

## ШИШКОВИДНОЕ ТЕЛО И ЛИКВОРНАЯ СИСТЕМА: МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Е. Е. Зверева

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»,  
г. Симферополь, Россия

В обзоре систематизированы, обобщены и проанализированы литературные данные о структуре и функции шишковидного тела (ШТ) в свете его взаимоотношений с ликворной системой головного мозга, а также о цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) как гуморальной среде организма, ее роли во взаимодействии регуляторных систем, состоянии гематоэнцефалического барьера. Установлена тесная функциональная взаимосвязь ШТ как нейроэндокринной железы и ЦСЖ как гуморальной среды нервной системы. Данные о морфофункциональном взаимодействии ШТ и ликворной системы позволяют обосновать актуальность изучения влияния парентерального введения ксеногенной ЦСЖ на морфологию ШТ, что ранее не проводилось. Представляется возможной разработка биопрепаратов на основе ЦСЖ крупного рогатого скота для коррекции различных нейроиммуноэндокринных нарушений в медицинской и ветеринарной практике.

*Ключевые слова:* шишковидное тело, морфология, мелатонин, ликворная система, цереброспинальная жидкость.

© Е. Е. Zvereva, 2015

*Crimean V. I. Vernadskiy Federal University, Simferopol, Russia*

The Pineal Gland and the Cerebrospinal Fluid System: Morphofunctional Bases of Interaction

The published data on the structure and function of the pineal gland (PG) in terms of its relationship with the liquor system of the brain and on cerebrospinal fluid (CSF) as a humoral environment of the organism, its role in the interaction of regulatory systems, state of the blood-brain barrier are systematized, summarized and analyzed in the review. Close functional relationship of PG as a neuroendocrine gland and a CSF as humoral environment of the nervous system have been established. The data on the morphofunctional interaction of PG and liquor system can justify the relevance of the study of the parenteral administration of xenogenic CSF effect on the morphology of PG that has not been done previously. It is possible to develop biological products based on the CSF of cattle to correct various neuro-immune-endocrine violations in medicine and veterinary.

*Keywords:* pineal gland, morphology, melatonin, liquor system, cerebrospinal fluid.

За последние 10 лет интерес к изучению ШТ и его гормонов многократно возрос. В многочисленных источниках зарубежной научной литературы и ряде отечественных обзоров появились работы о морфофункциональных взаимоотношениях ШТ и ликворной системы. Это преимущественно работы, касающиеся строения и функции гистогематических барьеров мозга, органов циркумвентрикулярной системы [25], а также данные экспериментальных исследований синтеза мелатонина и его секреции в кровеносное русло и в ЦСЖ [27, 28, 30, 32, 34–38, 43–48, 50]. Большинство опубликованных клинических наблюдений описывают динамику уровня гормонов ШТ в норме и при патологии в крови и ЦСЖ [1, 6, 8–10], касаются диагностического использования ликвора, и представляют интерес для нашей работы, поскольку отражают особенности уровня гормонов в норме, его изменения в зависимости функционального состояния организма и проницаемо-

сти гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [3, 16, 20–22].

Актуальность настоящей работы обусловлена необходимостью систематизации существующих теорий и гипотез, касающихся взаимодействия ШТ и гуморальной среды ЦНС.

Целью данной работы стало обоснование возможности влияния ликвора на морфофункциональное состояние ШТ и эпифизарную регуляцию путем парентерального введения ксеногенной ЦСЖ.

В настоящее время существует значительное количество работ, посвященных влиянию ксеногенной ЦСЖ на различные ткани и органы, в т.ч. эндокринной системы. Работы, направленные на изучение воздействия парентерального внебарьерного введения ликвора на ШТ, практически отсутствуют, не смотря на то, что мелатонин, наряду с другими физиологически активными метаболитами ШТ, является важным субстратом многих эффектов ЦСЖ.

### *Шишковидное тело*

ШТ (эпифиз мозга, pineal gland, epiphysis cerebri) относится к эпителиальной области промежуточного мозга, представляет собой небольшое непарное образование треугольно-овальной формы, слегка уплощенное в передне-заднем направлении. До открытия в 1959 г. дерматологом Лернером мелатонина, ШТ считалось рудиментом, лишенным функционального значения.

На сегодняшний день установлено, что эпифиз, являясь нейроэндокринным органом, секреторирует гормоны индольной и пептидной природы. Основным гормоном – мелатонин участвует в регуляции функций иммунной и эндокринной систем, является универсальным адаптогеном и компонентом антистрессовой защиты, антиоксидантом и антиканцерогеном.

### *Ликворная система*

Ликворная система представляет собой совокупность структур, обеспечивающих секрецию, циркуляцию и отток ЦСЖ. Анатомически ликворная система включает в себя субарахноидальное пространство головного и спинного мозга, систему желудочков головного мозга, Сильвиев водопровод и центральный канал спинного мозга [13].

