови і відділів черепа до касети отримують три пари основних оглядових рентгенограм черепа — передню і задню прямі, ліву і праву бокові, тім'яну і підборідноаксіальну.

Рентгенографія черепа в прямій проєкції

Хворий лежить на животі, сагітальна площина голови перпендикулярна до деки столу (касети) і відповідає середній лінії півки. Деки столу (касети) хворий торкається носом і лобом (з упиранням на лоб) таким чином, щоб площина фізіологічної

горизонталі утворювала з площиною столу кут 70° , відкритий краніально. У центрі касети розміщується перенісся. Центральний промінь направлений перпендикулярно касеті на її центр. Оглядові рентгенограми у такій проекції наведено на рис. 19.

Рентгенографія черепа в боковій проекції

Хворий лежить на животі або на спині. Голова його боковою поверхнею доторкується до деки столу. Середина площина голови паралельна площині столу (площині касети), площина вушної вертикалі і фізіологічної горизонталі — перпендикулярні. Центральний промінь направлений перпендикулярно площині столу (касети). Відстань "Фокус рентгенівської трубки — плівка" складає 80-100 см.

На рис.19 наведена рентгенограма черепа в боковій проекції.

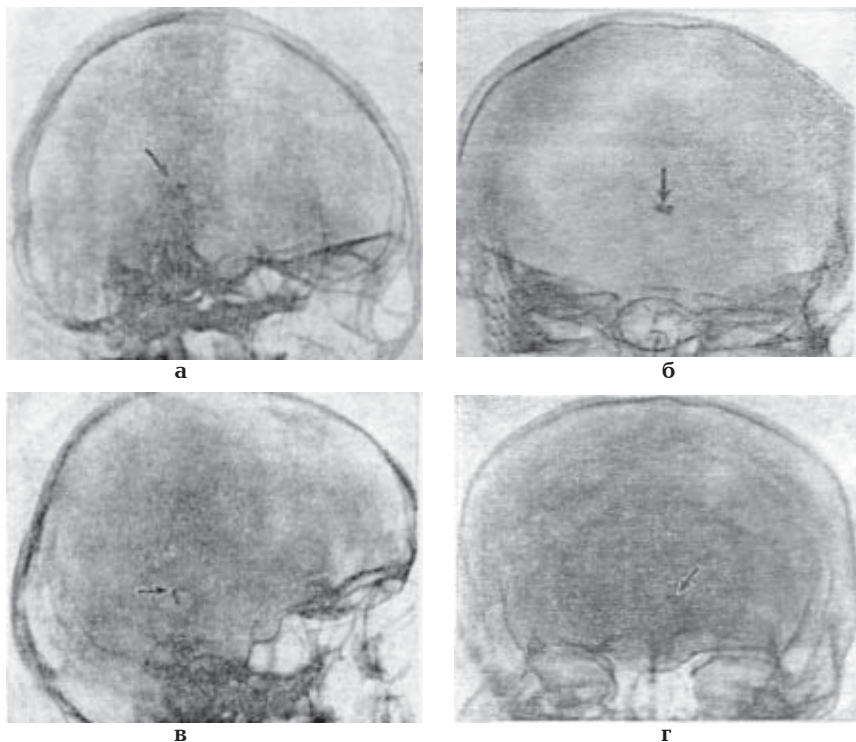


Рис. 19. Оглядові рентгенограми черепа (за Г.Ю. Коваль, 1984).

Звапнення шишкоподібного тіла показано стрілками (а, б) і зміщення його об'ємним патологічним процесом позначено стрілками (в, г).

Додаткові оглядові рентгенограми черепа проводять після аналізу основних. Виконують їх у проміжній (між прямою й аксіальною) проекції, коли сагітальна площина черепа розміщена перпендикулярно до площини касети, а горизонтальна і фронтальна — під певним кутом.

При цьому фронтальна площина черепа і площина касети утворюють кут менший від прямого, відкритий краніально або каудально. Оглядову рентгенограму, виконану при розміщенні фронтальної площини черепа під кутом в 45° до площини касети, називають напіваксіальною.

При виконанні рентгенограми черепа в задній напіваксіальній проекції хворий лежить на спині. Сагітальна площина голови і площина фізіологічної горизонталі перпендикулярні до площини касети. Остання розміщається під кутом 45° , відкритим краніально, що досягається розташуванням касети на спеціальній клиноподібній підставці. Центральний промінь направлений до центру розмітки каудально під кутом $20-25^\circ$.

У центрі касети — великий потиличний отвір.

Передня і задня напіваксіальні проекції сприяють диференційованому вивченню переднього (лицьового) і заднього (потиличного) відділів черепа.

Розміщення шишкоподібного тіла визначають за методом Дон (1964) (рис. 21). До прямої лінії, яка з'єднує горбик турецького сідла і передній край великого потиличного отвору (ab), на відстані 1 см від горбика турецького сідла проводять перпендикуляр cd. Нормальне поло-

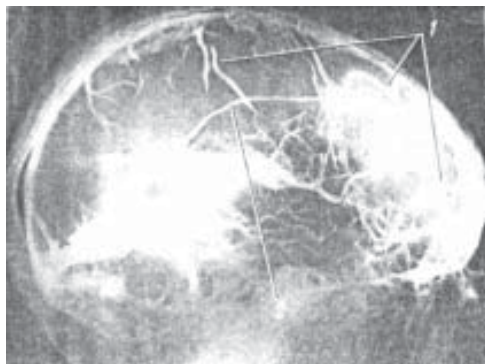


Рис. 20. Пухлина шишкоподібного тіла, яка поширюється на чотиригорбкове тіло (спостереження після смерті) (за Гальпериним М.Д., 1962).

Бокова венограма лівої півкулі мозку: 1 — широкі звивисті висхідні вени; 2 — велика мозкова вена Галена зсунута доверху і назад.

ження шишкоподібного тіла визначається на прямій сd на відстані 5 см від основи перпендикуляра.

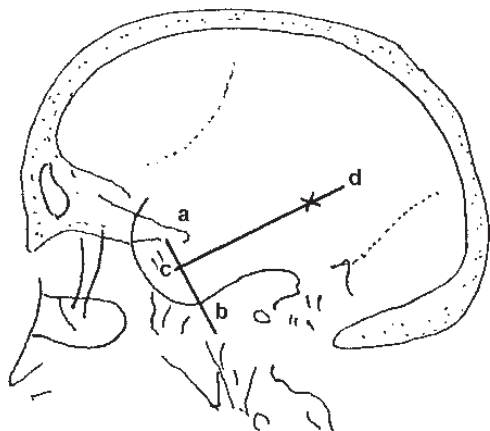


Рис. 21. Схема розміщення шишкоподібного тіла (пояснення в тексті).

Шишкоподібне тіло знаходиться в задньому відділі III шлуночка. Як в нормі, так і внаслідок запального процесу, воно звапнюється частіше інших анатомічних структур. У прямій проекції звапнене шишкоподібне тіло розташоване посередині над лобними пазухами, а в боковій — за турецьким сідлом. Місцезнаходження цього органа можна встановити й іншими методами (рис. 22).

Найбільш проста методика за N. Schiiller (1976). Визначають відстань від шишкоподібного тіла до зовнішнього слухового проходу. В нормі залоза знаходиться на 3,5-4,5 см над фізіологічною горизонталлю і на 1 см позаду вушної вертикалі.

Розміщення органа можна уточнити за Grinis і Riisken. Вимірюють відстань від шишкоподібного тіла до спинки турецького сідла і зовнішнього слухового проходу. У нормі вона складає 3,5-4,5 см.

Вкорочення першого і подовження другого виміру вказує на зміщення залози вперед. Зворотне співвідношення обох відстаней свідчить про зміщення органа донизу або догори.

За кутовим методом (за Vastine) можна більш точно визначити розміщення або ступінь зміщення шишкоподібного тіла. Для цього відкладають два кути. Вершина першого кута знаходиться біля основи передніх клиноподібних паростків. Одна сторона кута з'єднує їх з ламбдою, а другу сторону проводять догори від першої під кутом в 8° . Зміщене вперед або назад шишкоподібне тіло розташовується поза лініями цього кута. Вершина другого кута знаходиться біля задньо-

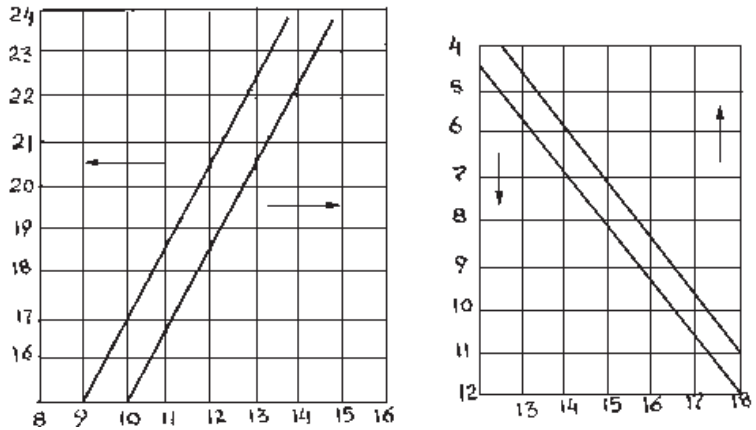
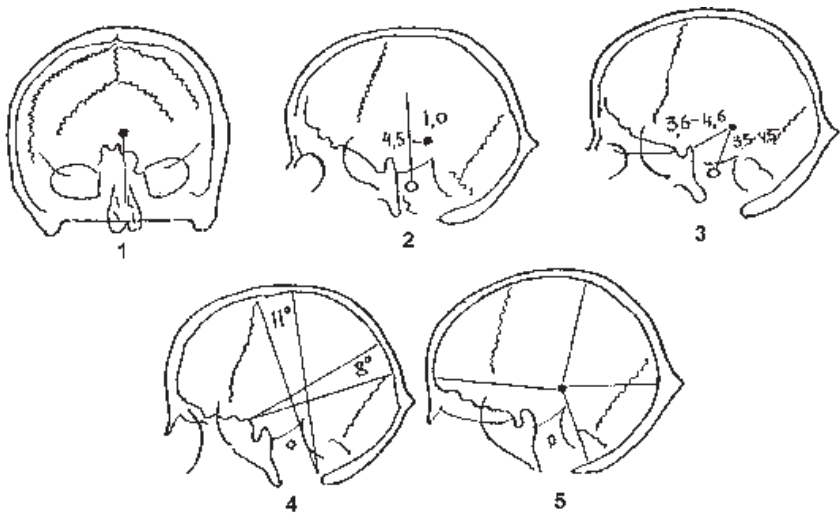


Рис. 22. Схема визначення розміщення шишкоподібного тіла:
 1 – за Lounz; 2 – за Schuller; 3 – за Grinis, Rusken; 4 – за Vastine; 5 – за Vastine, Kinney (пояснення в тексті).

го краю великого потиличного отвору на основі передніх клиноподібних паростків. Одна сторона цього кута з'єднає його з брегмою, а друга проходить назад від першої під кутом в 11°. Перетин сторін обох кутів обмежує простір, в яко-

му, в нормі, проектується звапнена шишкоподібна залоза. За другим кутом визначають зміщення органа вверх і вниз.

Найбільш точно визначають розміщення органа згідно з координатними таблицями (за Vastine, Kinney, 1968).

Для побудови координат від звапненої залози проводять у діаметрально протилежних напрямках чотири лінії до найбільш віддалених від неї точок внутрішньої пластинки черепа: до лобної кістки вище — перенісся; до тім'яної — позаду вінцевого шва; до потиличної — ззаду великого потиличного отвору і над внутрішнім виступом. Зміщення органа визначають за локалізацією його поза обмежувочними лініями координатних сіток.

Аналіз краніографічних показників

При вивченні краніограм звертають увагу на симетричність зображення кісток черепа. Аналіз краніограм розпочинають з детального огляду контурів черепа і черепних швів, вивчають вентральний відділ склепіння, внутрішньочерепні кісткові утворення, визначають розташування шишкоподібного тіла. Вивчаючи контури черепа, ретельно обстежують ділянку розташування венозних синусів (сагітального та ін.).

Первинні краніографічні ознаки обумовлені звапненням пухлини і прилеглих тканин мозку. У дітей 4-5 років кальцифікація шишкоподібного тіла описана в поодиноких випадках, у віці 10 років — у 5 % пацієнтів, у юнацькому віці (20 років) цей процес трапляється у 55 %, а у дорослих — 70-80 % обстежених.

На рентгенограмах кальцифікати мають вигляд дрібних або середнього розміру включень, які можуть зливатися в суцільний конгломерат. Іноді звапнюються злуки повідців.

Об'єм фізіологічного звапнення шишкоподібного тіла не перевищує 75-180 мм³ (5×5×3 мм — 10×6×3 мм) (Л.П. Бурлуцкій, 1962).

Краніографічне обстеження при пухлинах шишкоподібного тіла або пінеальної ділянки набуває особливого значення внаслідок топографо-анатомічних особливостей цих структур. Значне відкладання солей кальцію спостерігається при розвитку патологічного процесу, зокрема, при пінеаломах. На краніограмах можна виявити зміщення органа вниз, назад або вверх пухлинним процесом.

Ознаки пухлинного процесу в пінеальній ділянці

1. Кальцифікати у дітей віком до 10 років.

2. Великих розмірів кальцифікати. Чим більших розмірів та інтенсивності тіні звапнення на краніограмі, тим більше підстав запідозрити новоутворення; множинність петрифікатів збільшує ймовірність на користь пухлини.

3. Зміщення кальцифікатів вниз і назад.

При пухлинах шишкоподібного тіла на краніограмах у 74 % випадків серед дорослих і у 80 % серед дітей спостерігається оклюзійна гідроцефалія, гідроцефально-гіпертензійні зміни. Зазначені явища залежать від стадії розвитку хвороби, ступеня блокади лікворних шляхів, віку хворого. Вони характеризуються збільшенням розмірів черепа (макрокранія), розходженням швів з видовженням зубців, особливо у дітей, згладжуванням і поглибленням контурів задньої черепної заглибини, стоншенням кісток склепіння, вторинними змінами турецького сідла, розширенням входу в турецьке сідло, остеопорозом його елементів, вкороченням стінки, підсиленням рисунка пальцевих вдавлень і мозкових виступів, заглибленням і збільшенням грануляцій підпаутинної оболонки, інтенсивністю рисунка каналів вен *diploae* і випускників.

Церебральна ангіографія

Церебральна ангіографія – (*від грецьк. angeion – судина, grafo – пишу; синонім вазографія*) – спеціальне рентгенологічне обстеження артерій і вен головного мозку після введення в них контрастної речовини.

Ангіографічна картина поєднує взаємозв'язані ангіографічні симптоми залежно від клінічного стану хворого і результатів краніографії. Діагноз пухлинного процесу або внутрішньомозкової гематоми передбачає такі ознаки: зміщення передньої мозкової артерії і її гілок, середньої мозкової артерії і її гілок, деформація сифону внутрішньої сонної артерії, збільшення тривалості мозкового кровообігу.

Церебральна ангіографія має більшу діагностичну цінність, ніж краніографія, особливо для виявлення пухлин шишкопо-

дібного тіла. Вона дозволяє встановити топографо-анатомічні особливості судин, їх функціональний стан, швидкість кровотоку, обхідні шляхи кровопостачання, локалізацію, характер ураження й об'єм патологічного процесу.

В якості контрастних речовин застосовують тільки водорозчинні трийодовані препарати: 50-60 % розчин гіпаку, верографін, діотраст, тріотраст, урокон та інші. Вводять 7-40 мл контрастної речовини, але не більше 1 мл/кг маси тіла людини.

Покази

1. Диференціація пухлинних і непухлинних захворювань мозку.
2. Уточнення локалізації і характеру об'ємного процесу в порожнині черепа.
3. Уточнення гістологічної структури пухлини і вивчення її судинної будови.
4. Підозра на внутрішньочерепну аномалію судин, на аневризму, вроджені вади розвитку.
5. Важка черепно-мозкова травма, для уточнення локалізації внутрішньочерепної гематоми.
6. Підозра на хронічну субдуральну гематому.
7. Мозкові інсульти, для диференціювання тромбозів мозкових судин, внутрішньої сонної артерії і великої вогнищевої внутрішньомозкової гематоми.

Протипокази

Важкий стан хворого, декомпенсація серцево-судинної системи, гострі, важкі психічні розлади, злаякісна гіпертонія, виражений атеросклероз, гострі захворювання і важкі порушення функцій печінки і нирок, підвищена чутливість до йодистих препаратів, гострі інфекційні захворювання, травматичний шок II ст., гіпертонічна хвороба із систолічним тиском вище 250 мм рт. ст.

Розрізняють вертебральну і каротидну ангіографії.

Вертебральна ангіографія

Обстежують судинну систему головного мозку шляхом заповнення хребетної артерії контрастною речовиною з на-

ступною рентгенографією. У дорослих і дітей старших 7 років маніпуляцію виконують під місцевою анестезією, у дітей молодшого віку — під загальним наркозом.

Пряма пункційна вертебральна ангиографія

Хребетну артерію пунктують на передній поверхні шиї на рівні поперекових відростків III—V шийних хребців до середини від сонної артерії. Орієнтир для виявлення артерії — передні горбики поперечних відростків, медіальніше від яких розміщується хребетна артерія. Пункцію її можна проводити і в підпотиличній ділянці, в місці, де артерія огинає бічну масу атланта та проходить між його задньою дужкою і лускатою частиною потиличної кістки.

Виконання прямої пункційної вертебральної ангиографії загрозове ускладненнями: прокол верхівки легені з наступним пневмотораксом; проникнення голки в субарахноїдальний простір з ушкодженням довгастого мозку; спазм хребетної артерії. Тому цю маніпуляцію виконують у крайніх випадках.

Ретроградна вертебральна ангиографія

Підключичну артерію пунктують над або під ключицею і в неї вводять контрастну речовину. Пункцію здійснюють приблизно на 2 см вище ключиці і на 2 см латеральніше грудино-ключично-соскового м'яза в місці пульсації артерії. Голку просують проти течії крові на 1-1,5 см, вводять 10-20 мл контрастної речовини і виконують серію рентгенограм.

Здійснюючи пункцію артерії під ключицею, голку вводять на 0,5 см нижче середини ключиці, в місці пульсації артерії, потім направляють голку під кутом щодо поверхні грудної клітки і дещо до середини. Після введення 10-20 мл контрастної речовини проводять серію рентгенограм.

Останнім часом запроваджена катетеризаційна вертебральна ангиографія. Контрастну речовину вводять через порожнистий зонд після оперативного розрізу або пункції однієї з периферичних артерій (променевої, плечової, підключичної, стегнової), ретроградно вводять через неї катетер і досягають гирла хребетної артерії (рис. 23).

Хороших результатів досягають пункцією плечової артерії. Голку з мандреном вводять в плечову артерію в місці

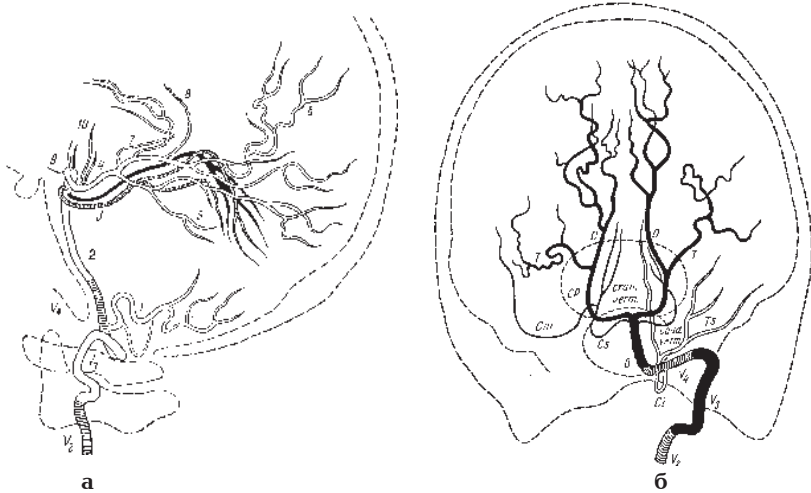


Рис. 23. Схематичне зображення артерій головного мозку при вертебральній ангиографії:

а – бокова проекція: $v_2-v_3-v_4$ – a.vertebralis; 1 – a.cerebellaris inferior posterior; 2 – a.basilaris; 3 – a.cerebellaris superior; 4 – a.cerebri posterior; 5 – a.tempo-occipitalis; 6 – a.occipitalis medialis; 7 – aa. chorioideae posteriores medialis et lateralis; 8 – a.corporis callosi dorsalis; 9 – a.communicans posterior; 10 – aa.thalamicae; б – пряма проекція: $v_2-v_3-v_4$ – a.vertebralis; Ci – a.cerebellaris inferior posterior; caud. vermis – ramus caudalis vermis; Ts – ramus tonsilo-haemisphericus; B – a.basillaris; Cs – a.cerebellaris superior; Cm – a.marginalis; cran. vermis – ramus cranialis vermis; T – a.tempooccipitales; O – a.occipitalis interna; CP – a.cerebralis posterior.

