

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 252—287.
2. Ветшев П. С., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С. и др. Заболевания щитовидной железы. — М., 1996. — С. 60—73.
3. Кириллов Ю. Б., Аристархов В. Г., Пантелеев И. В., Чумаченко П. А. // Хирургия. — 1993. — № 5. — С. 23—25.
4. Латкина Н. В., Кузнецов Н. С., Бирюкова М. П., Кандрор В. И. // 7 (9) Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 142—144.
5. Петунина Н. А., Балаболкин М. И. // Тер. арх. — 1997. — № 10. — С. 12—17.
6. Свириденко Н. Ю., Крюкова И. В., Кеда Ю. М. и др. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 1. — С. 21—24.
7. Старкова Н. Т. Руководство по клинической эндокринологии. — СПб., 1996. — С. 124—144.
8. Трунин Е. М., Кузьмичев А. С., Зубарева Т. С. и др. // 7 (9) Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 240—243.
9. Федак И. Р., Герасимов Г. А., Кузнецов Н. С., Шаталова Л. Д. // Пробл. эндокринол. — 1999. — № 2. — С. 28—30.
10. Andaker L., Johansson K., Smeds S. // Wld J. Surg. — 1992. — Vol. 16. — P. 765—769.
11. Bradley E. L. III, DiGirolamo M., Tarcan Y. // Surgery. — 1980. — Vol. 87. — P. 623.
12. Bradley E. L. III, Liechty R. D. // Ibid. — 1983. — Vol. 94. — P. 955.
13. Cossage A. R., Neal F. E., Ross M. P. // Oncology. — 1984. — Vol. 41. — P. 8—12.
14. Cusick E. L., Krukowski Z. H., Matheson N. A. // Br. J. Surg. — 1987. — Vol. 74. — P. 780.
15. Farnell M. B., van Heerden J. A., McConahey W. M. et al. // Am. J. Surg. — 1981. — Vol. 142. — P. 535.
16. Feliciano D. // Ibid. — 1992. — Vol. 164. — P. 404—411.
17. Gough A. L., Neill R. W. // Br. J. Surg. — 1974. — Vol. 61. — P. 939.
18. Grand D. J., McMurdo M. E., Mole P. A. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 339—345.
19. Handlesman D. J., Turtle J. R. // Ibid. — 1993. — Vol. 71. — P. 405—472.
20. Harada T., Shimaoka K., Arita S. et al. // Wld J. Surg. — 1984. — Vol. 8. — P. 436.
21. Hedley A. J., Flemming G. F. et al. // Br. Med. J. — 1970. — Vol. 1. — P. 519.
22. Hedley A. J., Michie W., Duncan T. et al. // Br. J. Surg. — 1972. — Vol. 59. — P. 559.
23. Hermann M., Roka R., Richter B., Freissmuth M. // Surgery. — 1998. — Vol. 124, N 5. — P. 894—900.
24. Kasuga Y., Kobayashi S., Fugimori M. et al. // Eur. J. Surg. — 1998. — Vol. 3. — P. 173—178.
25. Kawai K., Tamai H., Matsubayashi S. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 551—556.
26. Kuma K. // Geka. — 1958. — Vol. 20. — P. 285.
27. Larsen P. R., Davies T. H., Hay I. D. // Williams Textbook of Endocrinology. — 9-th Ed. — Philadelphia, 1998. — P. 389—517.
28. Lennquist S., Lundstrom B. et al. // Wld J. Surg. — 1987. — Vol. 11. — P. 365.
29. Linos D. A., Karakitsos D., Papademetriou J. // Eur. J. Surg. — 1997. — Vol. 2. — P. 651—657.
30. McFarland K. F., Saleeby G. // Postgrad. Med. — 1988. — Vol. 83. — P. 119—124.
31. McInosh D. // J. Roy. Coll. Surg. Edinb. — 1976. — Vol. 21. — P. 197.
32. McIver B., Rac P., Beckeu O. et al. // New Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 220—224.
33. Makiuchi M., Miyakawa M., Sugeno A. et al. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1981. — Vol. 152. — P. 639.
34. Menegaux F., Ruprecht T. // Ibid. — 1993. — Vol. 176. — P. 277.
35. Miccoli P., Vitti P., Rago T. et al. // Surgery. — 1996. — Vol. 120, N 6. — P. 1020—1024.
36. Miche W. // Br. J. Surg. — 1975. — Vol. 62. — P. 673.
37. Michelangeli V., Poon C., Taft J. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 2. — P. 119—124.
38. Mimura T., Toyoshima K., Iwasaki H. et al. // Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 37. — P. 707.
39. Okamoto T., Fujimoto Y., Obara T. et al. // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 1993. — Vol. 94. — P. 1043.
40. Orgazzi J., Mornex R. // Hyperthyroidism. The Thyroid Gland / Ed. M. A. Greer. — New York, 1990. — P. 405—495.
41. Ozoux J. P., de Calan L., Portier G. et al. // Am. J. Surg. — 1988. — Vol. 156. — P. 177.
42. Reinwein D., Benker G., Lazarus J. H. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 76. — P. 1516—1521.
43. Rink T., Holle L. H., Schroth H. J., Garth H. // Nuklearmedizin. — 1998. — Vol. 37, N 3. — P. 90—94.
44. Roy A. D. // Lancet. — 1967. — Vol. 7158. — P. 684.
45. Schwartz A., Runkel N., Buhr H. J. // Zbl. Chir. — 1998. — Bd 123, N 1. — S. 21—24.
46. Solomon B., Glinioer D., Lagasse R. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 69. — P. 15—18.
47. Sugino K., Mimura T., Toshima K. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1993. — Vol. 16. — P. 195.
48. Sugino K., Mimura T., Ozaki O. // Wld J. Surg. — 1995. — Vol. 19, N 7—8. — P. 701—717.
49. Sugino K., Mimura T., Ozaki O. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 20, N 7. — P. 801—807.
50. Swanson B. J., Young R. J., Simpson J. G. et al. // Br. J. Surg. — 1973. — Vol. 60. — P. 769.
51. Thjodleifsson B., Hedley A. J., Donald D. // Clin. Endocrinol. — 1977. — Vol. 7. — P. 367—376.
52. Toft A. D., Irvine W. J., Sinclair I. et al. // New Engl. J. Med. — 1978. — Vol. 298. — P. 643.
53. Wang P. W., Chou F. F., Huang S. C. // Thyroid. — 1999. — Vol. 3. — P. 253—257.