ЦСЖ представляет собой естественную гуморальную среду нервной системы организма, играющую важнейшую роль в регуляции нейроэндокринных взаимодействий и поддержании гомеостаза. В ее составе определяются широкий спектр биологически активных веществ (БАВ) различного происхождения (гипоталамические рилизинг-факторы, гормоны гипоталамуса, вазопрессин, окситоцин, мелатонин, гормоны периферических эндокринных желез, нейропептиды, нейромедиаторы, гормоны тимуса, факторы роста, простагландины, аминокислоты, витамины, лизоцим и другие активные метаболиты), синтезируемых в ЦНС и в периферических эндокринных железах [13].

Еще в 1960 году Л. С. Штерн [23] было сформулировано теоретическое понятие «гуморального рефлекса» ЦНС, реализуемого путем локального влияния БАВ ЦСЖ на различные участки головного мозга и периферические органы при попадании их в общий кровоток. Это объ-

ясняло регуляторную функцию ЦСЖ на уровне организма и позволило А. П. Фридману в 1971 году разработать основы учения о ликворотерапии [22].

При парентеральном введении ЦСЖ установлен широкий спектр биологических эффектов, вызывающих комплексные и каскадные реакции у реципиентов. Описана возможность использования ЦСЖ в качестве основы для разработки лекарственных препаратов полифункционального действия, в том числе при помощи метода аутонаблюдения [2, 3, 20].

Известно, что в норме ЦСЖ содержит незначительное количество белка (0.1–0.33 г/л) – это альбумины и глобулины. При ее парентеральном введении отсутствуют аллергические реакции, способствующие возникновению индивидуальной и межвидовой иммунологической несовместимости [13, 16]. Поэтому в экспериментальных исследованиях часто используется полученная с помощью субокципитальной пункции ксеногенная ЦСЖ лактирующих коров, химический состав которой сходен с составом ЦСЖ человека [22]. Анатомические особенности строения ликворной системы крупного рогатого скота (КРС) позволяют неоднократно осуществлять забор ликвора у одного и того же животного [22].

### *Шишковидное тело и его анатомическая связь с ликворной системой*

ШТ относится к циркумвентрикулярным органам, не имеющим ГЭБ [25]. Анатомическое расположение и топографическое окружение ШТ предполагает наличие тесного взаимодействия его с ликворной системой головного мозга. ШТ окружено практически со всех сторон ликворосодержащими пространствами III желудочка: под нижней поверхностью ШТ спереди от комиссуры поводков располагается эпифизарное углубление, recessus pinealis, представляющее собой остаток полости ШТ, функционирующей в эмбриональном периоде. Над эпифизом располагается надшишковидное углубление, recessus suprapinealis, образованное сверху сосудистым сплетением и крышей III желудочка и верхней поверхностью шишковидной железы снизу, которое является слепым выпячиванием и сообщается с полостью III желудочка. Фактически, recessus pinealis и recessus

suprapinealis представляют собой ликворные карманы с замедленным током циркулирования жидкости и увеличенным временем контакта с ликвором [8].

В литературе имеются данные о морфофункциональной связи ШТ и сосудистого сплетения III желудочка – одного из «продуцентов» ликвора [24]. Эти структуры имеют один срок эмбриональных закладок. Поверхностно расположенные частицы мозгового песка ШТ аналогичны по строению конкрементам сосудистого сплетения – состоят преимущественно из органических веществ. В составе соединительнотканых элементов стромы ШТ и сосудистых сплетений обнаружен коллаген только III типа. С помощью иммуногистохимических методов в ШТ обнаружена экспрессия преальбумина (транстирретина), который в большом количестве (15–20% от всего, произведенного в организме) образуется эпителиальными клетками сосудистых сплетений.

*Гормоны шишковидного тела и их функциональная связь с ликворной системой*

Как нейроэндокринная железа, ШТ имеет два эфферентных пути гуморального влияния – гемоциркуляторный и ликворный. Многие годы было распространено мнение о том, что главный путь транспорта пинеальных гормонов – гемоциркуляторный, и он осуществляется через сосудистое микроциркуляторное русло самого шишковидного тела. У пинеалоцитов существуют длинные отростки с булавовидными утолщениями на концах, оканчивающиеся на стенках кровеносных сосудов. В этих булавовидных утолщениях располагаются скопления везикул, дегрануляция которых происходит в капиллярную сеть. Далее кровь от ШТ попадает в вену Галена, а оттуда – в периферическое русло [27]. Позже был признан и второй, «ликворный» путь, мелатонин был найден в ЦСЖ животных и человека [27, 28, 36, 43, 50].

В научной литературе, по поводу гуморального влияния ШТ, найдено несколько мнений.