ліктвового згину і просувають в просвіті артерії вперед на декілька сантиметрів. Для ретроградного просування контрастної речовини необхідно вводити її під тиском в 4 атм.

При правобічній ретроградній плечовій ангиографії заповнюється система правої хребетної і обох сонних артерій. Система лівої артерії ретроградно заповнюється через ліву плечову артерію.

Застосовують переважно черезстегновий спосіб. Після введення катетера в стегнову артерію його просувають у просвіт хребетної артерії під контролем електронно-оптичного підсилювача рентгенівського зображення. Необхідну кількість

контрастної речовини (від 8 до 10 мл) вводять за 1,5-2 с; швидкість рентгенозйомки — одна рентгенограма за 7-10 с.

Каротидна ангиографія

Розрізняють ангиографію зовнішньої і внутрішньої сонних артерій. Досягти цього можна різними методами: пункційною ангиографією загальної сонної артерії, селективною

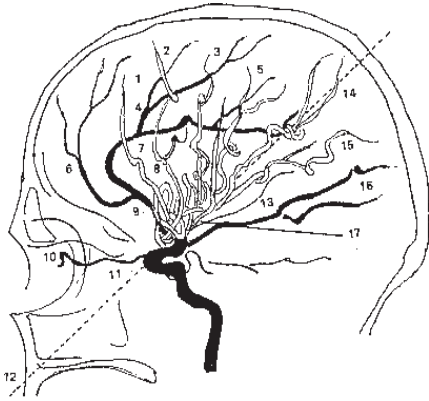


Рис. 24а. Каротидна ангиографія.

Схематичне зображення нормального розміщення кровоносних судин.

Артеріальна фаза, бокова проекція: 1 — a.orbitofrontalis; 2 — aa.operculares frontales (a.praecentralis); 3 — aa.operculares parietalis (a.centralis); 4 — a.calosomarginalis; 5 — aa.operculares parietales; 6 — a.frontopolaris; 7 — a.pericallosa; 8 — a.insularis; 9 — a.cerebralis anterior; 10 — a.ophtalmica; 11 — siphon; 12 — лінія розміщення основних артерій сільвівої борозни; 13 — a.chorioidea anterior; 14 — a.gyre angularis; 15 — a.temporalis posterior; 16 — a.cerebri posterior; 17 — a.cerebralis media.

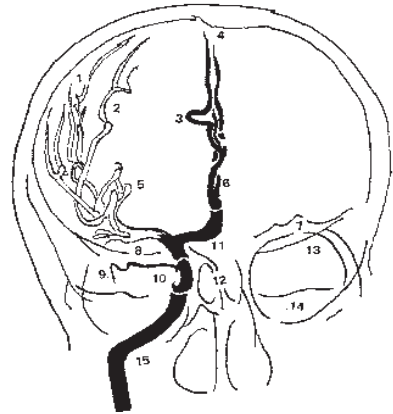


Рис. 24 б. Схематичне зображення нормального розміщення кровоносних судин при каротидній ангиографії.

Артеріальна фаза, передньо-задня проекція: 1 — aa.operculares parietales; 2 — aa.operculares frontales; 3 — a.sulci cinguli; 4 — a.callosomarginalis; 5 — aa.insulares; 6 — a.frontopolaris; 7 — верхня стінка очної ямки; 8 — a.cerebralis media; 9 — a.ophtalmica; 10 — siphon; 11 — a.cerebri anterior; 12 — комірки решітчастої кістки; 13 — велике і мале крило основної кістки; 14 — піраміда; 15 — a.carotis interna.

ангіографією зовнішніх або внутрішніх сонних артерій, суперселективною роздільною ангіографією мозкових артерій і гілок зовнішньої сонної артерії (рис. 24 а, б).

Вертебральною ангіографією можна виявити суб- або супратенторіальне поширення пухлин.

Ускладнення

Ускладнення залежать від якості препарату, його кількості, концентрації, місця введення, техніки ін'єкції та індивідуальних особливостей організму. В момент введення контрастної речовини нерідко спостерігаються

миттєві явища жару, металічний смак у роті, головний біль, гіперемія половини обличчя, біль в очах. Зрідка виникають явища втрати свідомості, зору або мови, судомні напади, парези і паралічі кінцівок.

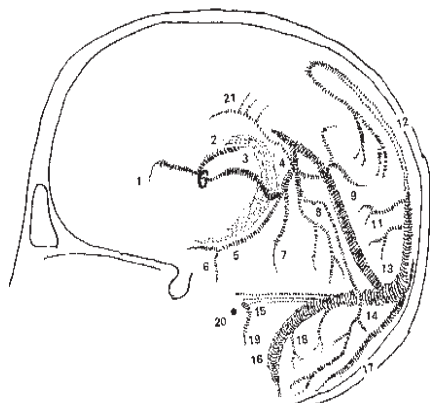


Рис. 25. Схематичне зображення нормального розміщення кровоносних судин при каротидній ангіографії.

Венозна фаза (бокова проекція): 1 – v. septi pellucidi; 2 – v. thalamostriata; 3 – v. cerebri interna; 4 – v. cerebri magna (Galenі); 5 – v. basilaris; 6 – v. pontis; 7 – v. praecentralis cerebellaris; 8 – vv. cerebellares superiores; 9 – sinus rectus; 10 – vv. occipitales ascendentes; 11 – vv. cerebrales posteriores; 12 – sinus sagittalis superior; 13 – confluens Herophili; 14 – sinus transversus; 15 – sinus petrosus; 16 – sinus sigmoideus; 17 – sinus occipitalis; 18 – vv. cerebellares inferiores; 19 – v. Petrosa (Dandy); 20 – porus acusticus; 21 – v. Corporis callosi dorsalis.

Аналіз ангіографічних показників

Ангіографічна діагностика пухлинного процесу в пінеальній ділянці визначається компресійним зміщенням мозкових структур, що призводить до зрушення і деформації магістральних вен, артерій і їх гілок. Нормальне розміщення кровоносних судин при каротидній ангіографії в артеріальну і венозну фази в різних проекціях наведено на рис. 23-26.

Можуть виникати такі зміни:

а) в артеріальній фазі:

- розгорнутість і напруженість магістральних артерій і глибоких вен мозку за гідроцефальним типом;
- зміщення медіальної задньої ворсинчастої артерії назад розгорнутою дугою або зсув вперед залежно від спрямування росту пухлини;
- збільшення відстані між задньою ворсинчастою артерією і контрастованою задньою частиною III шлуночка на 9-19 мм (в нормі 4-5 мм);
- випрямленість і гіпертрофія передньої і задньої таламоперфоруючих артерій;
- б) у венозній фазі:
 - базиллярна вена полоугою дугою зміщається ввєрх і вперед, тоді як велика мозкова вена не зазнає зрушення, але часто деформується її передньонижній контур;
 - прецентральна вена мозочка відтісняється назад, зростає відстань від центрально-горбкової точки до схилу, т. зв. відстань "С – С", становить 47-60 мм (в нормі – 39 мм);
 - зрідка може спостерігатися дрібносудинна сітка пухлини;
 - розвернутість глибоких мозкових вен за гідроцефальним типом.

Крім цього, на вертебральних ангиограмах виявляється асиметрична дислокація передньоніжкового і посткомунікативного сегментів. Має місце різке вторинне здавлення моста головного мозку.

Отже, церебральна ангиографія – складний, небезпечний, пов'язаний з променевим навантаженням на хворого метод, який можна використати тільки в стаціонарі. Ризик розвитку негрубих неврологічних порушень, пов'язаних із застосуванням дигітальної субтракційної ангиографії, коливається від 1,3 до 4,5 %, ризик розвитку перманентного дефіциту або інсульту складає 0,6-1,3 %. При проведенні церебральної ангиографії можливі судомні напади, мимовільні парези й інші ускладнення, алергічні реакції на рентгеноконтрастну речовину аж до анафілактичного шоку, відрив атероматозної бляшки, закупорка нею просвіту судини з виникненням стійкого неврологічного дефіциту. При проведенні ангиографії можуть виникнути місцеві ускладнення внаслідок кровотечі з пункційного отвору в навколишні тканини. Таким чином, застосування методу ангиографії для виявлення патології артерій обмежене.

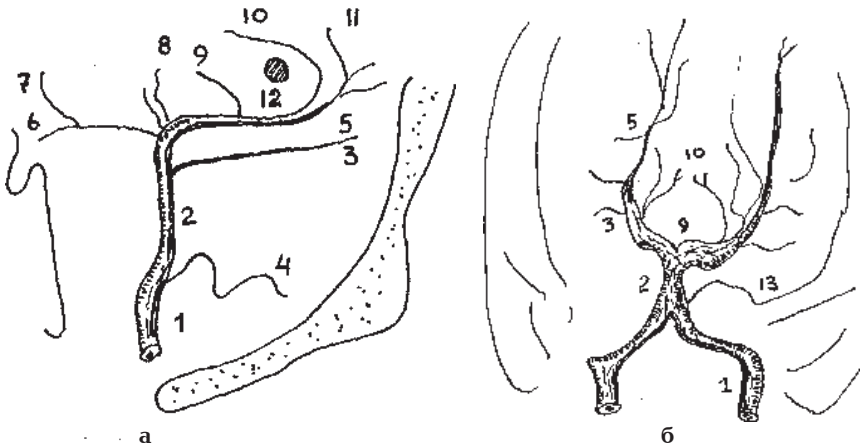


Рис. 26. Схематичне розташування судин басейна базиллярної артерії у двох стандартних проєкціях а,б:

1 – хребетна артерія; 2 – базиллярна артерія; 3 – верхня мозочкова артерія; 4 – задня нижня мозочкова артерія; 5 – задня мозкова артерія; 6 – задня сполучна артерія; 7 – передня таламоперформуюча артерія; 8 – задня таламоперформуюча артерія; 9 – медіальна задня ворсинчаста артерія; 10 – латеральна задня ворсинчаста артерія; 11 – задня перикальозна артерія; 12 – шишкоподібне тіло; 13 – передня нижня мозочкова артерія.

Магнітно-резонансна ангіографія

Магнітно-резонансна ангіографія (МРА) – новий неінвазійний метод діагностики уражень головного мозку, який набув застосування в клінічній практиці на початку 90-х років. Сьогодні МРА використовується для дослідження практично всіх судинних басейнів організму, як судин великого і середнього калібру, так і дрібних інтракраніальних артерій і судин.

Основна перевага МРА полягає в тому, що судинні структури можуть селективно візуалізуватися до найменших деталей в тримірному зображенні без використання контрастних засобів. Крім того можна визначити кровотік і його спрямування.

МРА дає можливість не застосовувати контрастування і без ризику для пацієнта та при відсутності променевого навантаження візуалізувати судини голови і шиї.

У деяких випадках сучасні неінвазивні методики (доплерівські і дуплексні дослідження, МР- і КТ-ангіографія) дозволяють повністю відмовитися від виконання рентгеноконтрастної ангіографії.

МРА ґрунтується на візуалізації сигналу від крові, що рухається, і пригніченні сигналів від нерухомих тканин. Два основних методи МРА ґрунтуються на двох головних параметрах, які визначають інтенсивність зображення рухомої крові при МР-дослідженнях: перший – "час польоту" (time-of-flight-TOF) характеризує час переміщення болюса крові з одної ділянки в іншу за інтервал між збуджуючим і рефокусуючим імпульсами, другий – фазовоконтрастний (phase contrast – PC) – характеризує фазове зрушення спінів за певний проміжок часу.

У здорових осіб всі артерії мають рівні контури, незмінений сигнал від кровотоку. При патологічних змінах МРА візуалізується локальною деформацією контурів судин. Результати МРА успішно доповнюються результатами ультразвукового дослідження.

Перевага МРА порівняно з ультразвуковим дуплексним скануванням полягає у збільшенні поля зображення (до 28 см) без артефактів від кісткових структур.

Вентрикулографія

Вентрикулографія (лат. *ventriculus* – шлуночок, грецьк. *grafo* – писати, зображувати) – рентгенологічне контрастування (позитивне або негативне) шлуночкової системи головного мозку, запроваджене в 1918 р. В. Денді. На рис. 27 показано зліпок шлуночкової системи мозку.

В якості контрастної речовини використовують повітря, кисень, вуглекислий газ (пневмовентрикулографія) або майодил, конрей, урографін (вентрикулографія з позитивною контрастною речовиною).

У діагностиці об'ємних процесів головного мозку до запровадження ангіографії, вентрикулографія була єдиним можливим методом виявлення локалізації пухлин.

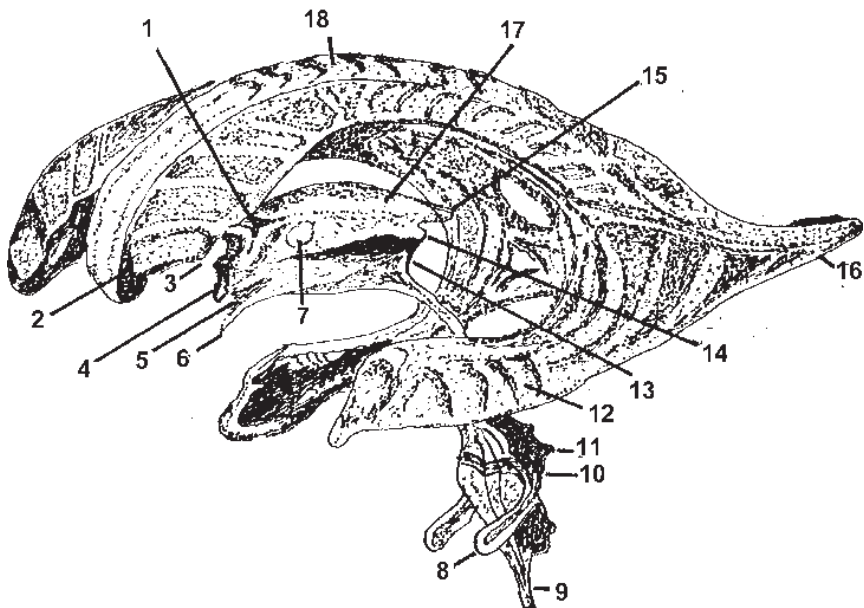


Рис. 27. Зліпок шлуночкової системи мозку людини (за И.М. Игнер, 1971):

1 – foramen interventricularae (Monroi); 2 – cornu frontale; 3 – commissura rostralis; 4 – recessus opticus; 5 – chiasma opticum; 6 – recessus infundibuli; 7 – adhesio interthalamica; 8 – recessus lateralis ventriculi IV; 9 – canalis centralis; 10 – ventriculus quartus; 11 – fastigium; 12 – pars temporalis; 13 – commissura caudalis; 14 – recessus pinealis; 15 – recessus suprapinealis; 16 – cornu occipitale; 17 – ventriculus tertius; 18 – pars parietalis.

Покази

1. Встановити характер внутрішньочерепного патологічного процесу, який викликає здавлення або зміщення речовини мозку (пухлина, абсцес, трофічні або зморщувальні явища).

2. Точна локалізація об'ємних утворень або рівня оклюзії шляхів відтікання спинномозкової рідини.

3. Визначення розміру, розміщення і форми шлуночків мозку і дослідження прохідності внутрішньомозкових лікворних шляхів.

4. Стереотаксичні втручання на глибинних структурах мозку.

5. Протипоказання до пневмоенцефалографії.

Протипокази

1. Якщо стан хворого не дозволяє провести, в разі необхідності, термінове хірургічне втручання.

2. Значний набряк мозку.

3. Різка дислокація стовбурових відділів мозку.

Методика

Дослідження проводять тільки в спеціалізованих закладах, у стерильних умовах. Після накладання фрезою отворів у черепі проколюють один або обидва роги бокових шлуночків. Якщо один із задніх рогів різко здавлений, на цьому боці виконують пункцію переднього рогу шлуночка, а на протилежному – пункцію заднього рогу. І тільки, як виняток, виконують пункцію нижнього рогу бокового шлуночка.

Пункція переднього рогу бокового шлуночка

Операційне поле обробляють спиртом і настоянкою йоду. Лінію розрізу шкіри позначають діамантовим зеленим або настоянкою йоду. Місцеве знеболювання проводять 2 % розчином новокаїну. Розріз м'яких тканин до кістки довжиною 3-4 см виконують на 2 см вперед від вінцевого шва і на 2 см латеральніше сагітального шва.

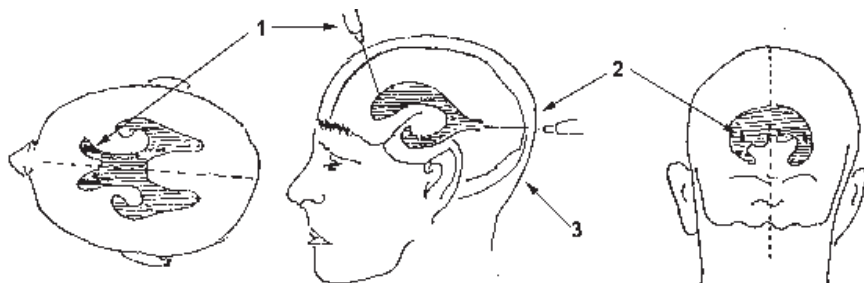


Рис. 28. Пункція бокових шлуночків мозку (за И. Иргер, 1971):

1 – пункція переднього рогу; 2 – пункція заднього рогу; 3 – зовнішній потиличний горб.

Для пункції застосовують тупу канюлю довжиною 10 см з бічним отвором і нанесеними на ній сантиметровими поділками. Канюлю просувають у площині, паралельній сагітальній уявній лінії, яка з'єднує зовнішні слухові проходи (рис. 28).

На глибині 5-5,5 см канюля проникає в шлуночок. Дітям пункцію переднього рогу виконують гострою голкою через латеральний відділ незакритого тім'ячка.

Пункція заднього рогу бокового шлуночка

Після оброблення шкіри, трепанаційний фрезований отвір розміщують на 3 см латеральніше і на 3 см вище від зовнішнього горба, який відповідає місцю злиття поздовжнього і поперечного синусів (рис. 28).

Канюлю направляють до верхньо-зовнішнього краю очної заглибини того самого боку. В нормі канюля проникає в задній ріг на глибину 6-7 см. При значній гідроцефалії ця відстань зменшується.

Пневмовентрикулографія

Поступово, випускаючи спинномозкову рідину, в невеликих об'ємах вводять повітря або інший газ, об'єм якого на 10-15 відсотків має перевищувати кількість виведеної рідини. При супратенторіальних пухлинах, які здавлюють шлуночкову систему, вводять 20-25 мл повітря або газу, а при оклюзійній гідроцефалії пухлинної або запальної етіології, коли різко розширюється шлуночкова система – 90-100 мл повітря або газу. Необхідно намагатися, щоб введене повітря, по можливості, повністю заповнило порожнину шлуночків. Вводити більше 100 мл повітря не рекомендується.

Це дослідження виконують при підозрі на множинну пухлину, для встановлення оклюзії лікворних шляхів, адгезій, дивертикулів шлуночків і, зрідка, встановлення ступеня гідроцефалії.

У наш час показання для пневмовентрикулографії обмежені, оскільки пневмоенцефалографія, церебральна ангіографія, мозкова сцинтиграфія, комп'ютерна томографія дають значно більшу інформацію.

Вентрикулографія з позитивною контрастною речовиною

З появою методу введення в мозкові шлуночки позитивних контрастних речовин, які містять йод, з'явилася можливість більш точного діагнозу і локалізації аксіальних процесів. Крім того, таке дослідження майже не викликає додаткового навантаження на організм. В цих умовах повітряна вентрикулографія знаходить все менше застосування.

Покази

Метод з успіхом застосовується для діагностики всіх тих процесів, які звужують порожнину III шлуночка, зміщують, звужують або закупорюють сільвієвий водопровід, викликають оклюзію порожнини або вихідного отвору IV шлуночка.

При звичайній гідроцефалії, коли для заповнення значно розширених шлуночків необхідно багато повітря (декілька сот мл), це загрозово.

Контрастну речовину (майодил, аміпак, димер, конрей, урографін) шляхом вентрикулярної пункції за допомогою канюлі вводять в передній ріг одного з бокових шлуночків в кількості 1,5-2 мл.

Положення хворого сидяче перед екраном із дещо опущеною головою, нахиленою в бік, протилежний пунктованому шлуночку (рис. 29).

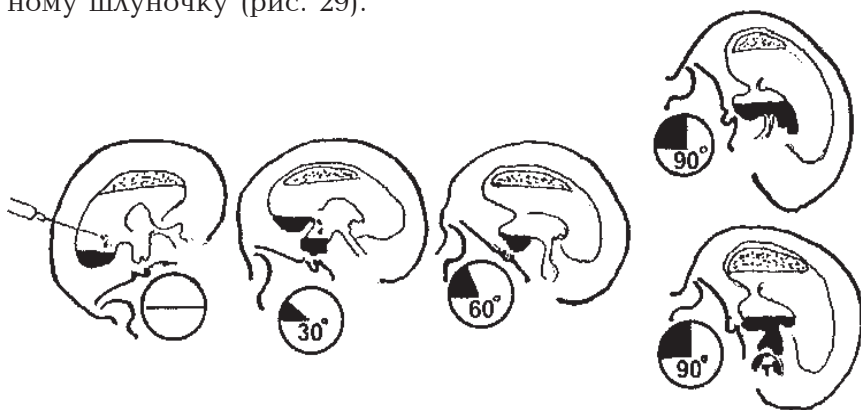


Рис. 29. Схематичне зображення вентрикулографії з позитивною контрастною речовиною.