Поступила 20.05.99

© Т. В. СЕМИЧЕВА, А. Ю. ГАРИБАШВИЛИ, 2000

УДК 612.826.33+616.831.45

Т. В. Семичева, А. Ю. Гарибашвили

ЭПИФИЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

На сегодняшний день эпифиз является одной из самых "титулованных" желез внутренней секреции, но интерес к нему не убавился, а продолжает возрастать. Организован и работает "Мелатониновый клуб", издаются "Journal of Pineal Research", "Advances in Pineal Research", "European Pineal Society News". Бурное развитие хронобиологии привело к устранению ведущей роли эпифиза и его гормона мелатонина в реализации циркадных, сезонных и годовых ритмов самых разных функциональных систем организма [1]. Несмотря на это, количество современной литературы на русском языке, посвященной не каким-то отдельным вопросам, а эпифизу и его патологии в целом, весьма ограничено.

История открытия эпифиза

Эпифиз как морфологическая структура известен уже более 2000 лет, еще древнеиндийские философы считали его органом ясновидения и органом размышлений о перевоплощении душ [8].

В истории эндокринологии эпифиз является первым органом, описанным и изученным как эндокринная железа. Термин "эпифиз" является синонимом термина "шишковидная железа", введенного в обиход Галеном и происходящим от словосочетания "glandula pinealis" (pinea — итальянская сосна). Своим внешним видом эпифиз напоминает сосновую шишку [7]. Основываясь на том наблюдении, что эпифиз расположен вблизи от большой

внутричерепной вены, Гален предположил, что он является регулятором лимфатических желез.

Эпифиз был удостоен чести попасть в древние философские трактаты, в книгу Р. Декарта "Трактат о человеке", изданную в 1664 г. В ней было дано схематичное изображение шишковидной железы и высказана мысль о том, что железа является местом соединения души и местом соединения восприятия органов чувств в головном мозге человека [7].

Первая научная работа об эпифизе принадлежит русскому ученому В. Юрскому, написавшему в 1695 г. диссертацию "De Glandula Pinealis". Автор подверг критике мистические представления Декарта, говоря буквально следующее: "... рушатся иллюзорные взгляды, приписывавшие шишковидной железе локализацию разума и выделение животного духа, управляющего чувствами и движениями нашего тела". Диссертацию В. Юрского заново "открыл" для читателя проф. А. М. Хелимский, который перевел ее на русский язык в 1959 г. [7].

В XVII—XVIII веках было выполнено подробное патологоанатомическое и гистологическое описание железы, а сравнительное исследование железы проведено Лейдигом в 1872 г. Первые физиологические исследования эпифиза принадлежат Циону (1900 г.), установившему, что экстракт из эпифиза в малых дозах ускоряет, а в больших — усиливает и замедляет деятельность сердца [7].

В первые 2—3 десятилетия нашего века постепенно накапливались данные, свидетельствующие о том, что эпифиз все-таки является эндокринным органом. В частности, в работах Отта и Скотта была показана взаимосвязь между эпифизом и развитием желтого тела. Фoa обнаружил у петушков ускорение признаков полового развития после эпифизэктомии. Однако А. А. Богомолец в своей книге "Кризис эндокринологии" (1927 г.) категорически отверг значение эпифиза в качестве железы внутренней секреции. При этом он писал: "...она (пинеальная железа) лишена всякого физиологического значения и представляет рудимент, пестротой своего морфологического состава уже в норме являющийся тератоидным образованием" [7].

В начале и середине XX века большой вклад в изучение эпифиза был внесен отечественными учеными; так, в 1941 г. Б. П. Кучеренко впервые опубликовал морфологическое описание ткани эпифиза в гипопункциональном состоянии, а А. М. Хелимский в 1953 г. опубликовал работу о возрастной инволюции эпифиза. И лишь с открытием Ларнером в 1959 г. в эпифизе мелатонина пинеальной железе был возвращен статус эндокринного органа, что снова пробудило к ней живой интерес [7, 8].

Начало 1960-х годов отмечено новым этапом изучения морфологии, биохимии и физиологии эпифиза. В эти годы формируются взгляды на эпифиз как на эндокринный орган, принимающий участие в регуляции широкого спектра вегетативных функций организма. Эпифиз из малоинтересного объекта превращается в орган, интенсивно исследуемый эндокринологами, морфологами и биохимиками [8].