1. Благодаря тому, что кроме системы большой мозговой вены Галена, часть венозной крови, оттекающей от эпифиза, попадает в венозную сеть сосудистых ворсинчатых сплетений III желудочка, гор-

моны эпифиза и их производные попадают в ЦСЖ посредством активной секреции этих сплетений [9, 30, 41].

2. Предполагается, что в области recessus pinealis и recessus suprapinealis, ликворных карманов с замедленным током циркулирования жидкости, происходит прямой выброс гормонов из булавовидных утолщений отростков пинеалоцитов, находящихся в непосредственном контакте с ЦСЖ [9, 34, 35]. О возможности поступления мелатонина в ЦСЖ через пинеальный карман у овец говорит исследование [34].

3. В ШТ обнаружена система специфических межклеточных пинеальных канальцев [9, 27, 32]. В эксперименте наблюдалось распределение введенного в шишковидное тело живой крысы индийского чернила по своеобразным канальцам. Последующие исследования [31] показали, что канальца у крысы сообщаются с пространством, окружающим шишковидное тело. Кроме того, они обширно делятся и множатся к каждому возможному пинеалоциту. У мышей подобное ветвление канальцев не такое интенсивное [33]. Сформированные цитолеммой рядом расположенных пинеалоцитов, канальцы изменяются по диаметру просвета в ходе суточного и сезонного ритма [32]. Канальцы содержат ликвор, продукты секрета пинеалоцитов и мозговой песок [40], формируют трехмерную анастомозирующую сеть, соединяют перикапиллярное пространство органа через своеобразные поры капсулы, и ЦСЖ III желудочка. Булавовидно утолщенные отростки пинеалоцитов проникают не только в периваскулярное пространство, но и в просвет пинеальных канальцев. Высказано предположение, что предназначение этой системы канальцев заключается в доставке мелатонина к субэпендимальной области и последующего его поступления в ЦСЖ.

4. В ходе эмбриогенеза пинеалоциты, расположенные на основании ШТ, чаще всего отделены от ликворосодержащих пространств III желудочка единичным слоем клеток эпендимы [27]. Но, согласно исследованиям [71], некоторые из эпендимальных клеток в области пинеального кармана замещены таницитами, специализированными клетками эпендимы с расширенными окончаниями, проходящими через субэпендимальные ткани, предназначенные для транс-

порта молекул между ЦСЖ и подлежащей нервной тканью [27]. В этих же исследованиях показано, что танициты в эпифизах овец буквально прорезают ткань железы, погружаясь в ЦСЖ. Более того, у некоторых эпендимальных клеток в пинеальном кармане обнаружены реснички, движение которых делает возможным скорейшее диффундирование богатой мелатонином ЦСЖ в общем объеме ликвора желудочка [27]. Присутствие таницитов и прерывистость линии эпендимы в районе пинеального кармана делает возможным прямое проникновение мелатонина в ЦСЖ, а в дальнейшем благодаря таницитам из ликворосодержащих желудочков мелатонин попадает в мозг [27].

Таким образом, мелатонин секретруется в ликвор [34]. При этом показано, что его концентрация у овец [35, 45] и у людей [27, 37, 50] гораздо более высокая в ЦСЖ, чем в крови. Помимо этого, имеются данные о том, что у животных в ЦСЖ латеральных желудочков уровень мелатонина также выше, чем в периферической крови [44].

Необходимо отметить, что уровень мелатонина в самой ЦСЖ различается в разных областях головного мозга. В связи со сложностью измерения динамики уровня мелатонина в ЦСЖ у человека, дневная карта изменения состава ликвора лишь однажды была изучена у здоровых волонтеров [30, 42], при этом обнаружена значительная разница уровней индоламина в ликворе боковых и III желудочков, что не было обнаружено в исследовании при гидроцефалии [30, 50].

Согласно исследованию [46], при помощи низкочувствительного анализа РИА (36 pg/ml) – у пациентов с гидроцефалией, подвергавшихся шунтированию и краниотомии, уровень мелатонина в дневное время в ЦСЖ был ниже, чем в крови, причем разницы между желудочковым и люмбальным ликвором не обнаружилось. В исследовании с более чувствительными методами диагностики [36] (5–10 pg/ml) во время диагностической операции не обнаружена разница в уровне мелатонина в люмбальном ликворе и в базальной цистерне в дневное время. Также авторы ссылаются на исследование, в котором при пероральном приеме мелатонина разница между уровнем мелатонина в крови и ЦСЖ была такая же, как и у контрольной группы [30].

Таким образом, вышеуказанные данные в совокупности являются доказательством того, что мелатонин попадает в ликвор из кровяного русла, по крайней мере, в дневное время.