Одночасно в шлуночок вводять 5-10 мл повітря, яке при такому положенні хворого збирається у верхній частині шлуночка і дозволяє мати уяву про ступінь його розширення.

Більш важка контрастна речовина накопичується в оральному нижньому полюсі переднього рогу бокового шлуночка. Зразу ж після цього голову повільно піднімають і нахиляють назад. Хворого укладають на спину з нахиленим до грудей підборіддям і виконують знімки в задній прямій проекції, а потім у боковій проекції при горизонтальному спрямуванні променів, не міняючи положення хворого. Контрастна речовина через отвір Монро переходить в III шлуночок. Продовжуючи нахилити голову назад, спостерігають, як контрастна речовина досягає входу в сільвієвий водопровід, через який стікає в порожнину IV шлуночка і потім через отвір Можанді – в спинномозковий лікворний простір. При порушенні прохідності контрастна речовина контурує форму і рівень процесу, який викликав оклюзію порожнини III або IV шлуночків. Знімки виконують швидко. Контрастна речовина ніколи не заповнює рівномірно всю шлуночкову систему і розміщується тільки в нижній (відносно до горизонтальної площини) її частині.

Ці дослідження проводять з метою встановлення рівня оклюзії лікворних шляхів.

Якщо прохідність лікворної системи не порушена, контрастна речовина через медіальну і латеральну апертури IV шлуночка проникає в мозочково-мозкову цистерну і далі в субарахноїдальний простір спинного мозку.

При порушенні прохідності лікворних шляхів виявляється місце зупинки контрастної речовини відповідно до рівня оклюзії. Якщо контрастна речовина не проходить в каудальні відділи шлуночкової системи або при ненормальному її проходженні по сільвієвому водопроводу, хворого знову переводять у вертикальне положення, розгинають голову, після чого повторюють знімки.

Така методика вентрикулографії має велику діагностичну цінність для виявлення стану каудальних відділів шлуночкової системи. Щодо характеристики бокових шлуночків і переднього відділу III шлуночка інформаційне значення її значно менше.

Після закінчення введення виконують 4-6 рентгенівських знімків в наступних проекціях:

1. Передньо-задня проекція: положення хворого на спині обличчям вверху; направлення центрального променя через лобну кістку вище надбрівних дуг, щоб уникнути проекції на шлуночки мозку лобних пазух. У нормі шлуночкова система має форму, яка нагадує метелика. Помітні контури передніх рогів і менш чітко — тіл бокових шлуночків, а по середній лінії — тіль III шлуночка. На такому знімку добре виявляється характер зміщення передніх рогів бокових шлуночків і III шлуночка.

Для виявлення переднього відділу III шлуночка хворому в тому ж положенні проводять максимальне розгинання голови.

2. Задньо-передня проекція: положення хворого обличчям донизу, центральний промінь проектують на зовнішній потиличний горб в напрямку до glabella. На цьому знімку добре видно контури задніх і нижніх рогів бокових шлуночків, а іноді щілиноподібної форми задні відділи III шлуночка. Для кращого проектування задніх відділів III шлуночка, сільвієвого водопроводу і IV шлуночка хворому в тому ж положенні проводять максимальне згинання голови.

3. Два бокових знімки в положенні на лівому і правому боці при бітемпоральному спрямуванні центрального проме-

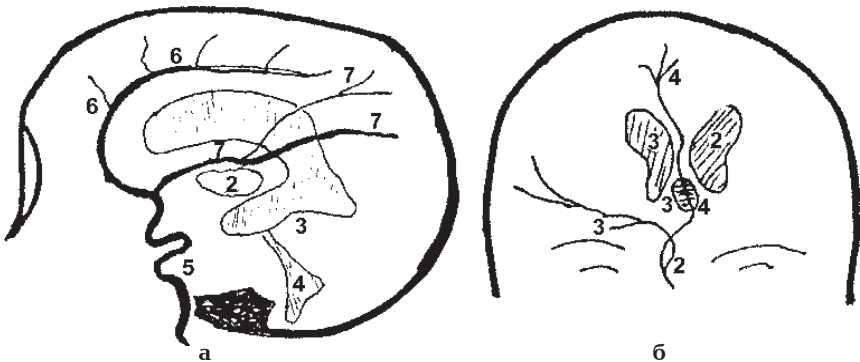


Рис. 30. Схема співвідношення шлуночків головного мозку та магістральних його артерій (за М.Д. Гальпериним, 1962):

а — на боковій ангиопневмоenceфалограмі: 1 — боковий шлуночок; 2 — III шлуночок; 3 — сільвієвий водопровід; 4 — IV шлуночок; 5 — сифон внутрішньої сонної артерії; 6 — передня мозкова артерія; 7 — середня мозкова артерія та її гілки; б — на задній ангиопневмоenceфалограмі: 1 — боковий шлуночок; 2 — сифон внутрішньої сонної артерії; 3 — середня мозкова артерія; 4 — передня мозкова артерія; 5 — III шлуночок.

ня. На знімках краще видно контури всіх відділів бокового шлуночка протилежного боку, III шлуночок, отвір Монро, сільвієвий водопровід і IV шлуночок. Співвідношення шлуночків мозку і магістральних артерій показано на рис. 30.

Для уточнення локалізації пухлини необхідно провести додаткові, напіваксіальні пневмограми.

S. Briani, F. Nori (1970) запропонували ретроградну вентрикулографію, при якій повітря всмоктується через введену в шлуночок канюлю, яку застосовують для випускання спинномозкової рідини.

При пухлинах пінеальної ділянки і задньої черепної ямки виявляють значну внутрішню рівномірну гідроцефалію III і бокових шлуночків без зміщення шлуночкової системи від середньої лінії.

Ускладнення пневмовентрикулографії: набряк і дислокація мозку, крововилив у пухлину.

Аналіз вентрикулограм

За допомогою вентрикулограм виявляють:

- симетричну гідроцефалію всієї шлуночкової системи мозку;
- гідроцефальне розширення різного ступеня передніх відділів III і бокових шлуночків;
- асиметричні деформації задніх відділів III шлуночка;
- дефект наповнення III шлуночка;
- повну або часткову оклюзію водопроводу середнього мозку з типовою вентральною дислокацією його відносно точки Лісгольма;
- помірну деформацію задньо-верхнього відділу стінки III шлуночка;
- облітерацію пухлиною поперечної цистерни з можливим зміщенням цього крила назад-вниз;
- прорив стінок III шлуночка в міжніжкову, поперечну або хізмальну цистерни.

Крім того, з'являється псевдопінеальний виворіт, а супрапінеальний виворіт збільшується або облітерується, що залежить від розмірів і спрямування росту пухлини.

Ангіографія і вентрикулографія дають уяву про величину і напрям росту пухлини. Проте це дослідження не відпо-

відає на питання стосовно гістологічної структури пухлини. Обидва методи інвазійні і не позбавлені ускладнень.

Ускладнення

Вентрикулографія з використанням важких контрастних речовин менш небезпечна, ніж пневмовентрикулографія. Але і при її виконанні можливі ускладнення: підвищення температури тіла, менінгеальні симптоми, головний біль, блювання, зрідка тонічні судоми.

РАДІОНУКЛІДНІ МЕТОДИ

Основні напрямки проведення досліджень:

1. Радіонуклідне дослідження мозкового кровотоку з допомогою енцефалорадіографії й енцефалоангіосцинтиграфії.
2. Радіонуклідне дослідження центральної гемодинаміки залежно від мозкового кровотоку.
3. Радіонуклідне визначення об'ємних утворень у головному мозку за допомогою статичної поліпозиційної сцинтиграфії.
4. Радіонуклідна діагностика ліквореї.
5. Радіонуклідне дослідження з метою розпізнання супутніх захворювань і ускладнень, контроль ефективності застосованої терапії.

Радіонуклідна сцинтиграфія

Останнім часом, з метою діагностики пухлин і функціонального стану шишкоподібного тіла, запроваджено метод радіонуклідної сцинтиграфії. Він ґрунтується на реєстрації γ -випромінювання, яке виділяється з патологічного вогнища внаслідок накопичення введеного в організм радіонукліда. Можливість об'єктивної реєстрації результатів, безпека, нетравматичність, відсутність протипоказань і ускладнень — такі відмінні ознаки цього методу.

Застосування радіоактивних ізотопів для дослідження пухлин головного мозку запроваджено I. Moore et al. (1948). Нако-

пичення фарби (наприклад, флуоресцеїну) в тканині пухлини перевищує її вміст у здоровій тканині мозку в 5-10 разів. Використовують речовини, мічені радіоактивними ізотопами, які не дифундують через стінки судин (альбумін мічений J^{131} або P^{32} , Cu^{64} , As^{74} , хлормеридрин — Hg^{203} ; хлормеридрин — Hg^{197} ; EDTA — In^{113m}). В останні роки широко використовують пертехнет-технецій (пертехнет — Tc^{99m}), при якому опромінення організму в 1400 разів менше, ніж при використанні J^{131} .

Таблиця 4

**Фізичні характеристики основних радіонуклідів
(радіофармацевтичних препаратів – РФП)**

Радіонуклід	Період напіврозпаду	Енергія γ -випромінювання, МеВ
^{99m}Tc	6,02 год	0,140 (88,3)
^{111}In	2,81 доби	0,171 (90,9)
^{113m}In	100 хв	0,393 (65,4)
^{131}I	8,06 доби	0,364 (82,4)
^{133}Xe	5,29 доби	0,081
^{67}Ga	78 год	0,93 (39) 0,294 (20,5)
^{210}Tl	75 год	0,08 (95)

Енцефалорадіографія

Енцефалорадіографія — це методика вивчення мозково-го кровотоку на основі роздільного визначення швидкості проходження РФП по правій і лівій півкулях головного мозку. Сцинтиляційні детектори розміщують з правого і лівого боків, напроти один одного. Коліматори встановлюють широким отвором так, щоб в зону введення входила вся бокова поверхня головного мозку. Результати виміру реєструють на стрічці самописця у вигляді кривих з постійною часу

0,2-0,3 с. Обстеження проводять як в горизонтальній площині, так і в положенні сидячи в кріслі з підголовником, який фіксує голову хворого.

У нормі обидві криві проходження болюса РФП через праву і ліву півкулі головного мозку мають синхронний підйом, досягаючи максимальних величин, і синхронне зниження до певного рівня. Піднімання кривої відображає входження болюса по артеріальній системі, а зниження — венозне відтікання. Запізнення початку підйому кривої вказує на порушення артеріального кровотоку на цьому боці внаслідок звуження артерії, менша амплітуда підйому при збереженій синхронності — результат зменшення притоку артеріальної крові у відповідну півкулю мозку. Крім кількісної оцінки лінійного кровотоку, проводять розрахунки інших параметрів: тривалості мозкового кровотоку, яка вимірюється в секундах і визначається довжиною першого відрізка кривої від початку підйому до початку спуску (або до досягнення максимальної величини), у нормі складає 5–8 с; час виведення індикатора (РФП), що вимірюється в секундах і визначається довжиною відрізка від початку спаду кривої до точки пересічення її низхідного екстрапольованого відрізка з лінією фону, в нормі складає 7-9 с; час нової циркуляції індикатора в секундах, що відповідає тривалості від початку підйому кривої до точки пересічення її низхідного сегмента з лінією фону, в нормі становить 13-16 с (коливання показників у межах 10-15 % складає норму). Така величина не перевищує різниці між правою і лівою півкулями мозку.

Характеризуючи певні можливості енцефалорадіографії у виявленні патології головного мозку, існують і недоліки методу: на енцефалорадіограмах можна визначити бік ураження, але не вдається точно встановити топографію патологічного процесу; при дослідженні двома детекторами на результати впливає активність РФП з протилежного боку, що знижує ефективність виявлення ураження.

Нові методи візуалізації патологій — сцинтиграфія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія — значно розширили можливості променевої хірургічної діагностики.

Енцефалоангіосцинтиграфія

Енцефалоангіосцинтиграфія — методика вивчення кровотоку регіонального і в півкулях шляхом спостереження за проходженням РФП по судинах головного мозку.

Раніше γ -випромінювання реєстрували одним сцинтиляційним лічильником. Тепер використовують нерухомі детектори (γ -камера), великий кристал (NaJ), яких здатний зразу вловлювати сигнали, які до нього надходять з усього черепа, і віддзеркалювати їх на екрані або на плівці. Кожний з 1600 каналів через багато тисяч паралельних коліматорних отворів "бачить" маленьку ділянку в 6-12 мм³. Ці пристрої під'єднують до ЕОМ, яка зберігає "в пам'яті" зображення і може відтворити його (рис. 31, 32).

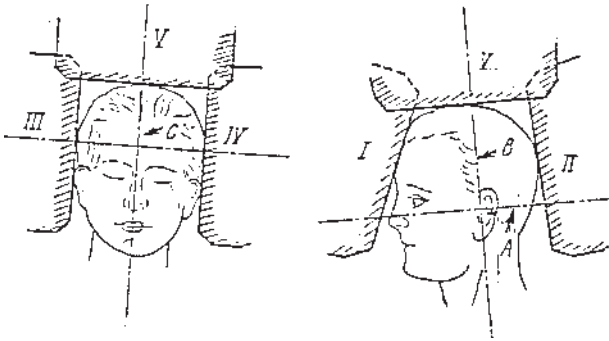


Рис. 31. Схема стандартних проєкцій при радіонуклідній сцинтиграфії і співвідношення коліматора з орієнтуючими площинами: до площини фізіологічної горизонталі (А), до площини вухної вертикалі (В), до сагітальної площини (С).

Проєкції: I — передня пряма; II — задня пряма; III — права бокова; IV — ліва бокова; V — тім'яна.

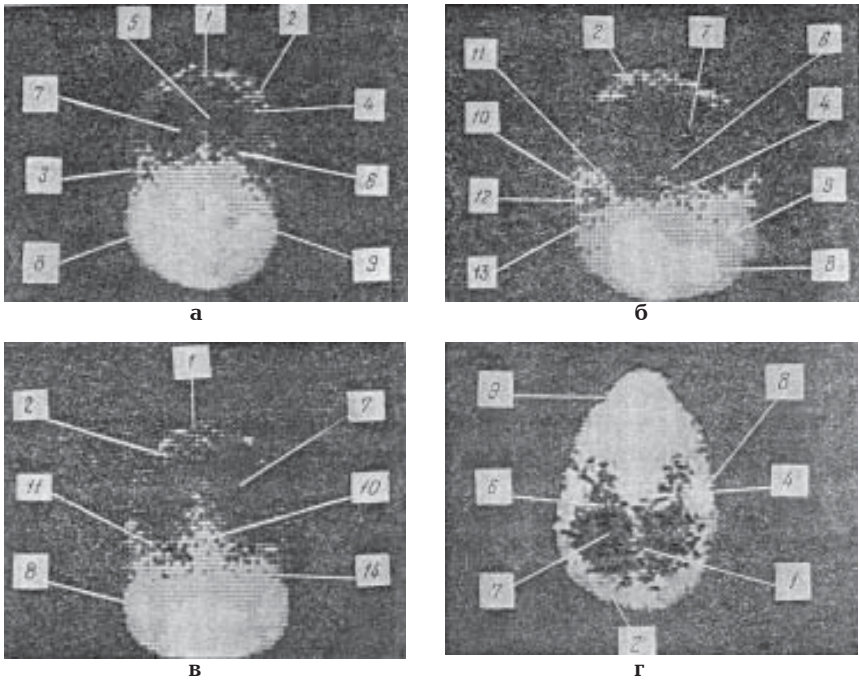


Рис. 32. Сцинтиграма черепа в нормі при використанні методу контрастування ділянок, які відповідають значним активностям (за Арутюновым А.И. и соавт., 1974).

а — передня пряма проекція; б — бокова проекція; в — пряма задня проекція; г — тім'яна проекція; 1 — верхній поздовжній синус; 2 — вени кісток черепа, тверда мозкова оболонка, поверхневі мозкові судини (артерії і вени); 3 — висковий м'яз; 4 — печеристий синус і судини вілізієвого кола; 5 — поверхневі мозкові судини (артерії і вени), розміщені в ділянці міжпівкульної щілини, нижній сагітальний синус; 6 — судини сільвієвої борозни; 7 — ділянка півкуль головного мозку; 8 — ділянка слинних залоз; 9 — слизова оболонка порожнини носа, рота; 10 — загальне злиття синусів; 11 — поперечний синус, який переходить в сигмоподібний синус; 12 — задня черепна ямка; 13 — м'язи шиї.

Методика

Після премедикації перхлоратом калію, направленої на запобігання накопичення ізотопу в щитоподібній залозі, слизовій оболонці шлунка, слинних залозах і судинних сплетеннях.

Хворого вкладають на процедурному столі у горизонтальному положенні на спині, голову фіксують на спеціальній підставці. Детектори гама-камери встановлюють спереду над головою з таким розрахунком, щоб верхній край поля бачення на 3-4 см перекивав рівень тім'яної ділянки голови пацієнта.

Внутрішньовенно вводять ^{99m}Tc -пертехнет у дозі 150 мккюрі на 1 кг маси тіла пацієнта. Реєстрацію здійснюють безперервно впродовж 40 с. Після виконання серії кадрів хворий впродовж 3-4 хв (час розведення препарату в організмі) перебуває в тому ж положенні, потім виконують статичну сцинтиграфію в передньо-задній проекції. В тих самих технічних умовах проводять знімки в обох бокових, а при необхідності — в задньо-передній і вертикальній проекціях з метою уточнення топографії патологічного вогнища. Після закінчення обстеження хворого ізолюють на 24 год.

Отримані результати аналізують у декілька етапів. Спочатку підсумовують всі кадри, подаючи на дисплей отримане зображення, потім відсікають тканинний фон до отримання чіткого зображення скальпа і вибирають чотири зони для переднього і середнього басейнів кожної півкулі. Потім з кожної зони виводять криві активності — час і зонові радіоциркулограми, які обробляють до кожного басейну. На останньому етапі аналізують ранні і пізні статичні енцефалограми у різних проекціях.

Поліпозиційна статична сцинтиграфія головного мозку

Метод ґрунтується на здатності деяких радіоактивних сполук концентрувати у тканинах об'ємні патологічні утворення в більшій кількості, ніж у нормальній мозковій тканині. Основний РФП, який застосовується при дослідженні — ^{99m}Tc -пертехнет в об'ємі 2-5 мл. Для отримання нормального зображення необхідно при використанні гама-камери зафіксувати $3,5 \times 10^6$ - 4×10^6 імпульсів, що дозволяє виявити патологічні вогнища розміром 1,5-2 см. Для обробки зображення використовують систему розрахунку за стандартними і спеціально розробленими програмами.

Методика дослідження. Через 1 год після внутрішньовенного введення РФП виконують поліпозиційне дослідження в передній прямій, задній прямій, бокових і тім'яних проєкціях.

Існує ряд ознак, які характеризують вогнище патологічного накопичення РФП у мозку:

1. Індекс відносного накопичення, який характеризує величину накопичення РФП в об'ємному утворенні головного мозку порівняно зі "шлемом".
2. Біологічна характеристика вогнища патологічного накопичення — відношення величини накопичення РФП у патологічному вогнищі й у здоровому мозку, дозволяє диференціювати утворення патологічного характеру від накопичення РФП в уражених ділянках мозку.
3. Однорідність, чіткість контурів, розміри вогнища.

Отже, сцинтиграфія головного мозку передбачає два дослідження, що доповнюють одне одного: енцефалоангіосцинтиграфію і поліпозиційну статичну сцинтиграфію головного мозку.

Ехоенцефалографія

Ехоенцефалографія — метод ультразвукового дослідження головного мозку для виявлення внутрішньочерепної структурно-дислокаційної патології. Енцефалографічне обстеження не шкідливе (діагностична доза ультразвуку в 1000 разів менша за терапевтичну).

Цим методом вимірюють латеральне зміщення медіальних структур головного мозку (III шлуночок, прозора перетинка, шишкоподібне тіло та ін.). Реєструють віддзеркалені ультразвукові імпульси (ехосигнали) і порівнюють відстань від симетричних точок поверхні з правого і лівого боків до стінок III шлуночка або шишкоподібного тіла.

Зміщення цих структур від геометричної середини вправо або вліво більше ніж на 2 мм (у дітей на 3 мм) вказує на те, що всередині черепної коробки міститься об'ємне утворення (рис. 33).