Анатомия и физиология эпифиза

Шишковидная железа (эпифиз) представляет собой вырост крыши III желудочка мозга. Она покрыта соединительнотканной капсулой, от которой внутрь отходят тяжи, разделяющие орган на

доли. Дольки паренхимы содержат пинеалоциты и глиальные клетки. Среди пинеалоцитов различают более крупные клетки — светлые пинеалоциты и меньшие по размеру — темные. Особенностью сосудов эпифиза, по-видимому, является отсутствие тесных контактов между эндотелиальными клетками, в силу чего гематоэнцефалический барьер в этом органе оказывается несостоятельным. Главное отличие эпифиза млекопитающих от соответствующих органов более низких животных состоит в отсутствии в нем чувствительных фоторецепторных клеток. Большинство нервов эпифиза представлено волокнами клеток верхних шейных симпатических ганглиев. Нервные окончания образуют сети вокруг пинеалоцитов, отростки последних контактируют с кровеносными сосудами, содержат секреторные гранулы. Эпифиз особенно заметен в молодом возрасте, размер железы увеличивается примерно до 2 лет и остается более или менее постоянным до 18—20 лет, позднее в нем откладываются соли кальция и магния. Масса шишковидной железы у взрослого человека составляет примерно 120 мг. Половых различий в размере эпифиза до настоящего времени не обнаружено [4—7, 15, 33].

Типичными признаками ультраструктуры пинеалоцитов эпифиза млекопитающих являются развитый аппарат Гольджи, выраженный шероховатый эндоплазматический ретикулум, большое количество секреторных гранул. Эти признаки полностью противостоят мнению об эпифизе как о рудиментарном органе и указывают на его способность к активной секреции. У эпифиза имеются и другие морфологические атрибуты, позволяющие отнести его к системе железистых органов: большая скорость кровотока, высокая доля паренхиматозных клеток по отношению к соединительнотканному элементу [5, 7, 8, 15, 33].

Классически в функции эпифиза входит регуляция эндокринных и неэндокринных процессов (например, сезонной изменчивости, синхронизации биоритмов, контроль за циклами сна и бодрствования). В последнее время интерес к эпифизу снова возрос, так как было обнаружено, что мелатонин является самым сильным известным до данного времени антиоксидантом. Мелатонин является мощным "поглотителем" свободных радикалов, в частности, он взаимодействует с самым токсичным и разрушительным из них — гидроксидом (ОН) [25, 28].

Активность эпифиза зависит от периодичности освещения (свет является главным регуляторным фактором деятельности эпифиза). На свету синтетические и секреторные процессы в нем ингибируются, а в темноте — усиливаются. Световые импульсы воспринимаются сетчаткой, а затем (по оптическому тракту) поступают в центр регуляции симпатической активности головного и спинного мозга по ретиноталамическому "пути" и далее — в верхние шейные симпатические ганглии, дающие начало иннервации шишковидной железы. В темноте ингибиторные нервные влияния исчезают, и активность эпифиза возрастает. Удаление верхних шейных симпатических ганглиев приводит к исчезновению ритмов активности внутриклеточных ферментов эпифиза, принимающих участие в синтезе его гормонов. Содержащие норадреналин нервные окончания через клеточные β -рецепторы повышают активность этих ферментов; это как будто противоречит данным об ингибирующем влиянии воз-

буждения симпатических нервов на синтез и секрецию мелатонина, однако, с одной стороны, показано, что в условиях освещения содержание серотонина в железе снижается, с другой — обнаружена роль холинергических волокон в регуляции активности оксииндол-О-метилтрансферазы (ОИОМТ) эпифиза [4, 6].

Холинергическая регуляция активности эпифиза подтверждается присутствием в этом органе ацетилхолинэстеразы. Источником холинергических волокон также служат верхние шейные ганглии [2, 3].

Эпифиз продуцирует в основном индол-N-ацетил-5-метилокситриптами (мелатонин) [4, 6]. В отличие от своего предшественника серотонина это вещество синтезируется, по-видимому, не только в шишковидной железе, так как имеются многочисленные данные о том, что он синтезируется в небольших количествах и в сетчатке глаза [34]. Его концентрация в тканях, равно как и активность ОИОМТ, служит показателем функционального состояния эпифиза. Подобно другим О-метилтрансферазам ОИОМТ в качестве донора метильной группы использует S-аденозилметионин. Субстратами метилирования в эпифизе могут служить как серотонин, так и другие 5-оксииндолы, но N-ацетилсеротонин оказывается более (в 20 раз) предпочтительным субстратом этой реакции. Это означает, что в процессе синтеза мелатонина N-ацетилирование предшествует О-метилированию [4, 6].

Первым этапом биосинтеза мелатонина является превращение аминокислоты триптофана под воздействием триптофангидроксилазы в 5-окситриптофан. С помощью декарбоксилазы ароматических аминокислот из этого соединения образуется серотонин, часть которого ацетилируется, превращаясь в N-ацетилсеротонин. Заключительный этап синтеза мелатонина (превращение N-ацетилсеротонина под воздействием ОИОМТ), как уже отмечалось, специфичен для эпифиза [4—7, 15, 33].

Интенсивные исследования, посвященные распределению активности ОИОМТ в тканях многочисленных видов, показали ее наличие в эпифизе всех исследованных позвоночных [8].

Неацетилированный серотонин дезаминируется моноаминоксидазой эпифиза, преобразуется в 5-оксииндолуксусную кислоту и 5-окситриптофол.

Значительное количество серотонина поступает также в нервные окончания, где захватывается гранулами, препятствующими ферментативному разрушению этого моноамина.

Полагают, что синтез серотонина происходит в светлых пинеалоцитах и контролируется норадренергическими нейронами, холинергические парасимпатические волокна регулируют высвобождение серотонина из светлых клеток и тем самым его доступность для темных пинеалоцитов, в которых также имеет место норадренергическая модуляция образования и секреции мелатонина [2, 3]. Удалось установить, что синтез серотонина в эпифизе является ритмичным (концентрация серотонина в эпифизе достигает максимума днем и резко снижается ночью, в то время как содержание норадреналина в этом же органе днем низкое, а ночью увеличивается). При этом в отличие от ритма образования мелатонина, который может быть расстроен ослеплением крыс, серотониновый ритм продолжает сохраняться и у таких животных [8].