Однако иную позицию представляют данные [43]: по результатам обследования здоровых волонтеров, при чувствительности в 7 pg/mL, обнаружено, что дневные концентрации мелатонина ниже в крови, чем в люмбальном ликворе, что сопоставимо с данными, полученными на овцах, и теорией о прямой секреции мелатонина в ликвор [30, 48]. Также показана разница уровня мелатонина в III желудочке и люмбальном ликворе [50].

Вызывает интерес последующее распределение мелатонина в ЦСЖ. Согласно исследованиям [35], сцинтиграфически после инъекции внутрь желудочка меченого мелатонина выявлены несколько путей его перемещения.

Первый – движение с потоком ликвора, причем перемещение мелатонина из III желудочка происходит не только в направлении водопровода и далее в субарахноидальное пространство, но и в латеральные желудочки, что возможно благодаря реверсному потоку ЦСЖ от задней части III желудочка к межжелудочковому отверстию в каждый сердечный цикл [26, 27].

Второй путь – проникновение в ткань мозга [35], т.е. мелатонин не только секретруется в ЦСЖ, он еще и сцинтиграфически поглощается непосредственно мозговыми структурами. Авторы оставили вопрос открытым о преимущественном размещении мелатонина в самих клетках мозга, либо в интерстиции между клетками, где и возможно взаимодействие с рецепторами мелатонина. Хотя, возможно, полученные результаты обусловлены попаданием меченого мелатонина в микроциркуляторное русло мозга [35], либо прямой диффузией мелатонина.

Третий путь – вглубь нервной ткани мозга, возможно, лежит по пространствам Вирхова–Робинсона, которые тянутся на большом протяжении вдоль сосудов, пульсация которых способствует движению молекул внутри пространств [27]. В ЦСЖ мелатонин находится в значительно большей концентрации, чем в крови. Кроме того, градиент концентрации мелатонина в тканях мозга постепенно сни-

жаются от паравентрикулярных тканей (особенно, окружающих боковые и III желудочек и Сильвиев водопровод) до наиболее дистально расположенных. Эти данные в совокупности говорят о том, что мелатонин способен диффундировать вглубь тканей мозга, накапливаясь в достаточной высокой концентрации. Возможно, такая концентрация нужна для антиоксидантной и антистрессорной защиты тканей мозга [27, 35], т.к. мелатонин является одним из сильнейших антиоксидантов. В этой связи уместно упомянуть данные о повышении уровня мелатонина в ЦСЖ после травматического повреждения мозга, причем прямо пропорциональном уровню содержания оксидативных стресс-маркеров в ЦСЖ [28].

Учитывая, что преимущественно мелатонин предназначен для влияния на супрахиазматическое ядро (СХЯ) и гиппокамп, нельзя не отметить, что эти образования находятся в непосредственной близости от ликворосодержащих желудочков. Кроме того, в областях, близко расположенных к околожелудочковому пространству, определяется большая плотность мелатониновых рецепторов: у СХЯ, гипоталамуса, гиппокампа и *plexus choroideus* [35].

Очевидно, что уровень пинеальных гормонов в зависимости от времени суток различается не только в крови, но и в ЦСЖ. В дневное время содержание мелатонина в ЦСЖ ( $38 \pm 8$  пг/мл) в 16 раз меньше, по сравнению с ночным ( $637 \pm 34$  пг/мл); а в крови его содержание днем ( $19 \pm 4$  пг/мл) в 6,4 раза меньше, чем ночью ( $121 \pm 24$  пг/мл) [41].

В ЦСЖ высокая концентрация гормонов ШТ возможно обусловлена и значительным увеличением периода полураспада БАВ в ликворе по сравнению с кровеносным руслом [13, 49]. Кроме того, в исследовании на овцах получены данные о влиянии мелатонина (в ходе изменения фотопериода) на проницаемость гемато-ликворного барьера. В *plexus choroideus* обнаружены сезонные различия проницаемости гормонов периферических желез в ЦСЖ [47].

Характерно, что введение в ЦСЖ ликворных БАВ оказывает иногда прямо противоположное влияние, чем при введении их в кровь [9, 13, 19]. Выявлено различное влияние мелатонина на регуляцию цикла «сон-бодрствование» при внутрижелудочковом введении и инъек-

ции в периферический кровоток [12]. Возможно, различие эффектов объясняется тем, что ликвор обладает обширным набором БАВ для обеспечения регуляции самой нервной системы [13]. Существуют разные мнения о поступлении мелатонина в ликвор. По мнению [5], накопления мелатонина в самом ШТ не происходит, и сразу после синтеза путем диффузии гормон поступает в ликвор или в кровеносное русло. Это обусловлено способностью мелатонина легко диффундировать через мембраны [27].