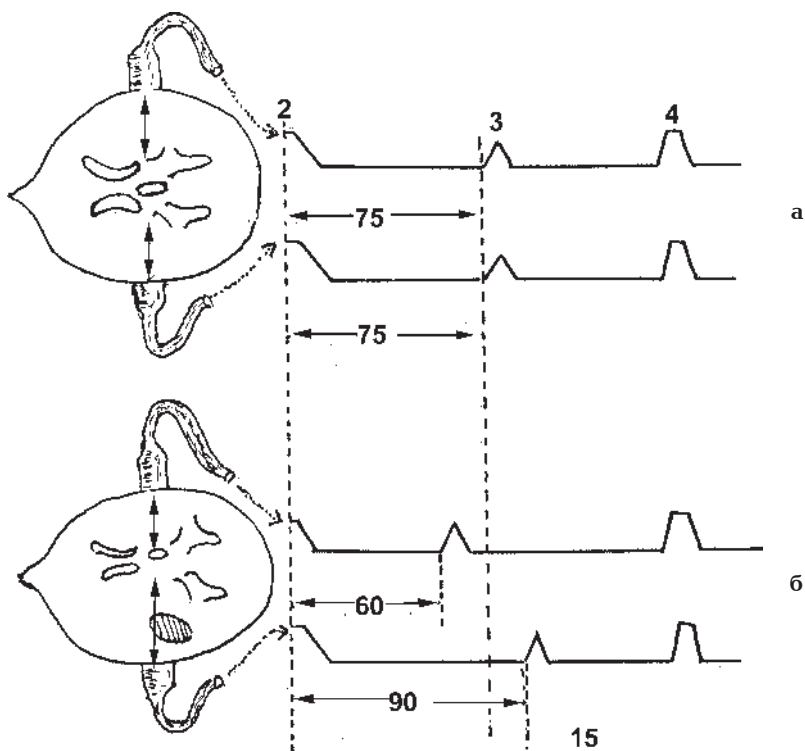


Рис. 33. Схематичне зображення серединних структур головного мозку та ехоенцефалограми.

Для визначення величини зміщення медіальних структур вимірюють відстань (методом ультразвукової ехолокації) від виличних кісток до медіальних структур спочатку з одного боку голови, а потім з другого. Якщо відстань з обох боків однакова — зміщення немає. Коли ж відстань з одного боку більша, то це наслідок того, що серединні структури зміщені вбік, де відстань менша.

Від показників більшої відстані віднімають меншу, а залишок ділять порівну. Отримана величина (в міліметрах) і є показником зміщення медіальних структур щодо геометричної середини між вимірюваними точками.

Методика

Хворий лежить на спині обличчям вгору. Шкіру в місцях дотику з ультразвуковим зондом змащують вазеліном. До бокової поверхні голови прикладають ультразвуковий зонд, з'єднаний гнучким кабелем з ехоенцефалографом.

П'єзоелемент зонда посилає до мозку імпульси ультразвуку, які поширюються в мозковій тканині з певною швидкістю. Після посилення кожного імпульсу зонд автоматично переключається на режим прийому віддзеркалених сигналів. Одночасно вмикається розверстка руху променя на екрані осцилоскопа в горизонтальній площині.

При об'ємних процесах виявляють зміщення сигналу М-ехо в бік здорової півкулі.

Ізотопна вентрикулографія

Введення речовин-трасерів (IHSA¹³¹, Xc¹³³, альбумін — Tc^{99m}) в шлуночки мозку запровадив G. Di Chiro (1964).

Покази

1. Розширена лікворна система, коли введення великої кількості газу або контрастної речовини може погіршити стан хворого.

2. Для дослідження осумкованих утворень, які виникли після запалення в порожнині шлуночків або внутрішньошлуночкового порушення проходження ліквору.

3. Для визначення локалізації і поширеності мозкових або субарахноїдальних кіст.

Методика

Сцинтиграфи виконують зразу після введення ксенону і через декілька хвилин після ін'єкції альбуміну, міченого J¹³¹ (50 мккюри) або Tc^{99m} (500 мккюри). Введений в лікворний простір мічений білок через 3 год з'являється в базальних цистернах, через 6 год він проходить в конвексигальний ліквор, а через 24 год його можна виявити в парасагітальних випинаннях (рис. 34).

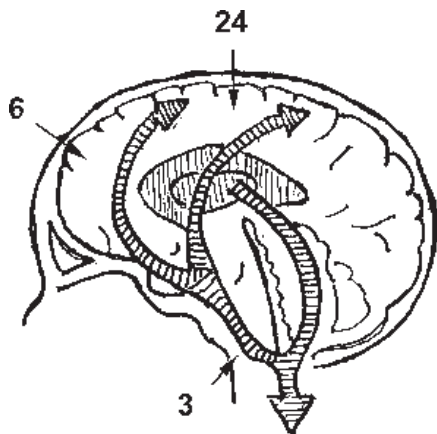


Рис. 34. Шлях та час проходження мічених білків, які введені інтравентрикулярно.

но в судинну фазу накопичення. Поява вогнища підвищеної радіоактивності безпосередньо після введення радіонукліду обумовлена наявністю великих судин, тоді як зростання рівня мічених сполук у фазу накопичення викликане особливостями будови паренхіми злоякісних пухлин з сіткою дрібних кровоносних судин.

Діагностична ефективність радіонуклідного дослідження в значній мірі обумовлена інтенсивністю васкуляризації пухлини. Найбільш постійно на сканограмах виявляється локалізація і поширеність пухлин із значно розвинутою судинною сіткою. У ділянці новоутворення виявляється підвищене вогнищеве накопичення мічених сполук — зона гіперреактивності.

Злоякісні пухлини пінеальної ділянки реєструються на сканограмах переважно

Комп'ютерна томографія

Серед методів інтроскопії, які відрізняються високою інформативністю і неінвазивністю з метою діагностики уражень центральної нервової системи, набувають широкого застосування комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Рентгенівська комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку успішно застосовується для діагностики пухлин шишкоподібного тіла, які складають до 1,5 % всіх інтракраніальних пухлин. Цей метод обстеження практично замінив класичне рентгенологічне дослідження шишкоподібного тіла при підозрі на його пухлину. КТ дозволяє візуалізувати шишкоподібне тіло, встановити його розміри і структуру в 69-88 % випадків.

Істотно покращилася діагностика пухлин ділянки епіталаму-са із запровадженням комп'ютерної томографії. Використання цього нетравматичного і нешкідливого методу дослідження значно підвищило можливість діагностики новоутворень цієї ділянки мозку. Комп'ютерна томографія дозволяє не тільки точно встановити розміри пухлини, її поширення, але і допомагає у визначенні гістологічної картини, дає змогу отримати відомості про анатомічну картину і щільність досліджуваного об'єкта, точну кількісну характеристику зображення структури мозку, яка має низьку природну контрастність, встановити точну локалізацію, розміри й особливості патологічного вогнища.

Метод комп'ютерної томографії головного мозку вперше запровадив Хаунсфілд (1973). Це метод багаторазового рентгенологічного дослідження, який дозволяє отримати серію комп'ютерних зрізів головного мозку, його шлуночків і кісток черепа без хірургічного втручання. З його запровадженням значно зменшилася питома вага таких методів дослідження, як вентрикулографія, пневмоенцефалографія й ангіографія. Промєневе навантаження при цьому мінімальне і складає приблизно 1/3 навантаження при проведенні звичайної краніограми.

Обстеження триває 20-40 хв.

В основі методу знаходиться неоднакове поглинання рентгенівських променів нормальними і патологічними утвореннями головного мозку (рис. 35).

Методика

Голова хворого фіксується нерухомо за допомогою наповнених водою гумових шлангів апарата, які одночасно забезпечують однорідне середовище для проникнення променів. На протилежному боці черепа детектують систему з двома кристалами NaJ. Проводяться аксіальні поперечні томограми з усього черепа з товщиною шару від 12 до 26 мм (і навіть 8 мм). Потім трубка повертається на 1° , обгинаючи череп на 180° , вона в загальній кількості проводить 28800 — 43200 пошарових знімків, які аналізуються комп'ютером. Різниця поглинання нормальних і патологічних структур мозку, лікворного простору, пухлин забезпечує надійну інформацію про інтракраніальний простір.

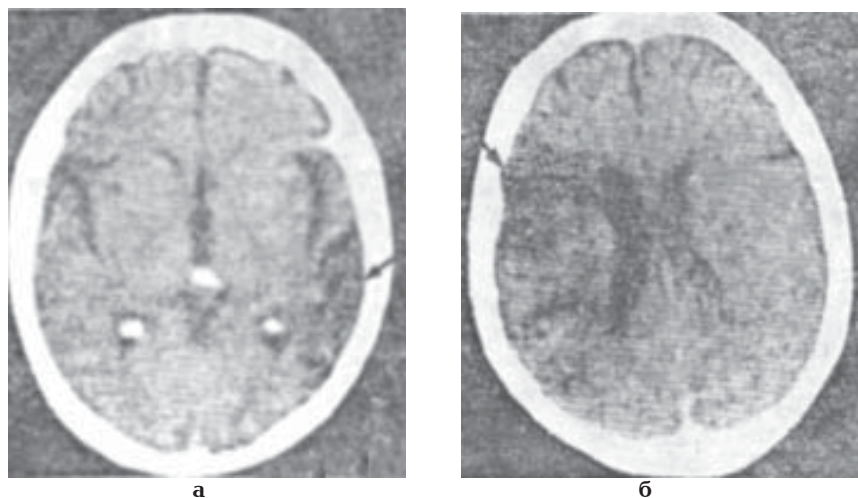


Рис. 35. Аксиальні комп'ютерні томограми. Зрізи на рівні нижніх відділів вискових (а) і середніх відділів тім'яних (б) часток (за Коваль Г.Ю. і соавт., 1984). Ішемічні вогнища в лівій і правій виличних ділянках показано стрілками. Звапнення шишкоподібного тіла і судинних сплеть бокових шлуночків.

Аналіз результатів комп'ютерної томографії

Для пухлин шишкоподібного тіла характерно:

1. Зона підвищеної щільності ділянки шишкоподібного тіла.
2. Повна або часткова тампонада поперечної цистерни.
3. Відсутність перифокального набряку.
4. Гідроцефальне розширення обох бокових шлуночків і передніх відділів III шлуночка.

Розміри підвищеної щільності складають 50-60 мм у діаметрі і щільність не перевищує 60-65 од. На томограмах добре виявляється проростання пухлини в оточуючі тканини.

Спираючись на результати комп'ютерної томографії, розрізняють таку локалізацію пухлинного процесу:

1. Не тампонує поперечну цистерну.
2. Частково тампонує поперечну цистерну.
3. Повністю тампонує поперечну цистерну.
4. З поширенням назад, в задню черепну заглибину.

5. Займають межі шишкоподібного тіла, бокові шлуночки, більшу частину III шлуночка, поширюються в ділянку таламуса, супраселлярно, в задню черепну заглибину.

Точність діагностики новоутворень збільшується із застосуванням ядерно-магнітної резонансної томографії (ЯМР-томографія).

Вважають, що можливості КТ при діагностиці пухлин шишкоподібного тіла обмежені і візуалізувати їх допомагає магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Магнітно-резонансна томографія

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) відноситься до нових методів отримання зображення біологічних структур. Ґрунтується на явищах ядерно-магнітного резонансу (звідси назва — синонім ядерно-магнітно-резонансна томографія — ЯМРТ), реєстрації енергії, випромінюваної ядрами після попереднього впливу радіочастотного імпульсу широкого спектра. Він застосовується у світовій клінічній практиці з 1981р. і став провідним методом діагностики.

За фізико-технічною основою МРТ істотно відрізняється від інших методів. Вона ґрунтується на поєднаному застосуванні магнітного поля і радіочастотних імпульсів.

До переваг МРТ належить відсутність променевого навантаження; немає необхідності у застосуванні контрастуючих речовин, які використовуються в більшості методів рутинної діагностики, можливість отримання зображення у довільній площині, включаючи три ортогональні анатомічні проекції, висока здатність контрастування м'яких тканин. Вказані властивості вигідно відрізняють МРТ від рентгенокомп'ютерної томографії і радіоізотопного сканування, застосування яких пов'язане із променевим навантаженням, а зображення можливе лише в одній площині.

МРТ-дослідження характеризується високою інформативністю, дозволяє отримати пошарове зображення, яке точно повторює анатомічні особливості різних систем і органів. Переважно використовують зрізи товщиною 8-10 мм. Сканування в одній площині передбачає від 5 до 15 зрізів з одним або декількома

зображеннями. Вибір кількості зрізів і площини зображення залежить від мети і методу дослідження МРТ. Їх багато, проте часто використовують у медичній діагностиці такі імпульсні послідовності: метод спин-ехової імпульсної послідовності (SE), градієнт-ехо (GE) і інверсія-відновлення (IR). Імпульсна послідовність спин-ехо дозволяє отримати одне або декілька зображень з різним ступенем контрастування тканин.

Ступінь контрастування визначається такими поняттями як інтенсивність зображення, і буває трьох видів: T1-інтенсивні зображення, T2-інтенсивні зображення, і зображення за протонною щільністю (PD-зображення). T1-інтенсивні зображення характеризуються тим, що основну роль у створенні міжтканинного контрасту в них відіграє час релаксації T1. Ці зображення є оптимальними для демонстрації анатомічної структури досліджуваної ділянки, поскільки чітко віддзеркалюють співвідношення між органами, тканинами і судинами.

Більшість пухлинних процесів на T1-інтенсивних зображеннях нечіткі внаслідок ізоінтенсивності оточуючих тканин. Оптимальні для виявлення пухлин T2-інтенсивні зображення, які забезпечують максимальний контраст між здоровою і патологічною тканинами. Дослідження, проведені в режимі T2-інтенсивних зображень, дозволяють безпомилково діагностувати вогнищеві зміни.

Основною перевагою PD-зображення є те, що вони дають додаткову інформацію про патологічне вогнище.

З допомогою МРТ вдається отримати уяву практично про всі відділи головного мозку. Прослідковується рельєф головного мозку на всій його площі. Визначаються вікові й індивідуальні особливості борозенок і звивин мозку, співвідношення сірої і білої речовини на різних рівнях, чітке зображення шлуночків і співвідносин між ними, синусів твердої мозкової оболонки.

МРТ-метод дозволяє провести якісний і кількісний аналіз. Якісний аналіз сприяє виявленню і встановленню розташування патологічного вогнища у 100 % випадків, крім того, визначити його структуру (кіста, крововилив, набряк, зона ішемії).

Підвищує специфічність методу проведення кількісного аналізу MR-зображень. Метод дозволяє розрахувати вели-

чину інтенсивності сигналу від досліджуваного об'єкта, значення часу релаксації T1 і T2, протонної щільності. Зображення може бути побудоване на основі розрахованого часу релаксації T1 або T2, що також підвищує якість діагностики. Значення інтенсивності сигналу, часу релаксації і протонної щільності складають так звані тканинні характеристики, які можуть бути використані для уточнення діагнозу.

МРТ застосовують у різних галузях медицини, але особливого значення метод набуває при дослідженні головного мозку. Головний мозок винятково візуалізується на МР-томограмах, дозволяючи визначити не тільки патологічне вогнище, але і структурні зміни мозку, величину атрофічного процесу, ступінь гідроцефалії та ін.

ЯМР-томографія дозволяє проводити дослідження в різних проекціях і режимах, що полегшує розпізнання невеликих пухлин.

Поєднання цього методу з додатковим контрастуванням шляхом внутрішньовенного введення сполук гадолінія з діетилтриамінпентациловою кислотою дозволяє точно визначити локалізацію, розміри, поширеність пухлини і величину перифокального набряку.

ЯМР-томографія мозку — ефективний метод з високим ступенем розрішення (до 10 мкм), успішно конкурує з рентгенівською комп'ютерною томографією, забезпечує винятково точну інформацію щодо розподілу в структурах мозку в нормі і патології атомів водню.

Позитронно-емісійна томографія

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) — один з найновіших і найбільш ефективних підходів до оцінки метаболізму і кровотоку в мозку людини. Ґрунтується на введенні в організм невеликих доз різних хімічних сполук із радіоактивною міткою (амінокислоти, карбонові кислоти, аміни, аміди, спирти, цукри, стероїди, різні лікарські речовини та ін.), їх реєстрації в ПЕТ.

У мозку накопичуються речовини відповідно до ступеня функціонального навантаження (активації) його відділів. У

них вибірково скупчується радіоактивна мітка короткоживучого ізотопу (період напіврозпаду становить від 2 до 110 хв). З його розпадом випускаються позитрони, які з'єднуються з електронами, що супроводжується утворенням двох пучків γ -квантів з енергією 511 кев. Вони розходяться під кутом в 180° , легко проникають через тканини голови і за її межами реєструються кільцевою системою з декількох сотень детекторів. Сигнали співпадання активації детекторів, розміщених на протилежних краях кільця, вводяться в ЕОМ. Після обробки ЕОМ генерує серію дискретних пошарових картзрізів мозку, які віддзеркалюють розподіл радіоактивної мітки в його тканинах. Ці зрізи можуть мати горизонтальне, сагітальне або фронтальне спрямування і в сукупності дозволяють отримати тримірну оцінку швидкості метаболізму або кровотоку в мозку і тим самим встановити функціональне навантаження різних його відділів під час роботи.

Термоенцефалоскопія

Принцип термоенцефалоскопії (ТЕС) полягає в тому, що мозок виділяє тепло (до 10 мВт/см^2), яке шляхом теплопровідності досягає поверхні черепа і шкіри голови, а потім випромінюється в простір в інфрачервоному діапазоні. Завдяки водяній парі повітря затримує значну частину цього випромінювання. Проте в діапазонах довжини хвилі 3-5 і 8-14 $\mu\text{м}$ теплове випромінювання поширюється і може бути дистанційно уловлене і зареєстроване за допомогою відповідної техніки: тепловізора і цифрової обробки термозображення на ЕОМ.

Інфрачервоне випромінювання від поверхні черепа уловлюється з відстані від декількох сантиметрів до одного метра об'єктивом оптичного приладу — телевізора, який обладнаний призмовою електромеханічною системою сканування поля зору. Інфрачервоні сигнали від різних точок збираються об'єктивом, потім попадають на високочутливий датчик. Аналоговий електричний сигнал передається на ЕОМ, де й здійснюється обробка термокарт: їх накопичення, фільтрація, отримання похідних в часі і просторі, інтеграція по ділянках та ін.

Технічна характеристика ТЕС: просторове розрішення — до 50-100 мкм на один дискретний елемент термозображення; часове розрішення — 40 мс (час сканування однієї термокарти) при частоті реєстрації до 25 кадрів за секунду; диференційна температурна чутливість до 0,008 °С. Ємність дисків ЕОМ дозволяє реєструвати послідовність 216 термокарт. Процедура вимірювання температури в одній дискретній точці складає 2,4 мс. Кожна термокарта в ЕОМ складається з 10-16 тис. незалежних дискретних точок.

ЛАБОРАТОРНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІІ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Визначення в крові серотоніну за методом Снайдера в модифікації Кулинського і Костюкової

Принцип. Метод ґрунтується на утворенні флуоресціюючої речовини при конденсації серотоніну з нінгідрином. За ступенем флуоресценції визначають концентрацію серотоніну.

Реактиви. 1. 1 н розчин хлорної кислоти.

2. 0,5М боратний буфер, рН—10,0 (31,4 г борної кислоти розчиняють в 1000 мл води і доливають 67 мл 30 % розчину натрію їдкоого).
3. 0,1 % розчин тимолового синього в 20 % розчині етанолу.
4. 10 % і 0,4 % розчин натрію їдкоого.
5. Кристалічний натрію хлорид.
6. Н-бутиловий спирт, промитий 1 н розчином натрію їдкоого, 1 н розчином хлористоводневої кислоти і тричі дистильованою водою.
7. 0,1М боратний буфер, рН—10,0, насичений натрію хлоридом і бутанолом.
8. 0,05М фосфатний буфер, рН—7,0.
9. Гептан або циклогексан.
10. 0,1М розчин нінгідрину (1,78 г в 100 мл дистильованої води);
11. Стандартні розчини серотоніну:
 - а) основний — 100 мкг/мл (23 мг серотонін-креатинін-сульфату розчиняють в 100 мл 0,01н хлористоводневої кислоти);

- б) робочий — 0,5 мкг/мл (готують з основного шляхом розведення 0,01н хлористоводневою кислотою в 200 разів).
Розчини стійкі при зберіганні в холодильнику не менше 2 міс.
12. Двічі перегнана дистильована вода.
 13. Кристалічна аскорбінова кислота.

Хід визначення.

До 4-5 мл крові доливають рівний об'єм 1н розчину хлорної кислоти, добре перемішують і струшують протягом 15 хв. Центрифугують 30 хв при 6000 об/хв. Прозорий центрифугат (4 мл) переносять в банку з притертим корком ємністю 50 мл. При недостатній кількості безбілкового екстракту доливають 0,5н розчин хлорної кислоти (до 4 мл). У пробу додають 14 мг кристалічної аскорбінової кислоти, 0,5М боратного буфера і 2 краплі тимолового синього. Олузжують спочатку 10 %, а потім 0,4 % розчинами натрію їдкого до рН—9,5-10,5. Додають 4 г натрію хлориду, перемішують і вливають 15 мл бутанолу нормального, струшують протягом 15 хв.