Повышение концентрации серотонина в эпифизе днем может быть объяснено тремя причинами: ускорением его синтеза, более медленным выходом из клеток, снижением скорости распада. Показано, что повышение содержания серотонина не зависит от ускорения его синтеза, так как активность триптофангидроксилазы днем не возрастает. Активность моноаминоксидазы в эпифизе также не подвергается значительным изменениям в течение суток. Следовательно, возрастание концентрации серотонина обусловлено уменьшением содержания норадреналина. Денервация приводит к нарушению суточного ритма в содержании серотонина в эпифизе: концентрация его в течение суток остается постоянной. Было также показано, что содержание серотонина, содержащегося в пинеалоцитах, не изменяется под воздействием норадреналина или промежуточных продуктов его биосинтеза, в то время как уровень серотонина, содержащегося в нервных окончаниях, уменьшается значительно [8].

Достаточно интересные взаимоотношения наблюдаются также между норадреналином и мелатонином. Так, введение в инкубационную среду с тканью эпифиза норадреналина вызывало трехкратное увеличение скорости образования мелатонина из C_{14} -триптофана. Этот опыт в какой-то мере объясняет влияние норадреналина на содержание серотонина в эпифизе. По-видимому, уменьшение содержания серотонина под действием норадреналина обусловлено ускорением превращения серотонина в мелатонин [8].

Характер обмена мелатонина, скорость его накопления и выделения из различных тканей и органов представляют особый интерес, так как эта информация важна для понимания физиологического значения этого вещества эпифиза. По-видимому, основная часть мелатонина инактивируется в печени: в этом органе содержится фермент, гидроксилирующий истинные индолы в 6-м положении [8].

Скорость исчезновения меченного мелатонина (мелатонин-ацетил³H) из крови и распределение его в тканях изучали на мышах и крысах. ³H-мелатонин из организма мыши исчезает в несколько этапов. В первые 10 мин после инъекции — быстрое исчезновение, через 40 мин — исчезновение более медленное. По-видимому, мелатонин захватывается почти всеми тканями [8].

Имеются данные о продукции эпифизом не только инзолов, но и веществ полипептидной природы, причем, по мнению ряда исследователей, именно они и являются истинными гормонами шишковидного тела; так, из него выделен обладающий антигонадотропностью пептид (или смесь пептидов) с мол. массой от 1000 до 3000. Другие авторы постулируют гормональную роль выделенного из эпифиза аргинин-вазотоксина, третьи выделили из эпифиза 2 пептидных соединения, одно из которых стимулировало, а другое ингибировало секрецию гонадотропинов культурных гипофизарных клеток [4, 6, 8].

Помимо неясности в отношении истинной природы гормона (гормонов) шишковидной железы, существуют и разногласия о путях его поступления в организм: в кровь или в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ). Однако большинство данных свидетельствует о том, что, подобно другим эндокринным железам, эпифиз выделяет свои гормоны в

кровь. С этой проблемой тесно связаны и вопросы о центральном или периферическом действии эпифизарных гормонов. В экспериментах на животных установлено, что эпифизарная регуляция репродуктивной функции осуществляется за счет влияния шишковидной железы на гипоталамо-гипофизарную систему, а не непосредственно на половые железы. Более того, введение мелатонина в III желудочек мозга снижало уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и повышало содержание пролактина в крови. Инфузия мелатонина в портальные сосуды гипофиза не сопровождалась изменениями секреции гонадотропного гормона. Одним из мест приложения действия мелатонина в мозге является срединное возвышение гипоталамуса, где продуцируются либерины и статины, регулирующие активность передней доли гипофиза. Однако остается неясным, меняется ли продукция этих веществ под действием самого мелатонина или они модулируют активность моноаминергических нейронов и таким образом участвуют в регуляции продукции релизинг-факторов. Следует подчеркнуть, что центральные эффекты гормонов эпифиза не доказывают их прямой секреции в ЦСЖ, поскольку они могут попадать туда и из крови. Кроме того, имеется информация о действии мелатонина и на уровне семенников, где это вещество тормозит образование андрогенов и других периферических желез внутренней секреции (например, ослабление влияния тиреотропного гормона на синтез тироксина в щитовидной железе). Длительное введение мелатонина в кровь снижает массу семенников и уровень тестостерона в сыворотке даже у гипофизэктомированных животных. Опыты показали также, что безмелатониновый экстракт эпифиза блокирует влияние гонадотропинов на массу яичников у гипофизэктомированных крыс [4—7, 26].

Таким образом, продуцируемые этой железой биологически соединения оказывают по-видимому, не только центральное, но и периферическое действие.

Среди множества разнообразных эффектов этих соединений наибольшее внимание привлекает к себе их влияние на секрецию гонадотропинов гипофиза. Данные о нарушении полового созревания при опухолях эпифиза явились первыми указаниями на его эндокринную роль. Эти опухоли могут сопровождаться как ускорением, так и замедлением полового созревания, что связывают с разной природой исходящих из паренхиматозных и непаренхиматозных клеток эпифиза новообразований. Основные доказательства антигонадотропного влияния гормона шишковидной железы получены на животных (хомяках). В темноте (т. е. в условиях активации функции эпифиза) у животных наблюдаются выраженная инволюция половых органов и снижение уровня ЛГ в крови. У эпифизэктомированных особей или в условиях перевязки нервов эпифиза темнота не оказывает такого влияния; полагают, что антигонадотропные вещества эпифиза препятствуют выделению люлиберины или его действию на гипофиз. Аналогичные, хотя и менее четкие данные получены на крысах, у которых темнота несколько задерживает половое созревание, а удаление эпифиза приводит к повышению уровня ЛГ и ФСГ в крови. Особенно отчетливо антигонадотропное влияние эпифиза проявляется у животных с нарушенной функцией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Эпифизэктомия у таких

крыс восстанавливает половое развитие [4, 6]. Антигонадотропные эффекты гормонов шишковидной железы усиливаются также в условиях аносмии и голодания.