Другая точка зрения, свидетельствует о том, что мелатонин накапливается в ШТ, и в определенных условиях происходит массовый выброс гормона в ЦСЖ [9], учитывая тот факт, что для системы канальцев эпифиза характерно изменение их диаметра в течение суток от 1 до 20 мкм [31, 32, 33, 40]. Возможно, в основе этого процесса лежит изменение давления ЦСЖ в самом ШТ и в ЦСЖ III желудочка и связанные с этим смещение и перегруппировка частиц мозгового песка (*aseguli*), расположенных как в канальцах, так и периваскулярном пространстве железы под влиянием гравитационных изменений [9], и, согласно теории А. М. Оловникова [8, 10-15], возможно, – в период новолуния. Известны данные, что у человека в новолуние происходит уменьшение объема ШТ, вероятными причинами чего являются изменение размеров ядер пинеалоцитов [10], либо форсированный выброс содержимого пинеальной сети канальцев – гормоносодержащей жидкости в ЦСЖ III желудочка вследствие увеличения лунного гравитационного влияния [10, 15]. Возможность формирования особой решетки сети, подверженной гравитационному воздействию, описана и в работе [11]. Эта теория согласуется с данными о повышении концентрации мелатонина в слюне у мужчин в утренние часы, в фазе полнолуния [1].

Объем ШТ – величина не постоянная, она имеет сезонные и суточные колебания, причем изменения в объеме органа коррелируют с циркадианным ритмом синтеза гормонов [7, 17]. В некоторых случаях при изучении результатов повторных МРТ-исследований у одних и тех же больных, проведенных в разное время суток, выяснялось, что разница в объеме эпифиза составляла от 50 до 100% [7]. Выводы о том, что изменение объема ШТ напрямую зависит от функциональной

активности железы подтверждаются исследованиями с помощью метода МРТ: объем эпифиза коррелирует с уровнем мелатонина в плазме крови [39] и с уровнем мелатонина в слюне [38].

Таким образом, уникальность ШТ как эндокринного органа, состоит в наличии интрапинеального и экстрапинеального ликворных бассейнов, сообщающихся между собой [9], его основной гормон мелатонин секретируется преимущественно в ЦСЖ и постоянно находится там в большой концентрации.

*Эффекты влияния биопрепаратов на структуру и функцию шишковидного тела (анализ экспериментальных работ)*

Вышеописанные взаимосвязи ШТ и ликворной системы являются базисом непосредственного его участия в различных комплексных ответах организма в норме и при введении препаратов, изменяющих функциональное состояние регуляторных систем путем проникновения через ГЭБ или опосредованно действующих через обратные связи периферических структур. Большинство из этих препаратов имеют биогенное происхождение.

В ряде экспериментальных и клинических исследований [4, 18] было описано влияние пептидных биорегуляторов, выделенных из тканей эпифиза, на морфофункциональное состояние ШТ: у экспериментальных животных определялось увеличение активности пинеалоцитов, повышение уровня пинеальных гормонов в ШТ в ночное время.

Ряд работ показывает влияние введения чистого мелатонина на ШТ. Так, в работе [6], указываются данные о влиянии курсового введения мелатонина на морфологическое строение ШТ крыс в старческом возрасте в виде морфофункциональной активации пинеалоцитов, но увеличение дозы мелатонина до 0.50 мг/кг массы тела крысы вызывало начало форсированного апоптоза пинеалоцитов.

Весьма актуальным является вопрос о влиянии парентерального введения ЦСЖ (в том числе и доступной, изученной в ряде экспериментальных работ, ксеногенной ЦСЖ крупного рогатого скота) на структуру и функцию ШТ с точки зрения перспективы разработки биопрепарата на

ее основе для использования в медицине и животноводстве [13, 21]. Кроме мелатонина, в ЦСЖ содержится большое количество различных БАВ, влияние которых на морфологию ШТ до сих пор не изучено.

Масштабного изучения влияния парентерального введения ксеногенной ЦСЖ на морфологию ШТ не проводилось, в доступной литературе имеются лишь краткие сведения. В работе морфолога В. Г. Топало [21], представителя крымской школы ликворологии, содержатся данные о том, что после светового воздействия усиливается симпатомиметический эффект ЦСЖ собак [14], а в условиях темноты наблюдается обратный процесс.

Кроме того, в эксперименте автор путем фильтрации исключил из состава ликвора вещества относительно большого размера, способные влиять на пигментный обмен кожи, но не имеющие отношения к эпифизу. Профильтрованная часть ЦСЖ при введении в подкожный лимфатический мешок оказывала просветляющий эффект на кожу лягушек через 1–1.5 часа после введения, а при погружении выделенных кусочков кожи спины лягушки – через 15–20 минут. Наиболее выраженный эффект наблюдался при непосредственном погружении лягушек в профильтрованную ЦСЖ, что также является одним из подтверждений наличия мелатонина в ЦСЖ. Этот эффект обусловлен способностью мелатонина вызывать агрегацию меланина в клетках эпидермиса лягушек.