Через 10 хв (час для розділення фаз) всю органічну фазу переносять в чисту банку з притертим корком, яка містить 2 мл 0,1М боратного буфера. Струшують 3 хв, залишають на 10 хв для розшарування, 10 мл бутанолу переносять в третю чисту банку, яка містить 2,6 мл фосфатного буфера і 15 мл гептану (або циклогексану), струшують 10 хв.

Вміст банки переливають у центрифужну пробірку (об'ємом 35-40 мл) і центрифугують 10 хв при 1000 об/хв. До 2,4 мл водної фази додають 0,1 мл розчину нінгідрину і поміщають в термостат при температурі 75 °С на 30 хв. Через 1-2 год проби фотометрують зі світлофільтром МС-18. Паралельно з дослідною пробю обробляють стандартну і холосту. У стандартну пробу вносять, замість безбілкового екстракту, 1 мл робочого стандартного розчину хлорної кислоти.

Концентрацію серотоніну в мкг/мл розраховують за формулою:

$$\text{серотонін} = \frac{2 \times X \times 0,5}{X_1 \times Y},$$

де: 2 — розведення крові хлорною кислотою; X — відлік

поділок флуориметра для дослідної проби; 0,5 — концентрація серотоніну в стандартній пробі, мкг; X_1 — відлік поділок флуориметра для стандартної проби; Y — об'єм хлорного екстракту крові, взятого для дослідження. Норма — $(0,55 \pm 0,057)$ мкмоль/л.

Клініко-діагностичне значення. Концентрація серотоніну в крові зростає при карциноїдному синдромі, феохромоцитомі та ін.

Зниження рівня серотоніну в крові характерне для паренхіматозних захворювань печінки, запального процесу в жовчному міхурі, опіковій хворобі, туберкульозі легень, і обумовлене дефіцитом піридоксину.

Визначення серотоніну в крові флуориметричним методом з ортофталевим альдегідом

Апаратура.

Флуориметр, спектрофлуориметр, поліетиленові пробірки.

Реактиви.

1. 20 % розчин трихлороцтової кислоти.
2. Н-бутанол і Н-гептан, промиті в 1н розчині луку, 1н розчином НСІ, тричі дистильованою водою і перегнані.
3. 0,1 % розчин цистеїну в 0,1н розчині НСІ.
4. 0,004 % розчин орто-фталєвого альдегіду в концентрованій НСІ.
5. Стандартний розчин серотоніну.

Основний розчин готують розчиненням 6 мг серотонін-креатинін-сульфату в 100 мл двічі дистильованої води. Зберігають в замороженому стані.

Робочий розчин готують з основного. Для цього до 0,1 мл основного розчину додають 9,9 мл води. Робочий розчин містить 0,6 мкг/мл серотонін-креатинін-сульфату або 0,26 мкг/мл серотонін-основи (1 мг основи серотоніну відповідає 2,3 мг серотонін-креатинін-сульфату).

Хід дослідження.

До 1 мл плазми або цільної крові додають 1 мл трихлороцтової кислоти і центрифугують. Супернатант переносять в пробірку з притертим корком, яка містить 2,5 мл н-бутано-

ду. Суміш енергійно струшують протягом 5 хв, потім центрифугують 5 хв при 3000 об/хв н-бутанол відсмоктують і переносять в пробірку з 3 мл двічі дистильованої води, 0,1 мл робочого розчину цистеїну і 5 мл н-гептану. Пробірку енергійно струшують протягом 5 хв і центрифугують 5 хв при 3000 об/хв

Отриману водну фазу переносять у звичайну пробірку з 1,8 мл розчином орто-фталевого альдегіду, яку прогривають протягом 15 хв в киплячій водяній бані. Після охолодження вимірюють флуоресценцію при довжині хвилі 360 і 480 нм. Мутні проби, отримані після охолодження, слід перенести в поліетиленові пробірки і відцентрифугувати.

Контрольна проба. Суміш з 3 мл води, 0,1 мл розчину цистеїну і 1,8 мл орто-фталевого альдегіду прогривають і охолоджують.

Пробу для стандарту готують додаванням до суміші, яка складається з 3 мл води і 0,1 мл розчину цистеїну, 0,1 мл робочого розчину серотоніну, 1,8 мл орто-фталевого альдегіду з наступним прогриванням і охолодженням.

$$X = (\Phi_{\text{досл.}} \times 0,026) \times \Phi_{\text{ст.}}$$

- де: X – концентрація серотоніну в пробі, мкг/мл;
 $\Phi_{\text{досл.}}$ – показання флуориметра для проби;
 $\Phi_{\text{ст.}}$ – показання флуориметра для стандартної проби.
Норма – (0,044±0,009) мкг/мл.

Флуориметричний метод визначення мелатоніну в сечі (за *Зубковым Г.В. и соавт.*)

Реактиви і обладнання.

1. Хлороформ "хч".
2. 40 % розчин NaOH.
3. 0,05 н розчин NaOH.
4. 0,1 н розчин HCl.
5. Концентрована HCl.
6. 0,1 % розчин орто-фталевого альдегіду в метанолі.
7. Маточковий розчин мелатоніну в 0,1н HCl, який містить 200 мкг/мл мелатоніну.

8. Робочий розчин мелатоніну 1 мкг/мл в 0,05н NaOH.
9. Вакуумна шафа.
10. Водяна баня.
11. Флуориметр.

Методика визначення

Сечу (50 мл) олузжують 40 % розчином NaOH до рН – 12,0 двічі фільтрують. Контроль рН проводять за допомогою рН-метра зі скляним електродом.

Беруть три пробірки з притертими корками на 100 мл, в кожную з яких вносять:

1. Контроль: 10мл 0,05н NaOH.
2. Сечі 10 мл з рН – 12,0.

Сеча (рН – 12,0) 10 мл + 1 мл робочого розчину мелатоніну, який містить 0,2 мг мелатоніну.

Крім цього, у другу і третю пробірки додають по декілька крапель сечі з рН – 12,0 (та кількість крапель, на яку зріс об'єм сечі внаслідок додавання 40 % NaOH при олузженні).

В усі пробірки додають 5 г NaCl і 50 мл хлороформу і 30 хв інтенсивно струшують в апараті для струшування.

Органічна фаза переноситься в пробірки на 150 мл і двічі промивається 50 мл бідистильованої води. Після цього в кожную з пробірок додають по 5 мл 0,1н HCl. Струшують 5 хв, водну фазу відкидають. Промитий, таким чином, хлороформ переносять в плоскодонну колбу на 150 мл, випаровують під вакуумом при температурі 60 °С. Осад в колбах розчиняють в 3 мл 0,1 н HCl і переносять в пробірки. У кожную з них вносять по 0,1 мл 0,1 % розчину орто-фталевого альдегіду в метанолі і 2 мг концентрованої HCl. Проби розміщують на 10 хв в киплячу водяну баню. Охолоджують під краном 1 хв і флуориметрують при хвилі збудження – 360 нм і хвилі флуоресценції – 470 нм.

Розрахунок проводиться шляхом порівняння флуоресценції досліджуваної проби сечі з флуоресценцією проби з додаванням мелатоніну в контролі.

Екскреція мелатоніну з сечею у здорової людини складає від 5 до 13 мкг за добу.

Підвищення чутливості і специфічності флуориметричного визначення мелатоніну в сечі (за Левиным И.М. и соавт.)

При злоякісних новоутвореннях шишкоподібного тіла зазнає змін рівень мелатоніну в біологічних рідинах, причому змінюється ритм екскреції гормону, тоді як сумарне добове виділення може не змінюватися.

Принцип. Екстракція мелатоніну з сечі хлороформом з наступним випаровуванням і реакція сухого залишку з ортофталевим альдегідом в кислому середовищі. Внаслідок реакції утворюється інтенсивно флуоресціюючий комплекс.

Реактиви і обладнання.

1. 2 % розчин L-цистеїну в бідистильованій воді.
2. 40 % NaCl.
3. Хлороформ.
4. 0,1М HCl.
5. 5н HCl.
6. 0,015 % розчин орто-фталевого альдегіду в 0,1н HCl.
7. 33 % розчин перекису водню.
8. Маточковий розчин мелатоніну, містить 100 мкг/мл в 0,1н HCl, з якого готують стандартний розчин з вмістом 0,2 мкг/мл мелатоніну.

Реактиви (1) і (6) готують безпосередньо перед використанням, виміри проводять на флуориметрі "БІАН – 130" при довжині хвилі збудження 365 нм, флуоресценції 470 нм.

Хід визначення

До 40 мл сечі додають 2 мл реактиву (1), а потім за допомогою реактиву (2) доводять рН до 12,0. Розчин фільтрують і до 10 мл додають 50 мл хлороформу й інтенсивно перемішують на магнітній мішалці протягом 20 хв. Водну фазу відкидають, хлороформний екстракт двічі промивають 50 мл бідистильованої води, а потім 5 мл реактиву (4). Хлороформ випаровують при температурі 60 °С під вакуумом, до сухого залишку додають 0,6 мл реактиву (5). По 0,2 мл кислотної фази переносять в дві пробірки, в одній з яких знаходиться 0,02 мл перекису водню. В обидві пробірки додають по 0,6 мл реактиву (6) і витримують на

водяній бані при температурі 100 °С протягом 10 хв. Потім в кожную пробірку доливають по 1 мл води і флуориметрують.

Результат

Кількість мелатоніну вираховують за калібровочним графіком з похибкою на стандарт, який проводять через всю процедуру екстинкції. Калібровочний графік зберігає лінійний характер до концентрації мелатоніну 0,6 мкг/мл. Для переведення отриманого результату в наномолі на 1 мл необхідно концентрацію в мкг/мл перемножити на коефіцієнт 4,3.

СКЛАД І ВЛАСТИВОСТІ СПИННОМОЗКОВОЇ РІДИНИ

Склад спинномозкової рідини при пухлинах шишкоподібного тіла характеризується незначним підвищенням вмісту білка, плеоцитозом, без змін шлуночкової рідини.

Загальний вміст спинномозкової рідини в шлуночках мозку і субарахноїдальному просторі дорослої людини коливається в межах 100-150 мл. При патологічних станах кількість її може зростати до 800-1000 мл.

Лікворний тиск в нормі в положенні лежачи складає 130-150 мм водяного стовпчика, сидячи — 240-280 мм водяного стовпчика. При відсутності манометра про величину тиску може орієнтовно свідчити частота витікання крапель (в нормі до 60 крапель за 1 хв).

Питома вага спинномозкової рідини складає 1,006-1,007 г/см³, рН 7,4-7,6 (слабколужна реакція).

Спинномозкова рідина в нормі безбарвна і прозора. Помутнення її обумовлене клітинними елементами і форменими елементами крові. У нормі в 1 мм³ спинномозкової рідини міститься не більше 3-5 клітин, концентрація білка складає 0,2-0,3 %.

Ксантохромія (жовте забарвлення) спостерігається при субарахноїдальних крововиливах, пухлинах мозку.

Білково-клітинна дисоціація, — підвищена кількість білка при нормальному цитозі, властива пухлинам мозку.

У таблицях 5, 6 і 7 наведено нормальні показники складу спинномозкової рідини.

Таблиця 5

**Нормальні значення лабораторного дослідження
спинномозкової рідини**

	Кількість клітин	Білок (мг/л)	Цукор (ммоль/л)
Шлуночковий ліквор	0/3 – 2/3	100 – 160 80 – 140 10 – 40	278 – 5,00
Цистернальний ліквор	0/3 – 4/3	150 – 200 (200 – 800) (новонароджені) 140 – 160 10 – 60	2,78 – 5,00
Люмбальний ліквор	0/3 – 8/3	160 – 240 (200 – 1000) (новонароджені) 140 – 180 20 – 60	2,78 – 4,44

Таблиця 6

Вміст білка і білкових фракцій у лікворі (%)

	Пре-альбуміни	Альбумін	Глобуліни				
			α_1	α_2	β	ν	γ
Цистернальний ліквор	4,58	49,72	6,13	6,96	12,53	8,70	11,33
Люмбальний ліквор	3,47	48,71	6,85	6,73	11,55	8,04	12,48

Таблиця 7

Концентрація неорганічних речовин в лікворі

Кальцій	1,40 – 2,17
Хлориди	110 – 130
Калій	2,81 – 3,58
Натрій	130 – 152
Магній	0,41 – 0,53

МІКРОТОПОГРАФІЯ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Шишкоподібне тіло знаходиться серед великих і дрібних кровоносних судин, в поперечній цистерні головного мозку, яка утворюється після переходу арахноїдальної оболонки з верхньої поверхні великих півкуль мозку і черв'яка мозочка на валик мозолистого тіла і медіобазальну поверхню вискових часток (рис. 36).

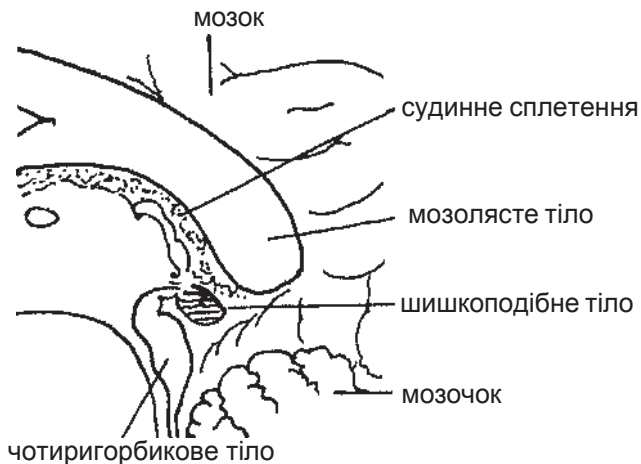


Рис. 36. Шишкоподібне тіло і структури, що його оточують на сагітальному розрізі мозку людини (за А. Гролман, 1969).

У цистерні виділяють центральну частину і бокові відділи, які прилягають до середнього мозку і переходять в міжніжкову цистерну.

З латеральних боків від шишкоподібного тіла лежать дві великі внутрішні мозкові вени (*v. cerebri interna*). Тут між ними і розміщується шишкоподібне тіло (рис. 37).

Ззаду від нього зливаються внутрішні мозкові вени, знизу — базальні вени, над ним — вени даху середнього мозку і передня верхня вена мозочка. І тільки верхня поверхня органа залишається вільною від судин.

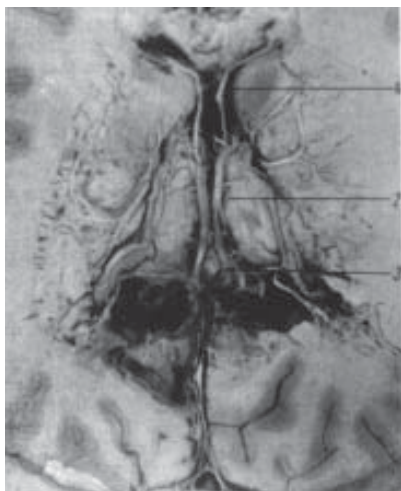


Рис. 37. Співвідношення шишкоподібного тіла і внутрішніх мозкових вен (за Д.Б. Бековым, 1965).

Шишкоподібне тіло лежить між устями внутрішніх мозкових вен: 1 – вени прозорі перетинки; 2 – внутрішні мозкові вени; 3 – шишкоподібне тіло.

Відстань від шишкоподібного тіла до внутрішніх мозкових вен у нормі не перевищує 2 мм (Д.Б. Беков, 1965) і лише зрідка може досягати 7-10 мм (S. Ecker, 1951). Тому навіть незначне збільшення шишкоподібного тіла при патології (пухлини та ін.) відразу призводить до зміни розміщення устя внутрішніх мозкових вен.

Морфологічні різноманітності пухлин пінеальної ділянки створюють особливу складність при вирішенні тактики надання допомоги хворому.

Частина авторів рекомендує променеву терапію на фоні шунтуючих операцій без гістологічного уточнення новоутворень, інші пропонують хірургічне втручання, мета якого – морфологічна характеристика пухлинного

процесу для визначення подальшого променевого лікування, або хіміотерапії.

Вважають, що зменшення за розміром радіочувливої пухлини полегшує проведення променевої терапії.

Доброякісні пухлини і кісти можуть бути видалені радикально.

Існує метод стереотаксичної біопсії пухлини шишкоподібного тіла. Часто застосовують шунтуючі операції, як перший етап хірургічного лікування пухлин цього органа.

Із запровадженням у практику комп'ютерної томографії головного мозку з'явилися повідомлення про використання "біологічної біопсії", на основі якої ґрунтується проведення променевого лікування (Э.Л. Клумбис, 1982).

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ

Нейрохірургічне лікування пухлин шишкоподібного тіла полягає у видаленні пухлини шляхом радикального або паліативного втручання, а також у комбінованому лікуванні з використанням променевої терапії, хіміотерапевтичних препаратів, імунодепресантів, гормонів.

Хірургічне втручання в пінеальній ділянці відноситься до найбільш важких і складних операцій на головному мозку, а післяопераційна летальність залишається досить високою. Це зумовлено складними топографо-анатомічними зв'язками шишкоподібного тіла з оральними відділами стовбура мозку і розміщеними поруч венами і артеріями. При патології, зокрема, при пухлинах шишкоподібного тіла, знає змін топографо-анатомічна картина цієї ділянки, що додатково ускладнює роботу нейрохірурга.

Хірургічні втручання, спрямовані на видалення пухлин пінеальної ділянки, об'єднані в самостійний розділ нейроонкології. Вибір зони входження визначається локалізацією пухлини (рис. 38), кількістю і ступенем розвитку висхідних кіркових вен. Схематичні напрямки оптимальних хірургічних доступів до різних варіантів розміщення пухлин пінеальної ділянки показані на рис. 39.

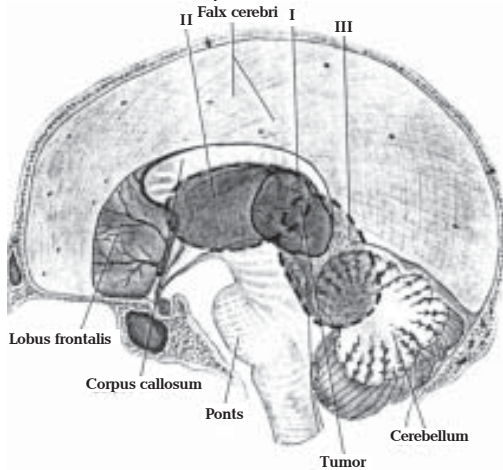


Рис. 38. Топографо-анатомічні варіанти локалізації пухлин пінеальної ділянки (за Ромодановым А.П. и соавт., 1986):
I — центральний варіант; II — оральний варіант; III — каудальний варіант.

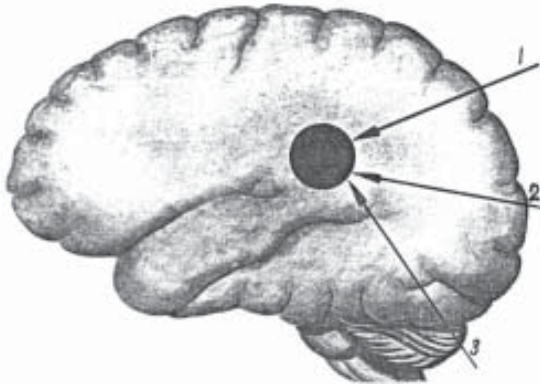


Рис. 39. Схематичне зображення оптимальних напрямків хірургічних доступів до пухлин пінеальної ділянки:
 1 — оральний; 2 — центральний; 3 — каудальний.

Складність хірургічного доступу, можливі ускладнення під час операції і висока летальність в післяопераційному періоді диктують нейрохірургам необхідність надавати перевагу паліативним втручанням перед радикальними.

Паліативні операції переслідують мету усунення оклюзії лікворних шляхів. Застосовують перфорацію кінцевої пластинки III шлуночка, операцію Торкільдсена, прокол мозолястого тіла, утворення поренцефалії бокового шлуночка.

У післяопераційному періоді при паліативних втручаннях, а також у випадках неоперабельних пухлин, або хворим, які перебувають у важкому стані, призначають променеву терапію (на курс 50-60 грей), хіміотерапію (фторафур, вінкрисдин, ломустин, метатрексат).

В останні роки застосування мікрохірургічної техніки, використання гіпотерапії і літичних сумішей вселяє надію на оптимізм.

Методи і техніка операцій (за Ромодановым А.П. и соавт., 1986)

Основою передопераційної підготовки хворих при операціях у пінеальній ділянці є максимальна корекція патофізіологічних зсувів, викликаних як самим захворюванням, так і його ускладненнями та супутньою патологією. Це і вимагає особливої ретельності в обстеженні хворих. Вкажемо на необхідність тісної співпраці нейрохірурга з терапевтом, ендокринологом і анестезіологом.

Операцію проводять під загальною анестезією і апаратним диханням.