Ингибирующее действие на секрецию ЛГ и ФСГ оказывают не только мелатонин, но и его производные 5-метокситриптофол и 5-окситриптофол, а также серотонин. Как уже отмечалось, способностью влиять на секрецию гонадотропина и *in vitro*, и *in vivo* обладают и недостаточно идентифицированные полипептидные продукты эпифиза, один из таких продуктов (мол. масса от 500 до 1000) оказался в 60—70 раз активнее мелатонина в отношении блокады гипертрофии оставшегося яичника у односторонне овариоэктомированных мышей. Другая фракция пептидов эпифиза, например, дает прогонадотропный эффект [4, 6, 27].

У человека роль мелатонина и серотонина в регуляции гонадотропной функции мало изучена. Имеются данные о снижении уровня мелатонина у мальчиков в период пубертата. Однако у девочек подобных изменений не найдено. Введение мелатонина детям препубертатного и пубертатного возраста не оказывает влияния на концентрацию ЛГ и ФСГ. Выявлено ингибирующее воздействие мелатонина на секрецию пролактина и гормона роста у детей препубертатного возраста. В период пубертата этот эффект исчезает. В настоящее время предполагается, что в физиологических условиях мелатонин не играет единственной роли в контроле гонадотропной функции человека [9, 35, 36].

Заслуживает внимания и роль эпифиза в психической патологии. Как при депрессии, так и в ее отсутствии имеют место различные нарушения сна, питания и настроения, причиной которых являются нейроэндокринные нарушения (возможно, и эпифиза). В настоящее время в периодической литературе можно найти довольно большое количество ссылок на работы о роли мелатонина в регуляции сна и бодрствования. Так, ряд авторов утверждают, что назначение мелатонина, безусловно, уменьшает время наступления сна, увеличивает продолжительность, а также повышает его "эффективность" (при этом дозы мелатонина колеблются от малых и физиологических значений до высоких). При применении мелатонина практически во всех экспериментах не обнаружено каких-либо серьезных побочных эффектов. Данные выводы были сделаны при наблюдении как за совершенно здоровыми людьми разного возраста (от лиц молодого возраста до довольно пожилых), так и за лицами с различного рода нарушениями сна [10, 11, 17, 21, 23, 24]. Как бы то ни было, в настоящее время среди исследователей нет единой точки зрения как на сами эксперименты, так и на выводы, сделанные на их основании.

Учитывая мощную антиоксидантную активность мелатонина, еще одним перспективным направлением его использования как терапевтического агента может быть его применение в онкологической практике. Возможно применение мелатонина в качестве как самостоятельного агента (в меньшей степени), способного замедлять рост некоторых злокачественных опухолей (например, рака предстательной железы) путем прямого цитостатического воздействия на раковые клетки и опосредованного (через уменьшение продукции опухолевых ростовых факторов — пролактина и инсулиноподобного фактора роста 1), так и симптоматического

средства (используется мелатонин или мелатонин в сочетании с интерлейкином-2), позволяющего уменьшать выраженность побочных эффектов (тромбоцитопении, астении, стоматита, нейропатии, но не алопеции и тошноты) при применении химиотерапии у онкологических больных [19, 20, 26, 29].

Следует помнить, что мелатонин может быть использован не только как терапевтический агент, но и как диагностический инструмент. По данным некоторых ученых, которые определяли уровень мелатонина (с помощью радиоиммунологических методов) во время сна и бодрствования у больных с депрессией, сопровождающейся психозом, ночной (с 18 до 7 ч) уровень мелатонина был у них гораздо выше, чем у лиц контрольной группы, в дневной уровень не имел каких-либо значительных различий [32]. Несмотря на то что все вышеперечисленные факты еще должны быть собраны воедино и окончательно оценены, нельзя усомниться в том, что данное направление исследований может оказаться весьма полезным с практической точки зрения.

Патология эпифиза

На долю опухолей этой железы приходится менее 1% всех внутричерепных новообразований. В японской популяции частота опухолей эпифиза достигает 4%. Различают опухоли эпифиза нескольких типов.

А. Опухоли из герминативных клеток

1. Герминомы

1.1. Собственно ("чистые") герминомы

1.2. Смешанноклеточные ("комбинированные") герминомы

2. Опухоли желточного мешка

3. Тератомы

3.1. Дифференцированные

3.2. Недифференцированные

4. Хориокарциномы.

В. Пинеаломы (опухоли из паренхимы эпифиза)

1. Пинеоцитомы

2. Пинеобластомы

3. Транзисторные ("переходные") опухоли.

С. Глиомы

1. Астроцитомы

2. Глиобластомы

3. Эпендимомы

4. Олигодендроглиомы.

Д. Менингиомы

Е. Опухоли из соединительной ткани [13, 15, 31].

К данной классификации следует добавить и такие объемные образования, как кисты.

Ф. Кисты

Герминомы — достаточно редкие образования ЦНС, хотя они являются самым частым классом опухолей эпифиза, составляя от 1/2 до 2/3 всех опухолей шишковидного тела, представлены опухолями из герминативных клеток и включают в себя "чистые" и "комбинированные" формы опухолей данного вида.