При помощи флюорометрического, радиоиммунологического анализа и тонкослойной хроматографии определен и уровень мелатонина в ЦСЖ крупного рогатого скота –  $14.9 \pm 0.2$  нг/мл [21].

Большую ценность имеют сведения о влиянии инъекций ксеногенной цереброспинальной жидкости (КЦСЖ) на ШТ. Через 30–40 суток после перерезки и протравливания седалищного нерва (в условиях экспериментального нервно-дистрофического процесса) наблюдалось статистически значимое увеличение массы ШТ, а под влиянием инъекций КЦСЖ масса ШТ снижалась. Автор установил, что масса ШТ после повреждения нерва увеличивалась с  $5.0 \pm 0.3$  до  $9.0 \pm 1.3$  мг, а при одновременном введении жидкости – до  $7.0 \pm 1.4$  мг [21].

В работе [35] подчеркивается способность периферического мелатонина из

крови влиять в достаточной степени непосредственно на ткани мозга. При введении имплантов, повышающих содержание мелатонина в крови, изменений его концентрации в ткани мозга не выявлялось. Несмотря на то, что импланты вызывали увеличение содержания мелатонина в периферической крови выше контрольного уровня в 10 раз, наибольшее зафиксированное значение концентрации мелатонина в ткани мозга было ниже, чем после ночного повышения мелатонина в ликворе. Однако ШТ, относящиеся к циркумвентрикулярным органам, с отсутствием ГЭБ, несомненно подвержено влиянию БАВ находящихся в периферической крови.

При введении ликвора внебарьерно в дневное время, когда уровень эндогенного мелатонина минимален, возможно создание гипермелатонинемии, аналогичной гиперфункции эпифиза или длительной экспозиции в темноте. Но, с учетом парадоксального противоположного эффекта, т.н. реакции антагонизма центра и периферии, описанной в работах Л. С. Штерн и ее учеников [19], данное исследование требует уточнения и очень интересно с точки зрения раскрытия функции ГЭБ.

Таким образом, изучение структурно-функционального состояния ШТ и ликворной системы головного мозга в условиях парентерального введения КЦСЖ является актуальным для расширения теоретических сведений о ликворе как гуморальной среде организма, его биологических свойствах, взаимодействии регуляторных систем головного мозга, проницаемости ГЭБ. Кроме того, в медицине и ветеринарии открывается возможность разработки биопрепаратов на основе ЦСЖ крупного рогатого скота для коррекции нейроиммуоэндокринных нарушений при различных повреждениях организма.

### Заключение

Таким образом, ШТ и ликворная система обладают тесным морфофункциональным взаимодействием. Между ними имеется выраженная анатомическая связь. Секретция пинеальных гормонов происходит не только в кровеносное русло, но и напрямую в ликворосодержащее пространство III желудочка. Отмечено, что в ЦСЖ концентрация мелатонина

выше, чем в крови. Мелатонин, наряду с другими физиологически активными метаболитами ШТ, является важным субстратом многих эффектов ЦСЖ. Ввиду этого, весьма актуальным представляется вопрос изучения влияния парентерального внебарьерного введения ликвора на ШТ.

### Список литературы

1. Анализ суточной зависимости основных гормонов эндокринной системы человека / С.С. Находкин [и др.] // Вестник СВФУ. 2014. Т. 11, № 2. С. 29–35.
2. Бессалова Е. Ю. Показатели эстральных циклов белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова, В.А. Королев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 144, № 8. С. 213–215.
3. Биологические эффекты спинномозговой жидкости как гуморальной среды центральной нервной системы / В.С. Пикалюк [и др.] // Морфология. 2008. Т. 133, № 2. С.106–107.
4. Влияние пептидного препарата эпиталамина на суточный ритм мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста / О.В. Коркушко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т. 137, № 4. С. 441.
5. Волков В. П. Функциональная морфология нейролептической полиэндокринопатии / В.П. Волков. Тверь: Триада, 2015. С. 20.
6. Губина-Вакулик Г. И. Морфологический ответ пинеальной железы старых животных на курсовое введение мелатонина / Г.И. Губина-Вакулик, Л.А. Бондаренко, А.Р. Геворкян // Успехи геронтологии. 2009. Т. 22, № 4. С. 626–630.
7. Иванов С. В. Возрастная морфология эпифиза человека: прижизненное исследование / С.В. Иванов // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20, № 2. С. 60–65.
8. Иванов С. В. Морфологическое и хроноэпидемиологическое обоснование луна-сенсорной функции эпифиза в контексте редуцированной гипотезы старения / С.В. Иванов, Ю.К. Костоглодов // Успехи геронтол. 2010. Т. 23, № 4. С. 536–538.
9. Иванов С. В. Место и роль эпифиза в нейроэндокринной системе: Полувекковая эволюция гипотез, фактов и их трактовок / С.В. Иванов // Проблемы геронтологии и гериатрии – 2008: матер. IV научно-практич. конф. Северо-западного федеральн. округа в рамках IV Северного социально-экологического конгресса. Сыктывкар, 29–30 апреля 2008 г. Сыктывкар; СПб: ГО РАН, 2008. С.107–132.