Загальні принципи ведення наркозу

1. Запобігати зростанню кровонаповнення мозку.
2. Попереджувати зниження артеріального тиску до критичного рівня.
3. Не допускати можливого підвищення внутрішньоторакального тиску (кашель, натужування), яке призводить до підвищення тиску у венах мозку.
4. Попереджувати зростання внутрішньочерепного тиску.
5. Не допускати повітряної емболії.
6. Провести нейровегетативний захист.
7. Створити умови для швидкого виходу хворого з наркозу.

Хірургічні доступи до пінеалом бувають підтенторіальні і надтенторіальні. Основним вважається підтенторіальний доступ Л.М. Пуусеппа (1914) з перев'язуванням потиличного поперечного синуса і розсіканням мозочкового намету та надтенторіальний доступ Денді (W.E. Dandy, 1933), який здійснюють через праву тім'яно-потиличну ділянку, щоб підійти з правого боку до пухлини. При цьому кліпуються декілька вен, які впадають у верхній поздовжній синус, права внутрішня мозкова артерія пересікається, а півкуля мозку і ліва мозкова артерія відсуваються від пухлини. Після розсікають валик мозолястого тіла (рис. 40). Щоб підійти до лівої частини пухлини, розсікають серпоподібний паросток під поздовжнім синусом. Пухлину видаляють поступовим відщипуванням.

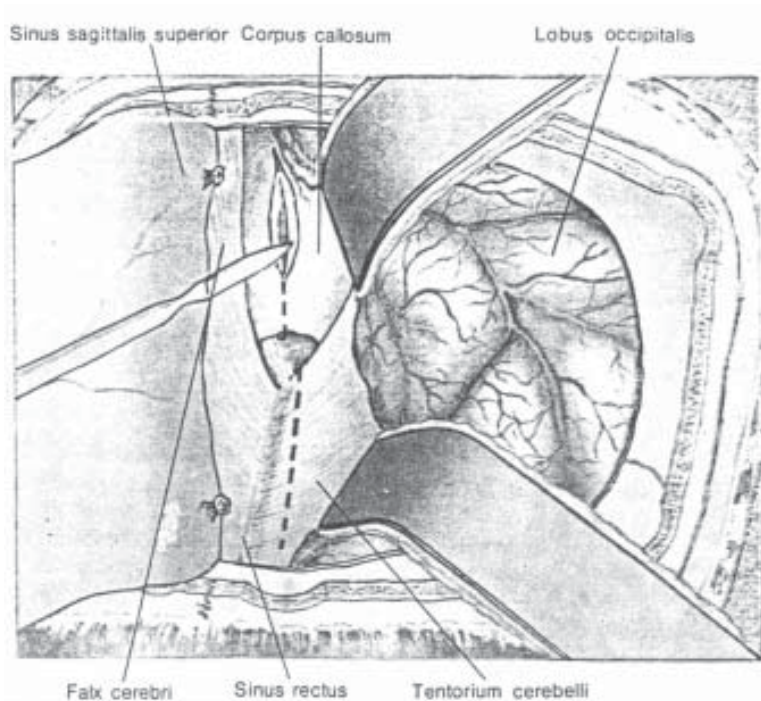


Рис. 40. Розсікання валика мозолястого тіла для видалення пухлини пінеальної ділянки. Пунктиром вказана лінія розсікання намету мозочка (за Ромодановым А.П. и соавт., 1986).

Розріз шкіри (підковоподібний) виконують ділянками. Для зменшення крововтрати шкіру з двох боків від лінії розрізу затискують пальцями. Обов'язковою умовою виділення шкірного клаптя є формування широкої основи, що запобігає порушенню кровопостачання. Клапоть утримується на м'язовій ніжці. Гемостаз країв шкіри здійснюють кровозупинними затискачами, спеціальними тимчасовими шкірними кліпсами або застосуванням двобічної коагуляції. Коагулюючи судини підшкірного шару, важливо не допускати припалювання шкіри, щоб запобігти крайового некрозу і розвитку запального процесу в ділянці операційної рани.

Шкірно-пластичну трепанацію здійснюють шляхом утворення єдиного шкірно-кісткового клаптя або роздільно формують шкірно-апоневротичний і окістно-кістковий клапоть.

Після відвернення шкірного клаптя оцінюють ступінь напруженості твердої мозкової оболонки. Якщо немає помітної пульсації мозку, а при легкому натискуванні на оболонку вона пружна, необхідно здійснити інтенсивну дегідратацію (осмодіуретики чи салуретики), або роблять люмбальну пункцію з поступовим випусканням ліквору.

Перед розтином твердої мозкової оболонки коагулюють або прошивають менінгеальні артерії. Розтин її здійснюють після зменшення напруги, що дозволяє запобігти наступному пролабуванню мозку в трепанаційний отвір.

Переважно застосовують підковоподібний розріз твердої мозкової оболонки, виконуючи Х-подібний розріз, яким передбачається викраювання двох клаптів: один основою повернутий до верхнього сагітального, а другий — до поперекових синусів. Клапті твердої мозкової оболонки, розтягнуті шовковими утримувачами, прикривають марлевими серветками або ватними стрічками.

Супратенторіальний доступ для видалення пухлини пінеальної ділянки

Для виконання супратенторіального доступу виконують кістково-пластинчасту трепанацію в тім'яно-потиличній ділянці на боці невідоміючої частки мозку з максимально можливим наближенням до верхнього сагітального синуса.

Розрізають тверду мозкову оболонку підковоподібно з основою, повернутою до верхнього сагітального синуса. Відвертання клаптя твердої мозкової оболонки супроводжується обережною, ретельною коагуляцією і пересіканням поверхневих вен, які впадають в синус, та зупинкою кровотечі з пахіонових грануляцій. Після коагуляції і пересікання зазначених вен потиличну частку ретельно прикривають ватними тампонами. Потім шпателем її обережно відводять назовні від серпа великого мозку до оголення валика мозолястого тіла.

Для полегшення доступу і зменшення травматизації мозку доцільно проводити пункцію заднього рогу бокового шлуночка тонким поліетиленовим катетером з наступним випусканням рідини. При необхідності розширення доступу, особливо коли пухлина поширена в ділянку пахіонового отвору, розсікають намет мозочка. Лінія розрізу проходить на 1-1,5 см назовні від прямого синуса. Розріз починають від вільного краю серпа мозочка після його попередньої коагуляції. Маніпуляції в цій ділянці виконують обережно, не допускаючи травмування венозних колекторів і, особливо, великої мозкової вени (вени Галена).

Валик мозолястого тіла після попередньої коагуляції лінії розрізу біополлярною діатермією розсікають поздовжнім (сагітальним) розрізом у 1,5-2 см.

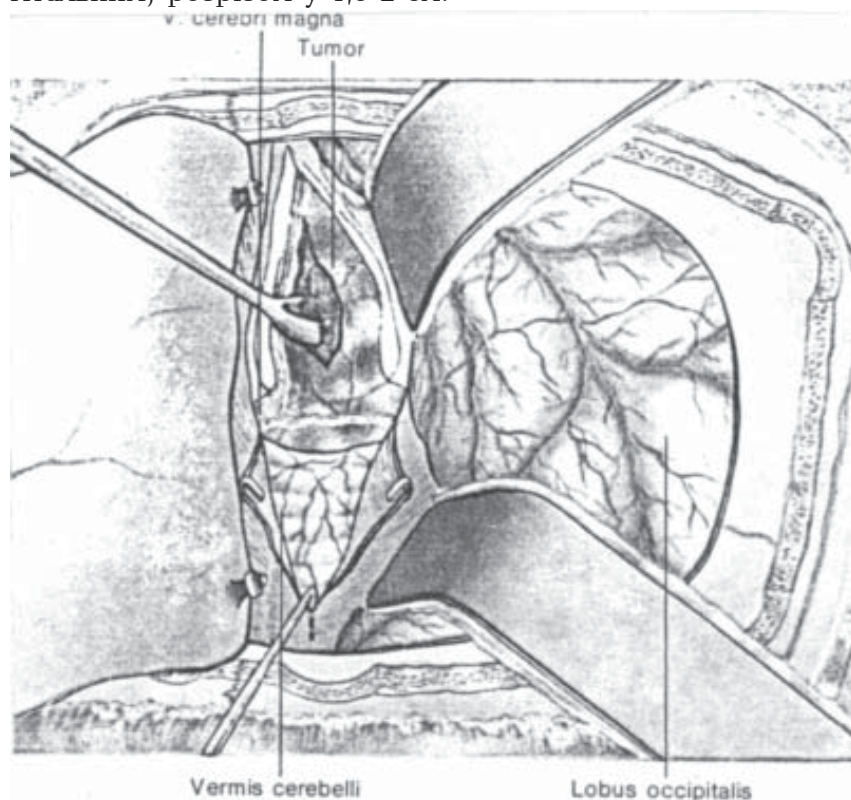


Рис. 41. Видалення паренхіми пухлини пінеальної ділянки (за Ромогановым А.П. и соавт., 1986).

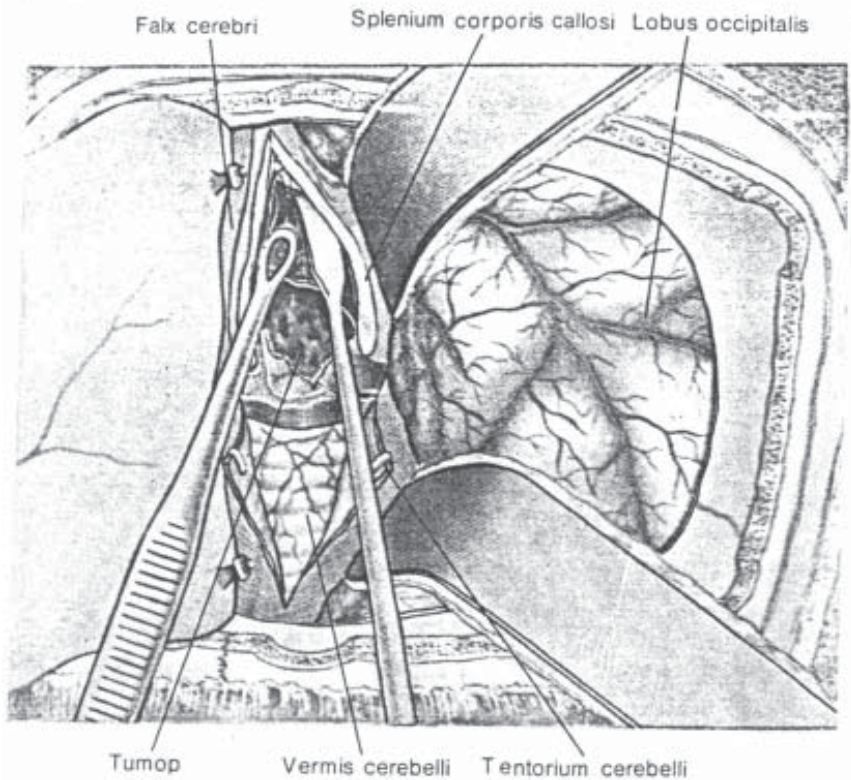


Рис. 42. Видалення верхнього полюса пухлини пінеальної ділянки (за Ромодановым А.П. и соавт., 1986).

Після розведення країв розрізу мозолястого тіла оголяється поверхня пухлини, на якій розміщується здавлена велика мозкова вена і її притоки. З оголенням задньо-верхніх відділів пухлини поверхню її капсули коагулюють і розсікають. Паренхіму пухлини видаляють за допомогою гострої ложечки або шляхом аспірації (рис. 41). Видаляють верхній полюс пухлини, потім нижній (рис. 42). Ретельний гемостаз забезпечується тампонадою ватниками і марлевими торундами, змоченими 3 % розчином перекису водню. До основи пухлини доцільно підвести припливно-відтічний дренаж, що функціонує 1-2 доби після операції. Кістковий клапоть укладають на місце і пошарово зашивають м'які тканини.

Субтенторіальний, супрацеребелярний доступ для видалення пухлини пінеальної ділянки

При каудальному варіанті розміщення пухлини пінеальної ділянки і поширенні її задньо-нижнього полюса в ділянку задньої черепної ямки, застосовують субтенторіальний супрацеребелярний доступ, запропонований Krause (1926) в модифікації Stein (1976, 1977, 1979).

Операцію виконують у напівсидячому положенні з максимально нахиленою головою вперед. Після попередньої вентрикулопункції і випускання рідини роблять серединний розріз у потиличній ділянці. Широко оголюють луску потиличної кістки з наступною її резекцією над черв'яком і півкулями мозочка. Резекція передбачає видалення задньої частини дуги атланта. Доверху зона резекції забезпечує оголювання поперечних синусів. Особливо обережно і ретельно слід резекціонувати кістку в ділянці злиття синусів. Тверду мозкову оболонку над мозочком після коагуляції або кліпування циркулярного синуса розсікають V-подібним розрізом. Ззовні від нього в обидва боки виконують додаткові розрізи над півкулями мозочка і краї клаптів шовковими утримувачами відводять вгору (рис. 43). За допомогою операційного

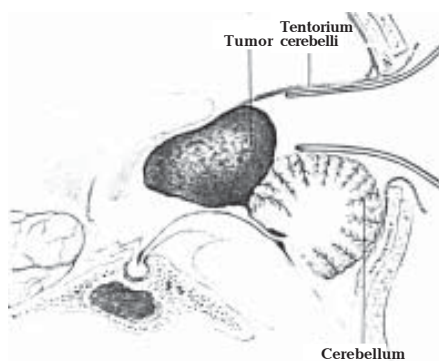


Рис. 43. Субтенторіальний супрацеребелярний доступ для видалення каудального варіанта пухлин пінеальної ділянки (за Ромодановым А.П. и соавт., 1986).

мікроскопа коагулюють і пересікають вени, які ідуть від мозочка до нижніх поверхонь намету мозочка. Другим шпателем піднімають вгору середній відділ намету мозочка, після чого оголюють ділянку заднього краю тенторіального отвору. Шпателі фіксують за допомогою самоутримуючих ретракторів. Подальші маніпуляції виконують із застосуванням мікрохірургічного інструментарію.

Обережно розрізають паутинну оболонку в ділянці чотиригорбикових тіл, після чого оголюють задньо-нижню

ділянку пухлини. На її поверхні по серединній лінії помітна розтягнута прецентральна мозочкова вена, яку при необхідності (щоб полегшити маніпуляції на пухлині) можна коагулювати і пересікти. Назовні з двох боків від цієї вени біля краю тенторіального отвору помітні базальні вени, пошкодження яких недопустиме.

Оголену поверхню капсули пухлини коагулюють і розсікають. Через утворений отвір з допомогою ложечки і пухлинних кусачок частинами видаляють паренхіму пухлини. Маніпуляції слід виконувати обережно, щоб не пошкодити прямого синуса. Гемостаз забезпечується біполярною коагуляцією і затискуванням ватними турундами, змоченими розчином перекису водню.

Видалення капсули викликає великі труднощі внаслідок розміщення пухлини у глибині і тісним зв'язком з функціонально важливими нервовими структурами і судинними колекторами.

Після інтракапсулярного видалення пухлини об'єм її зменшується і капсулу обережно, поетапно від'єднують від прилягаючих анатомічних утворень, з якими вона з'єднана арахноїдальними злуками. Після попередньої коагуляції злуки пересікають. Ділянки капсули пухлини, з'єднані з верхніми і нижніми горбиками чотиригорбикових тіл і медіальними відділами таламуса, не видаляють. При необхідності забезпечення доступу до нижнього полюса пухлини допускається розсікання верхніх відділів черв'яка мозочка. Досить повно вдається видалити тільки маловаскуляризовані пухлини.

Якщо після часткового видалення пухлини не забезпечується відтік рідини через здавлений водопровід мозку, то операцію слід завершити двобічною вентрикулоцистерностомією, причому дренажні трубки проводять в шлуночки мозку через невеликі розрізи в наметі мозочка. Тверду мозкову оболонку, по можливості, ушивають повністю, рану закривають пошаровими швами.

Ускладнення

Оперативне втручання проводять у положенні хворого сидячи, що може викликати легеневу емболію. Для її запобігання встановлюють позитивний тиск на видиху, правильне положення і бандаж нижніх кінцівок.

Повітря, яке випадково попало в судинне русло, видаляють через катетер, введений у праве передсердя.

Ведення післяопераційного періоду

У ранньому періоді після операції загрозу для життя хворого складають порушення дихання, серцевої діяльності, набряк мозку, зміни водно-сольової рівноваги.

У перші дні після операції для створення оптимальних умов мікроциркуляції в мозку внутрішньовенно вводять плазмозамінники (поліглюкін, альбумін та ін).

Для попередження набряку мозку ліквідовують патологічні реакції, які сприяють його розвитку, зменшують синдром внутрішньочерепної гіпертензії (фуросемід, маніт, сорбіт, реополіглюкін та ін.), вводять кортикостероїди (дексазон) у поєднанні з еуфіліном. Важливо слідкувати за показниками внутрішньочерепного тиску і водно-сольового балансу.

Поширення набряку на ділянку гіпоталамуса може викликати центральну гіпертермію. З метою її профілактики призначають антипсихотичні і жарознижуючі засоби, охолоджують голову і зони магістральних судин.

З виникненням тахікардії призначають β -адреноблокатори (індерал, обзідан, тразікор).

З метою профілактики кровотечі в перші дні після операції призначають антикоагулянти (вікасол, препарати кальцію, аскорбінову кислоту). При порушенні згортання крові вводять амінокапронову кислоту.

Загрозливим ускладненням є розлади дихання центрального або периферичного генезу. При центральних розладах дихання застосовують штучну вентиляцію легень дихальною апаратурою. При периферичному генезі видаляють слиз з дихальних шляхів. З метою попередження розвитку запалення легень призначають антибіотики, сульфаніламідні препарати.

З порушенням ковтання хворого годують через тонкий зонд, введений через ніс в шлунок. За допомогою зонда евакуюють застійний вміст шлунка, який затрудняє дихання, може викликати блювання, аспірацію блювотних мас в дихальні шляхи.

Якщо післяопераційний період перебігає без ускладнень, починаючи з другого тижня після операції хворому призначають масаж, лікувальну гімнастику, відновлювальну медикаментозну терапію (церебралізін, енцефабол, аміналон, пірацетам), в подальшому — ЛФК.

Заклучення

Викладені матеріали вказують, що шишкоподібне тіло у людини залучається в патологічний процес і, як залоза внутрішньої секреції, характеризується гіпер-, гіпо- або дисфункцією. Особливе місце посідає онкопатологія органа.

Зважаючи на роль шишкоподібного тіла в хронобіологічній організації і статевому дозріванні, зміна функції органа може бути показником рівня десинхронозу, адаптації людини до чинників навколишнього середовища.

Звідси виникає завдання більш поглибленого і всебічного вивчення шишкоподібного тіла людини в умовах норми і патології.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамчик Г.В. О вегетативном компоненте сезонной периодики иммунных реакций // Вегетативная нервная система в регуляции функций. — Минск: Наука и техника, 1989. — С. 237—247.
2. Ажипа Я.И. Трофическая функция нервной системы. — М.: Наука, 1990. — 672 с.
3. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова — 1997. — Т. 83, № 8. — С. 1—13.
4. Анисимов В.Н., Reiter R.J. Функция эпифиза при раке и старении // Вопр. онкологии. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 259—268.
5. Арутюнов А.И., Лясс Ф.М., Карнаухов В.В. Сцинтиграфический образец черепа и головного мозга // Мед. радиология. — 1974. № 3. — С. 61—68.
6. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина // Пробл. эндокринологии. — 1991. — Т. 37, № 3. — С. 65—68.
7. Арушанян Э.Б., Батурич В.А., Попов А.В. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса как регулятор циркадианной системы млекопитающих // Успехи физиол. наук. — 1988. — Т. 19, № 2. — С. 67—87.
8. Ашофф Ю. Обзор биологических ритмов // Биологические ритмы: Пер. с англ. / Под ред. Ю.А. Ашоффа. — М.: Мир, 1984. — Т. 1. — С. 12—21.
9. Бондаренко Л.А. Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиология. — 1997. — Т. 29, № 3. — С. 212—237.
10. Браун Ф. Биологические ритмы // Сравнительная физиология животных: Пер. с англ. — М.: Мир, 1977. — Т. 2. — С. 210—254.
11. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. — М.: Наука, 1975. — 336 с.
12. Владимиров С.В., Угрюмов М.В. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса: роль в регуляции циркадианных ритмов, строение, нервные связи, развитие в онтогенезе // Успехи современной биологии. — 1995. — Т. 115, вып. 2. — С. 185—197.
13. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. — М.: Медицина, 1976. — 415 с.
14. Гальперин М.Д. Ангиография в диагностике опухолей и сосудистых заболеваний головного мозга. — Л., 1962. — 191 с.
15. Гвиннер Э. Годовые ритмы: общая перспектива // Биологические ритмы: Пер. с англ. / Под ред. Ю. А. Ашоффа. — М.: Мир, 1984. — Т. 2. — С. 44—54.