Опухоли из герминативных клеток проявляются чаще всего в детстве, пик развития гермином (более 50%; по некоторым данным до 85%) приходится на конец первой — начало второй декады жизни (10—20 лет). Наиболее часто эти опухоли располагаются по срединной линии головного мозга; опухоли эпифизарной области встречаются с большей частотой, чем опухоли супрасellarной области [16].

Частота опухолей из герминативных клеток варьирует в зависимости от нескольких факторов (половой принадлежности, географического положения и др.). Так, в Японии герминомы составляют 2,1—4,8%, а по некоторым данным, и до 15% всех опухолей ЦНС, тогда как в странах Запада — от 0,3 до 3%. Внутричерепные герминомы чаще встречаются у лиц мужского пола [16].

Герминомы, помимо пинеальной области, могут встречаться в других областях ЦНС — в области переднего гипоталамуса и дна III желудочка. Интракраниальные герминомы имеют тенденцию к злокачественному росту, инфильтрируя гипоталамус, метастазируя в позвоночник. Общим маркером для всех типов гермином является секреция эмбрионального белка — α -фетопротеина. Реже герминомы способны секретировать хорионический гонадотропин в достаточных количествах, способных стимулировать преждевременное половое развитие (ППР).

Взаимосвязь между опухолями пинеальной области и ППР отмечена давно. Имеется множество исследований, проводимых с целью выяснения возможных влияний эпифиза на регуляцию половой функции человека. Однако ППР далеко не всегда сопровождается опухолями эпифиза. Частота ППР при пинеальных опухолях (без учета их гистологической характеристики) колеблется, по данным разных авторов, от 0 до 30%. Механизм активации гонадотропной функции пытались объяснить воздействием опухолевого процесса на подлежащий гипоталамус. Наличие таких симптомов, как полифагия, ожирение, сомнамбулизм, несахарный диабет, отмечаемых рядом авторов у больных с пинеальными опухолями, указывало на вовлечение в патологический процесс гипоталамических структур. Это позволило предположить, что пинеальные опухоли вызывают ППР посредством механизма, аналогичного неспецифическим повреждениям мозга, сопровождающимся сдавлением или раздражением гипоталамуса.

Kitey, опубликовав обзор 46 случаев ППР в сочетании с опухолями эпифиза, выдвинул гуморальную гипотезу активации гонадотропной функции при пинеальных новообразованиях. Большинство приведенных примеров ППР было представлено "непаренхиматозным" типом опухолей, разрушающим нормальную пинеальную ткань. Kitey предположил, что разрушение пинеальной ткани приводит к исчезновению специфических пинеальных факторов, подавляющих в период детства гонадотропную функцию.

К сожалению, эти исследования проводили до внедрения современных гормональных и иммунологических методов, позволяющих доказывать наличие пинеальных гермином, способных секретировать хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). В настоящее время доказана взаимосвязь ППР и пинеальных гермином (хориокарцином), способных создавать чрезвычайно высокий уровень ХГЧ. При этом реальный уровень гонадотропных гормонов ЛГ и ФСГ в крови снижен. ХГЧ стимулирует секрецию тестикулярного тестостерона, однако не способен стимулировать синтез эстрогенов в яичниках. Это объясняет тот факт, что пинеальные опухоли вызывают ППР преимущественно у мальчиков. Однако в литературе имеются описания единичных случаев ППР по сексуальному типу у девочек с ХГЧ-секретирующими опухолями. Воз-

возможное объяснение этого факта получено лишь недавно, когда была выявлена повышенная активность ароматазы — фермента, превращающего С19-стероиды в С18-стероиды (эстрогены) непосредственно в клетках герминативно-клеточных опухолей.

Опухоли эпифизарной области вызывают характерный симптомокомплекс, как правило, обусловленный вовлечением в патологический процесс III желудочка головного мозга. Опухолевые массы могут сдавливать сильвиев водопровод, в результате чего возникает внутренняя гидроцефалия с сильными головными болями (80—84%), рвотой, отеком сосочка зрительного нерва (65,25%), нарушением сознания. Сдавление крыши четверохолмия вызывает синдром Парино (вертикальный паралич зрения вверх) в 25% случаев или паралич зрения вниз в 6,25% случаев, кроме того, довольно часто встречаются гипоакузия, "шум в ушах" и другие вестибуловегетативные реакции. Также интересно, что у пациентов с опухолями эпифизарной области отмечаются симптомы несахарного диабета в 15—16% случаев (иногда даже при отсутствии радиологических признаков вовлечения гипоталамуса). Вовлечение в патологический процесс таламуса, мозжечка или ствола мозга может вызывать нарушение походки. В редких случаях на первый план в клинической картине заболевания выступают гипоталамические симптомы: изменение терморегуляции, гиперфагия или анорексия [2, 3, 16].

На компьютерных томограммах герминомы выглядят гиперплотными, на снимках часто обнаруживаются кальцификаты. При применении рентгеноконтрастных веществ на компьютерных томограммах сигнал от герминалы значительно усиливается. Магнитно-резонансная томография (МРТ) также является весьма полезной при визуализации герминалы, так как способна выявлять образования, достаточно небольшие по своим размерам. В настоящее время МРТ выходит на первый план в лучевой диагностике опухолей данной области и ЦНС в целом, так как обладает большей разрешительной способностью по сравнению с компьютерной томографией и тем более с ангиографией и вентрикулографией [16].