10. Иванов С. В. Субстраты и возможные механизмы лунасенсорной функции эпифиза в контексте редусомной гипотезы старения и контроля биологического времени в онтогенезе / С.В. Иванов // Успехи геронтол. 2008. Т. 21, № 3. С. 488–490.
11. Капцов В. А. Влияние света и физических полей на риск дисгармонизации синтеза мелатонина в шишковидной железе / В.А. Капцов, В.Н. Дейнего, А.И. Сорока // Анализ риска здоровью. 2014. № 2. С.30–41.
12. Ковальзон В. М. Вариабельные эффекты экзогенного мелатонина на цикл сон-бодрствование лабораторных кроликов / В.М. Ковальзон, Г.Н. Фесенко // Нейрохимия. 2005. Т. 22, № 2. С. 120–124.
13. Ликвор как гуморальная среда организма / Е.Ю. Бессалова [и др.]. Симферополь: АРИАЛ, 2010. С.45–77.
14. Локшина Э. С. Влияние света на биологические свойства крови и спинномозговой жидкости в связи с ритмом бодрствования и сна / Э.С. Локшина // Бюл. эксперим. биол. 1941. Т. 2, № 3. С. 257–260.
15. Оловников А. М. Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии / А.М. Оловников // Биохимия. 2003. Т. 68, вып. 1. С. 7–41.
16. Определение тератогенных и эмбриотоксических свойств биопрепарата «Ликворин» / В.В.Ткач [и др.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. Крым. гос. мед. ун-та. Симферополь, 1998. Т. 134. С. 89–95.
17. Постнатальная динамика размеров эпифиза человека: прижизненное исследование / С.В. Иванов [и др.] // Проблемы геронтологии и гериатрии – 2006: матер. III региональн. научн.-практич. конф. Северо-западного федеральн. округа в рамках II Международного северного социально-экологического конгр. «Культурная и природная палитра северных территорий России». Сыктывкар, 20–22 апреля 2006 г. Сыктывкар – Санкт-Петербург: ГО РАН. 2006. С. 76–81.
18. Репаративное действие эпителина на ультраструктуру пинеальной железы  $\gamma$ -облученных крыс / В.Х. Хавинсон [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. Т. 131, № 1. С. 98–103.
19. Росин Я. А. О механизме антагонистической реакции центра и периферии / Я.А. Росин, М.Г. Тихая // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1949. Т. 27, № 2. С. 104–107.
20. Ткач В. В. Нормальный химический состав и содержание некоторых биологически активных веществ в цереброспинальной жидкости крупного рогатого скота / В.В. Ткач, В.В. Ткач (мл.), В.В. Киселев // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2004. № 2. С. 61.
21. Топало В. Г. Изменение физиологической активности цереброспинальной жидкости при нервных дистрофиях и влияние гетеро- и гомогенной цереброспинальной жидкости на трофическое и функциональное состояние органов и тканей: дис. ... канд. мед. наук / В.Г. Топало. М., 1986. 209 с.
22. Фридман А. П. Основы ликворологии. (Учение о жидкости мозга) / А.П. Фридман. Л.: Медицина, 1971. 648 с.
23. Штерн Л. С. Непосредственная питательная среда органов и тканей. Физиологические механизмы, определяющие ее состав и свойства / Л.С. Штерн. М.: Изд-во АН СССР, 1960. 551 с.
24. Юнеман О. А. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование индивидуальной, половой и возрастной изменчивости сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга человека: автореф. дис. ...канд. биол. наук / О.А. Юнеман. М., 2012. С. 18–19.
25. Anatomical, molecular and pathological consideration of the circumventricular organs / A. Szathmaria [et al.] // Neurochirurgie. 2015. №61(2–3). P. 90–100.
26. Computational investigation of subject-specific cerebrospinal fluid flow in the third ventricle and aqueduct of Sylvius / V. Kurtcuoglu [et al.] // J Biomech. 2007. № 40. P. 1235–1245.
27. Delivery of pineal melatonin to the brain and SCN: role of canaliculi, cerebrospinal fluid, tanycytes and Virchow–Robin perivascular spaces/ Russel J. Reiter [et al.] // Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2014. № 219(6). P. 1873–1887.
28. Endogenous melatonin increases in cerebrospinal fluid of patients after severe traumatic brain injury and correlates with oxidative stress and metabolic disarray / M.A. Seifman [et al.] // J Cereb Blood Flow Metab. 2008. №28 (4). P. 684–696.
29. Histological studies of the ependymal cells of the human third ventricle / R.B. Symington [et al.] // S Afr Med J. 1973. № 47. P. 2273–2278.
30. Is pineal melatonin released in the third ventricle in humans? A study in movement disorders / J. Leston [et al.] // Neurochirurgie. 2014. № 561. P. 1–5.
31. Krstić R. Scanning electron microscopic study of the freeze-fractured pineal body of the rat / R. Krstić // Cell Tissue Res. 1979. № 2. Vol. 201(1). P. 129.
32. Martínez Soriano F. Circadian and seasonal variations in pineal gland intercellular canaliculi in the white rat / Martínez Soriano F., Cimas García C., Ruiz Torner //