16. Гвиннер Э. Циркануальные системы // Биологические ритмы: Пер. с англ. / Под ред. Ю. А. Ашоффа. — М.: Мир, 1984. — Т. 2. — С. 55—80.
17. Геккель В.М. Морфология опухолей головного мозга. — М. — Л., 1939.
18. Грищенко В.И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы. — Харьков: Издательство при Харьковском гос. ун-те, Вища школа, 1979. — 247 с.
19. Гудошников В.И., Чернилевский В.Е. Биоритмы и возрастные изменения гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы // Докл. Моск. об-ва испыт. природы. Общ. биол. 1989-1990 гг. Некот. биофиз. аспекты исслед. жив. систем / Моск. об-во испыт. природы при МГУ. — М., 1992. — С. 141—144.
20. Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Посный В.С. Проблемы медицинской биоритмологии. — М.: Медицина, 1985. — 208 с.
21. Елисеев В.В., Марихин Б.Л. Сравнительная оценка противогипоксических свойств некоторых нуклеозидов и нуклеотидов // Хим.-фармац. журн. — 1986. — Т. 20, № 3. — С. 274—277.
22. Замбржицкий И.А. Пищевой центр мозга. — М.: Медицина, 1989. — 298 с.
23. Заморский И.И., Мыслицкий В.Ф., Пишак В.П. Латеральное ядро перегородки мозга: морфологическая и функциональная организация, роль в формировании хроноритмов // Успехи физиол. наук. — 1998. — Т. 29, № 2. — С. 68—87.
24. Заморський І.І. Участь перегородки мозку в регуляції біоритмологічних змін структури і функції сім'яників білих щурів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17. / Ін-т фізіології НАН України ім. О.О. Богомольця. — К., 1994. — 25 с.
25. Иванов С.В. Влияние центральной и периферической денервации пинеального комплекса крыс на его хрономорфологический статус // Морфология. — 1993. — Т. 105, № 9—10. — С. 83.
26. Ингибирование мелатонином окисления липопротеинов низкой плотности / Зенков Н.К., Душкин М.И., Меньщикова Е.Б. и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1996. — Т. 122, № 10. — С. 399—402.
27. Кандрор В.И. Заболевания шишковидной железы // Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. — М.: Медицина, 1991. — С. 366—372.
28. Коваль Г.Ю., Даниленко Г.С., Несторовская В.И. и др. Рентгенодиагностика заболеваний и повреждений черепа. — Киев: Здоров'я, 1984. — 374 с.
29. Коваль И.Н., Саркисов Г.Т., Гамбарян А.С. Септо-гипокампаль-

- ная система и организация поведения. — Ереван: Изд-во АН Арм. ССР, 1986. — 127 с.
30. Коновалов А.Н., Блинков С.М., Пуцилло М.В. Атлас нейрохирургической анатомии. — М.: Медицина, 1990. — 336 с.
 31. Курский М.Д., Бакшеев Н.С. Биохимические основы механизма действия серотонина. — К.: Наук. думка, 1974. — 295 с.
 32. Линкольн Дж.А. Эпифиз // Гормональная регуляция размножения у млекопитающих / Под ред. К.Остина, Р. Шорта: Пер. с англ. — М.: Мир, 1987. — С. 71—99.
 33. Малафеева Э.В. К регуляции сезонных изменений уровня некоторых гуморальных неспецифических факторов иммунитета // Климатомедицинские проблемы и вопросы мед. географии Сибири. — Томск, 1974. — С. 128—130.
 34. Маркелов Г.И. Заболевания вегетативной нервной системы. — К.: Госмедиз УССР, 1948. — 685 с.
 35. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи современной биологии. — 1993. — Т. 113, вып. 4. — С. 442—455.
 36. Мур Р.Й. Нейроэндокринные механизмы: клетки и системы // Репродуктивная эндокринология: Пер. с англ. В 2-х т. / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. — М.: Медицина, 1998. — Т. 1. — С. 16—52.
 37. Оленев С.Н. Конструкция мозга. — Л.: Медицина, 1987. — 208 с.
 38. Олешкович Ф.В., Олешкович А.Ф. Нейрохирургия: операции на головном мозге. — Минск: Вицейшая школа, 1993. — 294 с.
 39. Ониани Т.Н. Интегративная функция лимбической системы. — Тбилиси: Мецние реба, 1980. — 302 с.
 40. Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы. — М.: Медицина, 1988. — 288 с.
 41. Осокина И.В. Редкий случай опухоли эпифиза у ребенка 2,5 лет // Педиатрия, 1989. — № 11. — С. 93-96.
 42. Питтендрих К. Циркадианные системы: общая перспектива // Биологические ритмы: Пер. с англ. / Под ред. Ю.А. Ашоффа. — М.: Мир, 1984. — Т. 1. — С. 22—53.
 43. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло. Морфологія. — Чернівці, 1997. — 156 с.
 44. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: біохімія. — Чернівці, 1996. — 173 с.
 45. Пузик В.И. Возрастная морфология желез внутренней секреции у человека. — М.: Медгиз, 1951.
 46. Романов А.П., Мосийчук Н.М. Нейрохирургия. — Киев: Вища школа, 1990. — 263 с.

47. Романов Ю.А. Временная организация биологических систем // Биологические ритмы / Проблемы космической биологии. — М.: Наука, 1980. — Т. 41. — С. 10–56.
48. Ром-Бугославская Е.С. Эпифиз пинеальная железа в норме и патологии // Сов. медицина. — 1981, № 8. — С. 68-73.
49. Ромоданов А.П., Зозуля Ю.А. Мосийчук Н.М., Чушкан Г.С. Атлас операций на головном мозге. М.: Медицина, 1986. — 384 с.
50. Ромоданов А.П. Опухоли головного мозга у детей. — Киев: Здоров'я, 1965. — 304 с.
51. Салийчук Л.И. К вопросу о возрастной морфологии эпифиза человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1953. — 30 с.
52. Селин Ю.М. Кровеносная система эпифиза в сравнительно-анатомическом аспекте // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1977. — Т.72, № 5. — С. 90-96.
53. Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г. Эпифиз и адаптация организма. — Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1982. — 212 с.
54. Смирнов Л.И. Гистогенез, гистология и топография опухолей мозга. — М.: Медгиз. — 1951.
55. Тыщенко В.П., Горышина Т.К., Дольник В.Р. Сезонные ритмы // Биологические ритмы / Проблемы космической биологии. — М.: Наука, 1980. — Т. 41. — С. 238–288.
56. Хаскин В.В. Энергетика теплообразования и адаптации к холоду. — Новосибирск: Наука, 1975. — 200 с.
57. Хелимский А.М. Эпифиз. — М.: Медицина, 1969. — 183 с.
58. Ходоровский Г.И. Изменения строения и функций семенников под влиянием нервной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ив.-Франковский мед. ин-т. — Ив.-Франковск, 1964. — 27 с.
59. Хоффман К. Фотопериодизм у позвоночных // Биологические ритмы: Пер. с англ. / Под ред. Ю.А. Ашоффа. — М.: Мир, 1984. — Т. 2. — С. 130–163.
60. Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение: Пер. с англ. — М.: Мир, 1990. — 239 с.
61. Цимбалюк В., Хонда О., Третьяк І., Авад М. Нейрохірургія. Курс лекцій. — Київ, 1998. — 206 с.
62. Чазов Е.И., Исаченков В. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. М.: Наука. — 1974. — 238 с.
63. Чернышев В.Б. Суточные ритмы // Биологические ритмы / Проблемы космической биологии. — М.: Наука, 1980. — Т. 41. — С. 186–229.
64. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant / Reiter R.J., Melchiorri D., Sewerynek E. et al. // J. Pineal Res. — 1995. — Vol. 18, N 1. — P. 1–11.

65. Analogs of diverse structure are unable to differentiate native melatonin receptors in the chicken retina, sheep pars tuberalis and xenopus melanophores / Pickering H., Sword S., Vonhoff S. et al. // *Br. J. Pharm.* — 1996. — Vol. 119, № 2. — P. 379–387.
66. Anatomic and functional development of the suprachiasmatic nuclei in the gray short-tailed opossum / Rivkees S. A., Fox C. A., Jacobsen C. D., Reppert S. M. // *J. Neurosci.* — 1988. — Vol. 8. — P. 210–217.
67. Antioxidant capacity of melatonin in mice / Pierrefiche G., Topal G., Courboin G. et al. // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 80. — P. 211–223.
68. Antioxidant capacity of melatonin, a novel action not requiring a receptor / Reiter R.J., Poeggler B., Tan D.X. et al. // *Neuroendocrinol. Lett.* — 1993. — Vol. 15. — P. 103–116.
69. Arch J.R.S., Newsholme E.A. The control of the metabolism and the hormonal role of adenosine // *Essays Biochem.* — 1978. — Vol. 14. — P. 82–123.
70. Assenmacher I. CNS Structures controlling circadian neuroendocrine and activity rhythms in rats // *Vertebrate circadian system* / J. Aschoff, S. Daan, G.A. Groos (Eds). — Berlin: Springer-Verlag, 1982. — P. 87–96.
71. Axelrod J. The pineal gland as a neuroendocrine transducer: [Pap.] Meet. FESN Study Group "Circadian Rhythms", Geneva, Apr. 4-6, 1991 // *Discuss. Neurosci.* — 1992. — Vol. 8, № 2-3. — P. 52–53.
72. Berblinger W. Zur Kenntnis der Pinealocytome nebst bemerkungen über die cerebrogene Frühzeife. *Schweiz. Zschr. f. Pathol. u. Bakteriol.*, 1944. — Bd.7. — S. 107-128.
73. Berk M.L., Finkelstein J.A. An autoradiographic determination of the efferent projections of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus // *Brain Res.* — 1981. — Vol. 226. — P. 1–13.
74. Bethea C., Neill J. Lesions of the suprachiasmatic nuclei abolish the circadianly stimulated prolactin surges in the rat // *Endocrinology.* — 1980. — Vol. 107. — P. 1–5.
75. Boulou Z., Rosenwasser A.M., Terman M. Feeding schedules and the circadian organization of behavior in the rat // *Behav. Brain Res.* — 1980. — Vol. 1. — P. 39–65.
76. Brooks C.M., Ishikawa T., Koizumi K. Autonomic system control of the pineal gland and the role of this complex in the integration of body function // *Brain Res.* — 1975. — Vol. 87. — P. 181–190.
77. Buijs R.M., Pevet P. Vasopressin- and oxytocin-containing fibers in the pineal gland and subcommissural organ of the rat // *Cell and Tissue Res.* — 1980. — Vol. 205. — P. 11–17.
78. Buijs R.M., Wortel J., Hou Y.-X. Colocalization of γ -aminobutyric

- acid with vasopressin, vasoactive intestinal peptide, and somatostatin in the rat suprachiasmatic nucleus // *J. Compar. Neurol.* — 1995. — Vol. 358, № 3. — P. 343–352.
79. Bunning E. Die endogene Tagesrhythmik als Grundlage der photoperiodischen Reaktion // *Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft.* — 1936. — Bd. 54. — S. 590–607.
80. Brunel S., de Montigny C. Diurnal rhythms in the responsiveness of hippocampal pyramidal neurons to serotonin, norepinephrine, γ -aminobutyric acid and acetylcholine // *Brain Res. Bull.* — 1987. — 18. — P. 205.
81. Cassone V.M. Melatonin: Time in a bottle // *Oxford Rev. Reprod. Biol.* — Oxford etc., 1990. — Vol. 12. — P. 319–367.
82. Cell protective role of melatonin in the brain / Acunacastroviejo D., Escames G., Macias M. et al. // *J. Pineal Res.* — 1995. — Vol. 19, № 2. — P. 57–63.
83. Chan T.Y., Tang P. Characterization of the antioxidant effects of melatonin and related indoleamines in-vitro // *J. Pineal Res.* — 1996. — Vol. 20, № 4. — P. 187–191.
84. Characterization and mapping of melatonin receptors in the brain of three mammalian species: rabbit, horse and sheep. A comparative in vitro binding study / Stankov B., Cozzi B., Lucini V. et al. // *Neuroendocrinology.* — 1991. — Vol. 53, № 3. — P. 214–221.
85. Characterization of high affinity melatonin binding sites in purified cell nuclei of rat liver / Acuna-Castroviejo D., Reiter R.J., Menandez-Pelaez A. et al. // *J. Pineal Res.* — 1994. — Vol. 16. — P. 100–112.
86. Circadian feeding rhythm after hypothalamic knife cut isolating suprachiasmatic nucleus / Nishio T., Shiosaka S., Nakaga H. et al. // *Physiol. Behav.* — 1979. — Vol. 23. — P. 763–769.
87. Cloning of a melatonin-related receptor from human pituitary / Reppert S. M., Weaver D. R., Ebisawa T. et al. // *FEBS Lett.* — 1996. — Vol. 386, № 2-3. — P. 219–224.
88. Conrad L.C., Pfaff D.W. Efferents from medial basal forebrain and hypothalamus in the rat II. An autoradiographic study of the anterior hypothalamus // *J. Compar. Neurol.* — 1976. — Vol. 169. — P. 221.
89. Cox C., Mason R. The effect of photoperiod on the sensitivity of the rat hippocampal neurones to iontophoresed 5-HT // *J. Physiol.* — 1987. — Vol. 384. — P. 72.
90. Dafny N. Photic input to rat pineal gland conveyed by both sympathetic and central afferents // *J. Neural Transmiss.* — 1980. — Vol. 48. — P. 203–208.
91. Dafny N. Two photic pathways contribute to pineal evoked responses

- // Life Sci. — 1980. — Vol. 26. — P. 737—742.
92. Dafny N., McClung R., Strada S.J. Neurophysiological properties of the pineal body. I field potentials // Life Sci. — 1975. — Vol. 16. — P. 611—620.
 93. Dark J. Partial isolation of the circadian rhythms of rat drinking behaviour // Physiol. Behav. — 1980. — Vol. 25. — P. 863—873.
 94. David et al., 1963
 95. Dubocovich M.L. Melatonin receptors: are there multiple subtypes? // Trends Pharmacol. Sci. — 1995. — Vol. 16, № 2. — P. 50—56.
 96. Eastman C.I., Mistlberger R.E., Rechtschaffen A. Suprachiasmatic nuclei lesions eliminate circadian temperature and sleep rhythms in the rat // Physiol. Behav. — 1984 — Vol. 32. — P. 357—368.
 97. Ebadi M., Govitrapong P. Neural pathways and neurotransmitters affecting melatonin synthesis // J. Neural. Transmiss. — 1986. — Suppl. 21. — P. 125—155.
 98. Edwards F.A., Gage P.W. Seasonal changes in inhibitory currents in rat hippocampus // Neurosci. Lett. — 1988. — Vol. 84. — P. 266.
 99. Efferences extrahypotallamique du noyau suprachiasmaticque chez le rat / Bons N., Combes A., Azafarczyk A., Assenmacher I. // C. R. C. Acad. Sci. Paris. — 1983. — Vol. 297. — P. 347—350.
 100. Eskes G.A. Neural control of the daily rhythm of sexual behavior in the male golden hamster // Brain Res. — 1984. — Vol. 293. — P. 127—141.
 101. Eskes G., Rusak B. Horizontal knife cuts in the suprachiasmatic area prevent hamster gonadal responses to photoperiod // Neurosci. Lett. — 1985. — Vol. 61. — P. 261—266.
 102. Filadelfi A.M.C., Delaurocastrucci A. Comparative aspects of the pinealstem of poikilothermic vertebrates // J. Pineal Res. — 1996. — Vol. 20, № 4. — P. 175—186.
 103. Fink-Jensen A., Moller M. Direct projections from the lateral hypothalamus to the rostral part of the pineal complex of the rat. An anterograde neurotracing study by using Phaseolus vulgaris leucoagglutinin // Brain Res. — 1990. — Vol. 522, № 2. — P. 337—341.
 104. Fraschini F., Stankov B. High affinity melatonin receptors in the vertebrate brain: implications for the control of the endogenous oscillatory systems // Chronobiologia. — 1994. — Vol. 21, № 1-2. — P. 89—92.
 105. Gating of retinal inputs through the suprachiasmatic nucleus: role of excitatory neurotransmission / Mikkelsen J.D., Larsen P.J., Mick G. et al. // Neurochem Int. — 1995. — Vol. 27, № 3. — P. 263—272.
 106. Gauer F., Masson-Pevet M., Pevet P. Seasonal regulation of

- melatonin receptors in rodent pars tuberalis: correlation with reproductive state // *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* — 1994. — Vol. 96, № 3. — P. 187–195.
107. Glass J.D. Neuroendocrine regulation of seasonal reproduction by the pineal gland and melatonin // *Pineal Res. Rev.* — 1988. — Vol. 6. — P. 219–259.
108. Haim A., Ashkenazi K., Kalir A. Long scotophase acclimation increases free urinary catecholamine content in the rat // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1983. — Vol. C79, N 2. — P. 323–329.
109. Hanada Y., Kawamura H. Sleep-waking electrocorticographic rhythms in chronic cerveau isole rats // *Physiol. Behav.* — 1981. — Vol. 26. — P. 725–728.
110. Hastings M.H., Roberts A.C., Herbert J. Neurotoxic lesions of the anterior hypothalamus disrupt the photoperiodic but not the circadian system of the Syrian hamster // *Neuroendocrinol.* — 1985. — Vol. 40. — P. 316.
111. Hawakami M., Arita J., Yoshioka E. Loss of estrogen induced daily surges of prolactin and gonadotropin by suprachiasmatic nucleus lesions in the ovariectomized rat // *Endocrinology.* — 1980. — Vol. 106. — P. 1087–1092.
112. Herbert J. Neural systems underling photoperiodic time measurement: A blueprint // *Experientia.* — 1989. — Vol. 45, N 10. — P. 965–972.
113. Ho A.K., Chik C.L. Phosphatase inhibitors potentiate adrenergic-stimulated cAMP and cGMP production in rat pinealocytes // *Am. J. Physiol.-Endocrinol.* — 1995. — Vol. 31, N 3. — P. E458–E466.
114. Honma S., Honma K., Hirochige T. Dissociation of circadian rhythms in rats with a hypothalamic island // *Am. J. Physiol.* — 1984. — Vol. 246. — P. 949–954.
115. Ibuka M., Inouye S., Kawamura H. Analysis of sleep-wakefulness rhythms in male rats after suprachiasmatic nucleus lesions and ocular enucleation // *Brain Res.* — 1977. — Vol. 122. — P. 33–47.
116. Ichimura T. The ultrastructure of the monkey pineal // *Microsc. Res. and Techn.* — 1992. — Vol. 21, N 2. — P. 124–135.
117. Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates / Hattori A., Migitaka H., Iigo M. et al. // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1995. — Vol. 35, N 3. — P. 627–634.
118. Immunohistochemical evidence for the presence of melatonin in the pineal gland, retina and the Harderian gland / Vivien-Roels B., Pevet P., Dubois J. et al. // *Cell and Tissue Res.* — 1981. — Vol. 217. — P. 105–115.

119. Immunohistological localization of N-acetyl indolealkylamines in pineal gland, retina and cerebellum / Bubenik G.A., Brown G.M., Uhler I., Grota L.J. // *Brain Res.* — 1974. — Vol. 81. — P. 233–242.
120. Inhibition of cerebellar nitric oxide synthase and cyclic GMP production by melatonin via complex formation with calmodulin / Pozo D., Reiter R.J., Calvo J.R., Guerrero J.M. // *J. Cell. Biochem.* — 1997. — Vol. 65, № 3. — P. 430–442.
121. Intrahypothalamic melatonin blocks photoperiodic responsiveness in the male Syrian hamster / Hastings M.H., Walker A.P., Roberts A.C., Herbert J. // *Neurosc.* — 1988. — Vol. 24. — P. 875–879.
122. Johnson L.Y., Reiter R.J. The pineal gland and its effects on mammalian reproduction // *Prog. reprod. Biol.* — 1978. — Vol. 4. — P. 116–156.
123. Kappers J.A. Survey of the innervation of the epiphysis cerebri and the accessory pineal organs of the vertebrates // *Prog. Brain Res.* — 1965. — Vol. 10. — P. 87–153.
124. Kappers J.A. The development, topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat // *Z. Zellforsch.* — 1960. — Vol. 52. — P. 163–215.
125. King R., Bagnall D. Photoreceptors and the photoperiodic response controlling flowering of *Arabidopsis* // *Sem. Cell Develop.* — 1996. — Vol. 7, № 3. — P. 449–454.
126. Kinsbourne M. Septohippocampal comparator — consciousness generator or attention feedback loop // *Behav. Brain Sci.* — 1995. — Vol. 18, № 4. — P. 687–688.
127. Kitay, Altschule, 1954
128. Klein D.C., Moore R.Y. Pineal-N-acetyltransferase and hydroxyindole-o-methyl-transferase. Control by the retino hypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus // *Brain Res.* — 1979. — Vol. 174. — P. 245–262.
129. Korf H.-W., Sayto T., Oksche A. Complex relationships between the pineal organ and the medial habenular nucleus-pretectal region of the mouse as revealed by S-antigen immunocytochemistry // *Cell and Tissue Res.* — 1990. — Vol. 261, № 3. — P. 493–500.
130. Kucera P., Favrod P. Suprachiasmatic nucleus projections to the mesencephalic grey in the wood-mouse. *Apodemus sylvaticus* L. // *Neuroscience.* — 1979. — Vol. 4. — P. 1705–1715.
131. Lerner A.B., Case J.D., Heinzelman R.V. Structure of melatonin // *J. Am. Chem. Soc.* — 1959. — Vol. 81. — P. 6084–6086.
132. Luiten P., Room P. Interactions between lateral, dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei // *Brain Res.* — 1980. — Vol. 190. — P. 321–332.