Диагноз может быть подтвержден с помощью лабораторных исследований ЦСЖ и крови, где выявляются повышенный уровень α -фетопротеина и хорионического гонадотропина; также эти данные могут оказаться весьма полезными при наблюдении за больными и оценке результатов лечения [15, 16, 18].

Вторые по частоте новообразования эпифиза — опухоли нервного происхождения, в основном представленные пинеаломами, происходящими из паренхимы шишковидной железы и небольшого количества глии, в различных гистологических вариантах.

Пинеобластомы и пинеоцитомы составляют 20% всех опухолей данной области. Они берут свое начало из клеток железы. Пинеобластома — низкодифференцированная злокачественная опухоль, возникающая у детей и подростков. Она неотличима по своей этиологии и патогенезу от других нейроэктодермальных опухолей ЦНС. Опухоль может содержать элементы астроцитов и нейронов. Часто имеет место распространение опухоли по системе желудочков ЦНС и субарахноидального пространства [15].

Пинеальные паренхиматозные опухоли могут ассоциироваться с задержкой пубертата. В литературе имеются описания около 30 случаев паренхиматозных опухолей эпифиза в сочетании с гипогонадизмом. Предположение о влиянии специфического фактора, ингибирующего гонадотропную секрецию, при этом остается лишь гипотетическим, так как концентрация мелатонина в ткани опухоли и в циркулирующей крови не изменяется. Частое сочетание этих опухолей с симптомами несахарного диабета позволило многим авторам считать, что гипогонадизм в этих случаях обусловлен повреждением опухолью гипоталамических структур.

Пинеоцитомы выглядят на магнитно-резонансных томограммах в основном как небольшие округлые гипоплотные образования с участками кальцификации (особенно по периферии), пинеобластомы — как достаточно большие гомогенные дольчатые образования (редко кальцифицированные), при них может наблюдаться достаточно выраженная гидроцефалия (особенно у молодых женщин). При использовании компьютерной томографии они выглядят гиперплотными, а при использовании МРТ — гипо- и изоплотными на T_1 -взвешенных изображениях [12].

Выводы о численных особенностях визуализации не должны быть расценены как патогномоничные, но могут оказаться полезными при дифференциальной диагностике образований данной области.

МРТ с контрастированием гадолинием позволяет достаточно четко определить местоположение опухоли и ее распространение, четко визуализировать края опухоли [37], она также позволяет провести дифференциальную диагностику кистозных и солидных образований [30]. МРТ с контрастированием гадолинием играет очень важную роль при проведении (выборе "цели") стереотаксической биопсии эпифизарной области. В последнее время МРТ все чаще используют для контроля динамики проводимого лечения [37].

Третий класс опухолей представлен редкими опухолями соединительной ткани (глии).

При опухоли эпифиза прогноз неблагоприятный, продолжительность жизни больного после развития симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления, от нескольких месяцев до нескольких лет. Во многом прогноз зависит от типа опухоли, ее локализации и взаимоотношения с окружающими тканями, а также различных методов лечения.

При наличии опухоли эпифиза проводят оперативное лечение, но поскольку оперативный доступ весьма сложен, а послеоперационная смертность высока, этот метод широкого распространения не получил. В ряде случаев ограничиваются паллиативной операцией вентрикулостомии, декомпрессионной трепанацией черепа с последующей рентгенотерапией [4—6].

Эпифизарные герминомы относятся к опухолям, обладающим высокой радиочувствительностью. В связи с этим в настоящее время лучевая терапия является методом выбора при лечении данных новообразований.

Достаточно редкой патологией являются кавернозные гемангиомы данной области (на сегодняшний день документально зафиксировано только 8 случаев). Клинически и радиологически их часто принимают за другие опухоли эпифиза (особенно опухоли из герминативных клеток). Это еще раз

подчеркивает важность биопсии внутрочерепных опухолей, так как при ее отсутствии часто проводится неоправданная лучевая терапия, которая не приводит к положительным результатам, потому что кавернозные гемангиомы являются радиорезистентными опухолями.

Среди разнообразной патологии обращает на себя внимание гипертрофия шишковидной железы. Она характеризуется резистентностью организма к инсулину, ранним появлением зубов и их мальформацией, сухой кожей, толстыми ногтями, гирсутизмом, увеличением размеров наружных половых органов (их размер к 3–4 годам может достигать размера взрослого). Резистентность к инсулину протекает достаточно тяжело, может возникнуть кетоацидоз, несмотря на высокий уровень гормона в крови [22].

Коллоидные кисты (цисты), как правило, возникают из компонентов передней порции III желудочка, а возможно, даже из самой эпандимы. Кисты часто инкапсулированы (слой соединительной ткани + слой эпителия) и наполнены содержимым из гликопротеида. Симптомы обычно появляются во взрослом возрасте и могут быть разнообразны (от головной боли до глубокой потери сознания). Имеет место гидроцефалия из-за закрытия отверстия Монро [15].

Кисты данной области могут быть обнаружены с помощью МРТ уже тогда, когда они достигают размера $2 \times 2 \times 2$ мм. Интенсивность МРТ-сигнала может варьировать от низкой на T_1 -взвешенных изображениях до высокой на T_2 -взвешенных изображениях. По сравнению с ЦСЖ кисты могут выглядеть на магнитно-резонансных томограммах изо- или гиперплотными. Кальцинаты данной области на томограммах выглядят изоплотными (при небольших размерах) и гиперплотными (при значительных размерах). Тщательный анализ изображений позволяет выявить кисты средних и значительных размеров и провести их дифференциальную диагностику с кальцинатами. К сожалению, из-за неспецифичной МРТ-картины не всегда возможно провести дифференциальную диагностику кист и опухолей [14]. Значительную трудность представляет собой выявление кист и кальцинатов малых размеров, так как если их и удастся выявить, то провести дифференциальную диагностику между ними, как правило, не представляется возможным [12].