- Histol Histopathol. 1991. №6(3). P. 387–393.
33. *Matsushima S.* Twenty-four-hour changes in pinealocytes, capillary endothelial cells and pericapillary and intercellular spaces in the pineal gland of mouse: semiquantitative electron-microscopic observations / S. Matsushima, Y. Sakai, Y. Hira // *Cell Tissue Res.* 1989. № 255. P. 323–332.
  34. Melatonin enters the cerebrospinal fluid through the pineal recess / H. Tricoire [et al.] // *Endocrinology.* 2002. №143(1). P. 84–90.
  35. Melatonin from cerebrospinal fluid but not from blood reaches sheep cerebral tissues under physiological conditions / C. Legros [et al.] // *Journal of Neuroendocrinology.* 2014. № 26. P.151–163.
  36. Melatonin in human cerebrospinal fluid in daytime: its origin and variation with age / G.M. Brown [et al.] // *Life Sci.* 1979. № 25. P. 936–979.
  37. Melatonin is released in the third ventricle in humans: a study in movement disorders/ J. Leston [et al.] // *Neurosci Lett.* 2010. № 469. P. 294–297.
  38. Morphology and function: MR pineal volume and melatonin level in human saliva are correlated / L.S. Liebrich [et al.] // *J Magn Reson Imaging.* 2014. № 40(4). P. 966–971.
  39. Pineal volume and circadian melatonin profile in healthy volunteers: an interdisciplinary approach / B.A. Stuck [et al.] // *J Magn Reson Imaging.* 2009. №30(3). P.499–505.
  40. *Quay W. B.* Pineal canaliculi: demonstration, twenty-four-hour rhythmicity and experimental modification / W.B. Quay // *Am J Anat.* 1974. №139(1). P. 81–93.
  41. *Reiter R. J.* Pineal-cerebrospinal fluid interactions / Reiter R. J. // *Wiss. Z. Karl-Marx- Univ., Leipzig. Math-naturwiss. R.* 1987. V. 36, N. 1. P. 35–39.
  42. Sequential cerebrospinal fluid and plasma sampling in humans: 24-hour melatonin measurements in normal subjects and after peripheral sympathectomy / J. Bruce [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 1991. №72. P. 819–23.
  43. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of melatonin: a pilot study in healthy male volunteers / A. Rousseau [et al.] // *J Neural Transm.* Vol. 1999 № 106. P. 883.
  44. *Shaw P. F.* Evidence of high concentrations of melatonin in lateral ventricular cerebrospinal fluid of sheep / P.F. Shaw, D.J. Kenaway, R.F. Seamark // *J. Pineal Res.* 1989. V. 6. P. 201–208.
  45. *Skinner D. C.* High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus / D.C. Skinner, B. Malpaux. // *Endocrinology.* 1999. № 140. P. 4399–4405.
  46. *Tan C.* Melatonin concentrations in human serum, ventricular and lumbar cerebrospinal fluids as an index of the secretory pathway of the pineal gland / C. Tan, J.C.M. Khoo // *Horm Res.* 1981. № 14. P. 224–233.
  47. Tight junction proteins vary in the choroid plexus of ewes according to photoperiod / Christine Lagaraine [et al.] // *Brain research.* 2011. Vol. 1393. P. 44–51.
  48. *Tricoire H.* Morphological indications for a direct secretion of melatonin from the pineal gland to the third ventricle of the sheep. A light and electron microscopical study of the pineal recess / H. Tricoire, B. Malpaux, M. Muller// *J Comp Neurol.* 2003. № 456. P. 39–47.
  49. Uptake of melatonin into the cerebrospinal fluid after nasal and intravenous delivery: studies in rats and comparison with a human study /M.P. Van den Berg [et al.] // *Pharmaceutical Research.* 2004. Vol. 21. № 5. P. 799–802.
  50. Ventricular cerebrospinal fluid melatonin concentrations investigated with an endoscopic technique / P. Longatti [et al.] // *J Pineal Res* 2007. № 42 P. 113–118.

**Информация об авторе**

**Зверева Екатерина Евгеньевна** – аспирант кафедры нормальной анатомии медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского». 295006 г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7.

Поступила в редакцию 22.10.2015 г.