133. Lynch H.J., Deng M.-H. Pineal responses to stress // *J. Neural Transmiss.* — 1986. — Suppl. 21. — P. 461–473.
134. Martin C., Meissl H. Characterization of the light response in the pineal gland of intact and sympatetectomized rats // *J. Neural Transmiss.* — 1990. — Vol. 79, № 1-2. — P. 81–91.
135. Matsuura T., Sano Y. Distribution of monoamine-containing nerve fibers in the pineal organ of untreated and sympatetectomized dogs. Fluorescence and immunohistochemical studies // *Cell and Tissue Res.* — 1983. — Vol. 234. — P. 519–531.
136. McClung R.E., Dafny N. Electrophysiological properties of the pineal body. II. Single unit activity // *Life Sci.* — 1975. — Vol. 16. — P. 621–628.
137. Melatonin in edible plants identified by radioimmunoassay and by high performance liquid chromatography-mass spectrometry / Dubbels R., Reiter R.J., Klenke E. et al. // *J. Pineal Res.* — 1995. — Vol. 18, № 1. — P. 28–31.
138. Melatonin receptors in purified cell nuclei of liver / Acuna-Castroviejo D., Pablos M.I., Menandez-Pelaez A., Reiter R.J. // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 82. — P. 253–256.
139. Melatonin receptors in the rat brain and pituitary / Williams L.M., Hannah L.T., Hastings M.H., Maywood E.S. // *J. Pineal Res.* — 1995. — Vol. 19, № 4. — P. 173–177.
140. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance / Morgan P.J., Barrett P, Howell H.E., Helliwell R. // *Neurochem. Int.* — 1994. — Vol. 24, № 2. — P. 101–146.
141. Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis / Poeggeler B., Reiter R.J., Tan D.X. et al. // *J. Pineal Res.* — 1993. — Vol. 14, № 4. — P. 151–168.
142. Melatonin: a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E / Pieri C., Marra M., Moroni F. et al. // *Life Sci.* — 1994. — Vol. 55, № 15. — P. PL271–PL276.
143. Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger / Tan D.X., Chen L.D., Poeggler B. et al. // *Endocrine J.* — 1993. — Vol. 1. — P. 57–60.
144. Menandez-Pelaez A., Reiter R.J. Distribution of melatonin in mammalian tissues: the relative importance of nuclear versus cytosolic localization // *J. Pineal Res.* — 1993. — Vol. 15. — P. 59–69.
145. Mennenga K., Ueck M., Reiter R.J. Immunocytochemical localization of melatonin in the pineal gland and retina of the rat // *J. Pineal Res.* — 1991. — Vol. 10. — P. 159–164.
146. Mikkelsen J.D., Moller M.A direct neyral projection from the

- intergeniculate leaflet of the lateral geniculate nucleus to the deep pineal gland of the rat, demonstrated with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 520, № 1-2. — P. 342–346.
147. Moller M. Fine structure of the pinealopetal innervation of the mammalian pineal gland // *Microsc. Res. and Techn.* — 1992. — Vol. 21, № 3. — P. 188–204.
148. Moller M., Korf H.-W. Neural connections between the brain and the pineal gland of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). Tracer studies by use of horseradish peroxidase in vivo and in vitro // *Cell and Tissue Res.* — 1987. — Vol. 247, № 1. — P. 145–153.
149. Moller M., Ravault J.P., Cozzi B. The chemical neuroanatomy of the mammalian pineal-gland — neuropeptides // *Neurochem. Int.* — 1996. — Vol. 28, № 1. — P. 23–33.
150. Moore R.Y. Neural control of the pineal-gland // *Behav. Brain Res.* — 1995. — Vol. 73, № 1-2. — P. 125–130.
151. Moore R.Y. The suprachiasmatic nucleus and the circadian timing system: [Pap.] Meet. FESN Study Group "Circadian Rhythms", Geneva, Apr. 4-6, 1991 // *Discuss. Neurosci.* — 1992. — Vol. 8, № 2-3. — P. 26–33.
152. Moore R.Y. The suprachiasmatic nucleus and the organization of a circadian system // *Trends Neurosci.* — 1982. — Vol. 5. — P. 404–407.
153. Moore R.Y., Eichler V.B. Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic nucleus lesions in the rat // *Brain Res.* — 1972. — Vol. 42. — P. 201–206.
154. Morgan P.J. A novel neuroendocrine pathway regulates seasonal reproduction?: Annual report, 1990 // *Rowett Res Inst.* — Aberdeen, 1990. — 118 p.
155. Multifactorial control of pineal secretory activity / Cardinali D., Vacas M., Rosenstein R., Chuluyan H. // 31 Int. Congr. Physiol., Sci., Helsinki, 9-14 July, 1989: Astr. — Oulu, 1989. — P. 466.
156. Nishino H., Koizumi K., Brooks C. The role of suprachiasmatic nuclei: of the hypothalamus in the production of circadian rhythm // *Brain Res.* — 1976. — Vol. 112, № 1. — P. 45–49.
157. Nuclear localization of melatonin in different mammalian tissues: immunocytochemical and radioimmunoassay evidence / Menandez-Pelaez A., Poeggler B., Reiter R.J. et al. // *J. Cell. Biochem.* — 1993. — Vol. 53. — P. 373–382.
158. Nunez A. A., Stephan F. K. The effects of hypothalamic knife cuts on drinking rhythms and on the estrous cycle of the rat // *Behav. Neurol. Biol.* — 1977. — Vol. 20. — P. 224–234.

159. Olsson R. Subcommissural ependyma and pineal organ development in human fetures. // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1961. — 1. — P. 117-139.
160. On the primary functions of melatonin in evolution: mediation of photoperiodic signals in a unicell, photooxidation, and scavenging of free radicals / Hardeland R., Balzer I., Poeggeler B. et al. // *J. Pineal Res.* — 1995. — Vol. 18, № 2. — P. 104–111.
161. Pang S.F., Dubocovich M.L., Brown G.M. Melatonin receptors in peripheral tissues: a new area of melatonin research // *Biol. Signals.* — 1993. — Vol. 2, № 4. — P. 177–180.
162. Pineal et retine / Collin J.-P., Faure J.-P., Falcon J. et al. // *M/S: Med. sci.* — 1988. — Vol. 4, № 1. — P. 16–26.
163. Pinealocyte projections into the mammalian brain revealed with S-Antigen antiserum / Korf H.-W., Oksche A., Ekstrom P. et al. // *Science.* — 1986. — Vol. 231, № 4739. — P. 735–737.
164. Poeggeler B. Introduction. Melatonin and the light-dark zeitgeber in vertebrates, invertebrates and unicellular organisms // *Experientia.* — 1993. — Vol. 49, № 8. — P. 611–613.
165. Powley T.L., Fox E.A. Vagotomy does not alter circannual body weight cycles in the hibernator *Citellus lateralis* // *Brain Res.* — 1986. — Vol. 364, № 1. — P. 159–161.
166. Protective effect of melatonin against hippocampal DNA damage induced by intraperitoneal administration of kainate to rats / Uz T., Giusti P., Franceschini D. et al. // *Neuroscience.* — 1996. — Vol. 73, № 3. — P. 631–636.
167. Raitiere M.N., Garyfallou V.T., Urbanski H. Lesions in the bed nucleus of the stria terminalis, but not in the lateral septum, inhibit short-photoperiod-induced testicular regression in syrian-hamsters // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 705, № 1-2. — P. 159–167.
168. Raitier M.N. Proposed role of septohippocampal and pallidohabenulo-raphé systems in photoperiodic time measurement // *Med. Hypotheses.* — 1992. — Vol. 38. — P. 229–235.
169. Reiter R.J. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation // *Front. Neuroendocrinol.* — 1995. — Vol. 16, № 4. — P. 383–415.
170. Reiter R.J. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 1993. — Vol. 26, № 11. — P. 1141–1155.
171. Reiter R.J. Pineal function during aging: attenuation of the melatonin rhythm and its neurobiological consequences // *Acta Neurobiol. Exp.* — 1994. — Vol. 54, suppl. — P. 31–39.

172. Reiter R.J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar // *Experientia*. — 1993. — Vol. 49, № 8. — P. 654–664.
173. Reiter R.J. The role of the neurohormone melatonin as a buffer against macromolecular oxidative damage // *Neurochem. Int.* — 1995. — Vol. 27, № 6. — P. 453–460.
174. Reiter R.J., Oh C. S., Fujimori O. Melatonin — its intracellular and genomic actions // *Trends Endocrin. Metab.* — 1996. — Vol. 7, № 1. — P. 22–27.
175. Reppert S.M., Rivkees S.A., Weaver D.R. Melatonin: Sites and mechanisms of action: [Pap.] Meet. FESN Study Group "Circadian Rhythms", Geneva, Apr. 4-6, 1991 // *Discuss. Neurosci.* — 1992. — Vol. 8, № 2-3. — P. 61–67.
176. Reppert S.M., Weaver D.R., Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses // *Neuron*. — 1994. — Vol. 13, № 5. — P. 1177–1185.
177. Reuss S., Moller M. Direct projections to the rat pineal gland via the stria medullaris thalami. An anterograde tracing study by use of horseradish peroxidase // *Cell and Tissue Res.* — 1986. — Vol. 244, № 3. — P. 691–694.
178. Reuss S., Olcese J., Vollrath L. Electrical stimulation of the hypothalamic paraventricular nuclei inhibits pineal melatonin synthesis in male rats // *Neuroendocrinology*. — 1985. — Vol. 41, № 3. — P. 192–196.
179. Rietveld W.J. Chronobiology: neural pacemakers of biological rhythms // *Ann. Ist. Super. Sanita.* — 1993. — Vol. 29, № 4. — P. 501–510.
180. Ruis J.F., Rietveld W.J., Buys P.J. Effects of suprachiasmatic nuclei lesions on circadian and ultradian rhythms in body temperature in ocular enucleated rats // *J. Interdiscipli Cycle Res.* — 1987. — Vol. 18. — P. 259–273.
181. Rusak B. Photic entrainment routes in mammals: [Pap.] Meet. FESN Study Group "Circadian Rhythms", Geneva, Apr. 4-6, 1991 // *Discuss. Neurosci.* — 1992. — Vol. 8, № 2-3. — P. 38–43.
182. Rusak B. The role of the suprachiasmatic nuclei in the generation of the circadian rhythms in the golden hamster *Mesocricetus auratus* // *J. Comp. Physiol.* — 1977. — Vol. 118. — P. 145–164.
183. Saleh M.A., Haro P.J., Winget C.M. Loss of circadian rhythmicity in body temperature and locomotor activity following suprachiasmatic lesions in the rat // *J. Interdiscipli Cycle Res.* — 1977. — Vol. 8. — P. 341–346.
184. Sanchez de V.C. Circadian variations of adenosine and of its metabolism. Could adenosine be a molecular oscillator for circadian rhythms? // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 73, № 3. — P. 339–355.

185. Semm P., Schneider T., Vollrath L. Ultrastructural observations on the central innervation of the guinea-pig pineal gland // *J. Neural Transmiss.* — 1981. — Vol. 50. — P. 247–266.
186. Shibata S., Cassone V.M., Moore R.Y. Effects of melatonin on neuronal activity in the rat suprachiasmatic nucleus in vitro // *Neurosci. Lett.* — 1989. — Vol. 97. — P. 140–144.
187. Simerley R.B., Swanson L.W. The organization of neural inputs to the medial preoptic nucleus of the rat // *J. Comp. Neurol.* — 1986. — Vol. 246. — P. 312–342.
188. Smale L., Morin L.P. Photoperiodic response of hamsters with lesions of the lateral geniculate nucleus is related to hippocampal damage // *Brain Res. Bull.* — 1990. — Vol. 24. — P. 185.
189. Sodersten P., Hansen S., Srebro B. Suprachiasmatic lesions disrupt the daily rhythmicity in the sexual behavior of normal male rats and of male rats treated neonatally with antioestrogen // *J. Endocrinol.* — 1981 — Vol. 88. — P. 125–130.
190. Sofroniew M.V., Weindl A. Projections from the parvocellular vasopressin-and neurophysin-containing neurons of the suprachiasmatic nucleus // *Am. J. Anat.* — 1978. — Vol. 153. — P. 391–430.
191. Stankov B., Reiter R.J. Melatonin receptors: Current status, facts, and hypotheses // *Life Sci.* — 1990. — Vol. 46, № 14. — P. 971–982.
192. Stephan F.K., Berkley M., Moss R. Efferent connections of the rat suprachiasmatic nucleus // *Neuroscience.* — 1981. — Vol. 6. — P. 2625–2641.
193. Stephan F.K., Nunez A.A. Elimination of circadian rhythms of the suprachiasmatic nuclei // *Behav. Biol.* — 1977. — Vol. 20. — P. 1–16.
194. Stoynev A.G., Ikononov O.C., Usonoff K.G. Feeding pattern and light-dark variations in water intake and renal excretion after suprachiasmatic nuclei lesions in rats // *Physiol. Behav.* — 1980. — Vol. 29. — P. 35–40.
195. Structure, characterization, and expression of the gene encoding the mouse MEL (1a) melatonin receptor / Roca A.L., Godson C., Weaver D.R., Reppert S. // *Endocrinol.* — 1996. — Vol. 137, № 8. — P. 3469–3477.
196. Sugden D. Melatonin biosynthesis in the mammalian pineal gland // *Experientia.* — 1989. — Vol. 45, № 10. — P. 922–932.
197. Swanson L.W., Cowan W.M. The efferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus // *J. Comp. Neurol.* — 1975. — Vol. 160. — P. 1–12.
198. Swanson L.W., Kuypers H.G.J.M.A direct projection from the

- ventromedial nucleus and the retrochiasmatic area of the hypothalamus to the medulla and spinal cord of the rat // *Neurosci. Lett.* — 1980. — Vol. 17. — P. 307–312.
199. Swanson L.W., Kuypers H.G.J.M. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organisation of projections to the pituitary, dorsal vagal complex and spinal cord as demonstrated by retrograde doublelabelling methods // *J. Comp. Neurol.* — 1980. — Vol. 194. — P. 555–570.
200. The melatonin receptor in the human brain — cloning experiments and distribution studies / Mazzucchelli C., Pannacci M., Nonno R. et al. // *Mol. Brain Res.* — 1996. — Vol. 39, № 1-2. — P. 117–126.
201. The role of serotonergic and non-serotonergic mechanism as modulators of the pineal influence on reproduction / Trentini G.P., Ruzsas C., Criscuolo M., Zarcone N. A. // *Neuroendocrinol. Lett.* — 1985. — Vol. 7, № 3. — P. 140.
202. The role of the dorsomedial hypothalamic nucleus in circadian control of food intake in rats / Rietveld W. J., Kooij M., Aardoom O. R., Boon M. E. // *Neurosci. Lett.* — 1983. — Vol. 14, suppl. — P. 310–311.
203. Tillet Y., Meusy-Desolle N., Martinet L. Immunohistochemical demonstration and radioimmunoassay of melatonin in mink Harderian gland // *Cell and Tissue Res.* — 1989. — Vol. 257. — P. 23–28.
204. Tomalik T., Peschke D., Peschke E. Morphometrische Untersuchungen am Nucleus habenulae lateralis der Wistar-Ratte nach bilateraler Exstirpation der Ganglia cervicalia superiora und Kalteexposition unter besonderer Berücksichtigung der Epiphysis cerebri // *Gegenbaurs morphol. Jahrb.* — 1988. — Bd. 134, № 2. — S. 131–141.
205. Tsim S.T., Wong J.T.Y., Wong Y. CGP 52608-induced cyst formation in dinoflagellates — possible involvement of a nuclear receptor for melatonin // *J. Pineal Res.* — 1996. — Vol. 21, № 2. — P. 101–107.
206. Ultradian endocrine rhythms are by a circadian mutation in the syrian hamster / Loudon A.S.I., Wayne N.L., Krieg R. et al. // *Endocrinology.* — 1994. — Vol. 135, № 2. — C. 712–718.
207. Varoqueaux F., Poulain P. Lateral septal projections onto tuberoinfundibular neurons in the hypothalamus of the guinea pig // *Cell and Tissue Res.* — 1994. — Vol. 278, № 2. — P. 217–225.
208. Vasoactive intestinal polypeptide. VIP in mouse and rat brain: an immunocytochemical study / Sims K.B., Hoffman D.L., Said S.I., Zimmerman E. A. // *Brain Res.* — 1980. — Vol. 186. — P. 165–183.
209. Vivien-Roels B. Role of the pineal gland in the environmental control of seasonal reproduction in vertebrates // *Gen. and Comp. Endocrinol.* — 1989. — Vol. 74, № 2. — P. 239.

210. Voisin P., Camp G.V., Collin J.-P. N-acetylation of serotonin is correlated with α_2 - but not with β -adrenergic regulation of cyclic AMP levels in cultured chick pineal cells // J. Neurochem. — 1990. — Vol. 54, № 6. — P. 1953–1960.
211. Watts A. G., Swanson L. W., Sanchez-Watts G. Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus. I. Studies using anterograde transport of phaseolus vulgaris leucoagglutin in the rat // J. Comp. Neurol. — 1987. — Vol. 258. — P. 204–229.
212. Watts A., Swanson L.W., Sanchez-Watts G. Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus. II. Studies using retrograde transport of fluorescent dyes and simultaneous peptide immunohistochemistry in the rat // J. Comp. Neurol. — 1987. — Vol. 258. — P. 230–252.
213. Wiegand S.J., Terasawa E. Discrete lesions reveal functional heterogeneity of suprachiasmatic structures in regulation of gonadotropin secretion in the female rat // Neuroendocrinology. — 1982. — Vol. 34. — P. 395–404.
214. Youngstrom T.G., Weiss M.L., Nunez A.A. Retinofugal projections to the hypothalamus, anterior thalamus and basal forebrain in hamsters // Brain Res. Bull. — 1991. — Vol. 26, № 3. — P. 403–411.
215. Yu Z.H., Chow P.H., Pang S.F. Identification and characterization of 2[125I]-iodomelatonin binding sites in the rat epididymis // J. Pineal Res. — 1994. — Vol. 17, № 4. — P. 195–201.
216. Zatz M. Relationship between light, calcium influx and cAMP in the acute regulation of melatonin production by cultured chick pineal cells // Brain Res. — 1989. — Vol. 477. — P. 14–18.

ЗМІСТ

Передмова до другого видання.....	3
Передмова.....	4
Порівняльна анатомія шишкоподібного тіла у хребетних	5
Шишкоподібне тіло у людини	7
Розвиток шишкоподібного тіла	10
Кровопостачання шишкоподібного тіла	20
Іннервація	23
Гістологія шишкоподібного тіла	24
Біохімія і фізіологія шишкоподібного тіла.....	28
Організація нейрофункціональної фотоперіодичної системи головного мозку	30
Дисфункції шишкоподібного тіла	56
Гіпофункція шишкоподібного тіла	59
Гіперфункція шишкоподібного тіла	67
Пухлини шишкоподібного тіла	68
Пухлини з ембріональних клітин	70
Клініка пухлин шишкоподібного тіла	80
Додаткові методи обстеження	83
Методики рентгенорадіонуклідного дослідження	83
Радіонуклідні методи	106
Лабораторні методи дослідження функції шишкоподібного тіла	122
Склад і властивості спинномозкової рідини.....	128
Мікротопографія шишкоподібного тіла	130
Загальні принципи оперативного втручання	132
Заключення.....	142
Література	143

Монографія
Пішак Василь Павлович
КЛІНІЧНА АНАТОМІЯ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Редактор	<i>Л.П. Лабівська</i>
Технічний редактор	<i>С.Т. Сисюк</i>
Комп'ютерна верстка	<i>З.В. Жуківська</i>

Підписано до друку 10.04.2000. Формат 60x84/16.
Папір офсетний №1. Гарнітура Baltica.
Друк офсетний. Ум. др. арк. 9,30. Обл.-вид. арк. 8.27.
Наклад 1000. Зам. № 35.

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки
видавництва "Укрмедкнига"
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Надруковано у друкарні видавництва "Укрмедкнига".
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

У книзі викладено аналіз літературних відомостей і результатів власних досліджень функціонування шишкоподібного тіла в нормі і при патології. Висвітлено зміни ендокринної функції органа. Особлива увага приділена онкопатології пінеальної ділянки і оперативній тактиці.