В заключение хочется сказать, что данный обзор представляет собой лишь небольшую часть той информации об эпифизе, которая встречается в современной периодической и другой литературе.

Все эти данные, к сожалению, настолько разрознены и порой противоречивы, что на сегодняшний день невозможно собрать их воедино в виде одной полной, а главное, достоверной концепции, удовлетворяющей всех исследователей. В данном обзоре авторы постарались систематизировать лишь наиболее обоснованные и доказанные факты, а также перспективы возможного развития знаний об эпифизе в области физиологии, патологии, диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — № 6. — С. 40–41.
2. Благовещенская Н. С., Капитанов Д. Н. // Вестн. оторинолар. — 1997. — № 3. — С. 18–24.
3. Благовещенская Н. С., Тиссен Т. П., Капитанов Д. Н. // Вopr. нейрохир. — 1997. — № 2. — С. 10–14.
4. Клиническая эндокринология. Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991. — С. 366–372.
5. Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1986. — С. 85–89.
6. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н. Т. Старковой. — СПб., 1996. — С. 388–394.
7. Слепушкин В. Д. и др. Эпифиз, иммунитет и рак. — Томск, 1990. — С. 7–8.
8. Чазов Е. И., Исаченков В. А. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. — М., 1974. — С. 11–17. 32–58.
9. Arendt J. // Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 29. — P. 205–229.
10. Arendt J., Deacon S. // Chronobiol. Int. — 1997. — Vol. 14. N 2. — P. 185–204.
11. Chase J. E., Gidal B. E. // Ann. Pharmacother. — 1997. — Vol. 31, N 10. — P. 1218–1226.
12. Chiechi M. V., Smirniotopoulos J. G., Mena H. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1995. — Vol. 19, N 4. — P. 509–517.
13. Faillot T., Sichez J. P., Capelle L. et al. // Surg. Neurol. — 1998. — Vol. 49, N 1. — P. 104–108.
14. Fleege M. A., Miller G. M., Fletcher G. P. et al. // Am. J. Neuroradiol. — 1994. — Vol. 15, N 1. — P. 161–166.
15. Harrison's Principles of Internal Medicine / Ed. M. A. Israel. — 14-th Ed. — London, 1998. — P. 3398–3410.
16. Hoffman H. J., Hiroshi Otsubo et al. // J. Neurosurg. — 1991. — Vol. 74. — P. 545–551.
17. Hughes R. J., Sack R. L., Lewy A. J. // Sleep. — 1998. — Vol. 21, N 1. — P. 52–68.
18. Lippitz B. // Nervenarzt. — 1996. — Bd 67, N 4. — P. 294–300.
19. Lissani P., Cazzaniga M., Tancini G. et al. // Eur. Urol. — 1997. — Vol. 31, N 2. — P. 178–181.
20. Lissani P., Tancini G., Barni S. et al. // Support. Care Cancer. — 1997. — Vol. 5, N 2. — P. 126–129.
21. Little K. Y., Ranc J., Gilmore J. et al. // Psychoneuroendocrinology. — 1997. — Vol. 22, N 1. — P. 53–62.
22. Lombardi D., Scheithauer B. W., Villani R. M. et al. // Acta Neurochir. (Wien). — 1996. — Bd 138, N 6. — S. 678–683.
23. Lushington K., Pollard K., Lack L. et al. // Sleep. — 1997. — Vol. 20, N 12. — P. 1135–1144.
24. McArthur A. J., Budden S. S. // Develop. Med. — 1998. — Vol. 40, N 3. — P. 186–192.
25. Molina Carballo A., Munoz Hoyos A., Uberos Fernandez J. et al. // An. Esp. Pediat. — 1996. — Vol. 45, N 1. — P. 33–44.
26. Panzer A., Viljoen M. // J. Pineal. Res. — 1997. — Vol. 22, N 4. — P. 184–202.
27. Reiter R. J. // Advances in Pineal Research / Eds R. J. Reiter, M. Karasek. — London: Paris, 1986. — Vol. 1. — P. 77–87.
28. Reiter R. J. // Acta Neurobiol. Exp. — 1994. — Vol. 54. — P. 31–39.
29. Sandyk R. // J. Altern. Complement. Med. — 1997. — Vol. 3, N 3. — P. 267–290.
30. Satoh H., Uozumi T., Kiya K. et al. // Neuroradiology. — 1995. — Vol. 37, N 8. — P. 624–630.
31. Schild S. E., Scheithauer B. W., Haddock M. G. et al. // Cancer. — 1996. — Vol. 78, N 12. — P. 2564–2571.
32. Shafii M., MacMillan D. R., Key M. P. et al. // Arch. Gen. Pathol. — 1996. — Vol. 53, N 1. — P. 1009–1013.
33. Sumida M., Barkovich A. J., Newton T. H. // Am. J. Neuroradiol. — 1996. — Vol. 17, N 2. — P. 233–236.
34. Toutou Y., Selmaoui B., Zhao Z. Y. et al. // Ann. Pharm. Fr. — 1996. — Vol. 54, N 6. — P. 241–250.
35. Waldhauser F., Welsenbacher, Tatzer E. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1986. — Vol. 66. — P. 648–652.
36. Yisani P., Resentini M., Mauri R. et al. // Acta Endocrinol. — 1988. — Vol. 111. — P. 205–229.
37. Zee C. S., Segall H., Apuzzo M. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1991. — Vol. 15, N 1. — P. 56–63.

Поступила 08.02.99