

Л. А. МАТИНЯН

О НЕКОТОРЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ИЗУЧЕНИЯ НЕЙРО-ЭНДОКРИННЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

Нейро-эндокринная система является одним из основных механизмов, без детального анализа которого трудно понять основные закономерности деятельности вегетативной нервной системы.

В течение многих лет мы с сотрудниками разрабатывали некоторые вопросы, требовавшие разностороннего подхода при их решении, в связи с чем были использованы хирургический, фармакологический, клинический, электрофизиологический, условнорефлекторный и другие физиологические методы исследования. Кроме того, применялись гистоморфологические, гистохимические, биохимические методы, а также методика математической статистики.

Объектом исследования в основном являлись млекопитающие животные (крысы, кролики, кошки); проводились и клинические наблюдения (на здоровых и больных людях).

Учитывая то обстоятельство, что адаптационная (т. е. установка органа или ткани на тот или иной уровень функционирования), а также трофическая (т. е. влияние на внутренний химизм ткани) роль симпатической нервной системы особенно наглядно выявляется на предварительно измененных (ослабленных) тканях (утомление, отравление, наркоз, повреждение), как это было показано Орбели [21], Асратяном [2], а также имея в виду литературные данные [3, 6, 7, 24] о меняющемся значении симпатической нервной системы в зависимости от уровня как фило-, так и онтогенетической эволюции, нами были проведены исследования на низших млекопитающих животных, в частности на крысах.

В результате исследований [13] было установлено, что после двустороннего удаления брюшных симпатических стволов латеральная гемисекция спинного мозга у крыс вызывает более глубокие нарушения функций (соматовегетативных, трофических), чем при одной лишь гемисекции спинного мозга; восстановление функций наступает значительно позже (в 2—3 раза). Спустя 4 месяца после гемисекции спинного мозга наблюдается нормализация проведения афферентных импульсов и вызванных ответов. У десимпатизированных же животных с гемисекцией спинного мозга даже спустя 5,5 месяца еще отмечается замедление проведения и удлинение латентного периода коркового потенциала с уменьшением его амплитуды.

Было установлено [16], что биоэлектрическая активность коры полушария, расположенного на противоположной стороне спинномозговой операции у десимпатизированных животных нарушается сильнее, чем в полушарии на стороне операции, по сравнению с животными лишь с гемисекцией. Это, а также замедление скорости проведения афферентных импульсов, удлинение латентного периода вызванного потенциала, уменьшение его амплитуд, наблюдаемых при стимуляции нервов не только каудальнее (седалищный), но и краниальнее (лучевой) уровня перерезки по сравнению с животными лишь с гемисекцией, а также интактными особями, свидетельствуют о более сильных нарушениях, наблюдаемых у симпатэктомированных грызунов. Об этом свидетельствуют и результаты наших морфо-гистохимических исследований. Они показывают, что после латеральной гемисекции спинного мозга, в особенности при наличии симпатической иннервации, у крыс наряду с компенсацией нарушенных функций наступают также и соответствующие структурные проявления компенсаторно-приспособительных процессов, а именно гипертрофия нейронов, их многоотростчатость, хорошо выраженная нислевская субстанция в них, а также увеличение РНК, ДНК, усиление ветвления аксонов. Все эти новые факты являются важными в понимании механизмов пластичности, еще недостаточно вскрытых до последнего времени.

Наши результаты были подтверждены в 1970 г. исследованиями американских ученых [29].

Полученные нами данные относительно изменений тигроида и РНК цитоплазмы и ДНК ядер нейронов, особенно выраженные при одной лишь гемисекции, мы рассматриваем как структурный признак их повышенной деятельности вследствие их лучше развившейся приспособляемости по сравнению с отдельно десимпатизированными животными. Такая интерпретация подтверждается тем, что при повышенной функциональной нагрузке на нейроны усиливается метаболизм основных химических компонентов тигроида—РНК и белков. Кроме того, эти данные свидетельствуют о том, что у десимпатизированных грызунов, перенесших гемисекцию, наряду с более сильными нарушениями и более поздней и неполной их компенсацией (сравнительно с животными лишь со спинальной операцией), наблюдались также и сильновыраженные патогистологические изменения в спинном мозге (пигноз нейронов, вакуолизация, отсутствие в них тигроида, резкое уменьшение РНК, ДНК и т. д.) и более выраженная рубцовая ткань. Последняя, как известно, играет важную роль в патоморфологии поврежденного спинного мозга. Таким образом, наши электрофизиологические, гистологические и гистохимические исследования свидетельствуют о более сильных нарушениях у животных с гемисекцией после десимпатизации, сравнительно с особями, у которых была лишь гемисекция. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о важной роли симпатической нервной системы в функционально-структурном состоянии спинного мозга при

его повреждении и в компенсаторной приспособляемости крыс, являющихся представителями низших млекопитающих животных. Это говорит в пользу того, что регулирующее влияние симпатической нервной системы более ярко выражено у животных, стоящих на низких ступенях филогенеза позвоночных [6]. Вышеизложенные факты имеют важное значение, не только сугубо теоретическое, но и практическое, когда речь идет о необходимости операции на том или ином отделе симпатической нервной системы. Кроме того, полученные данные ставят перед исследователями задачу дальнейших поисков таких препаратов и воздействий, которые стимулировали бы симпатическую нервную систему для ускорения приспособительных, восстановительных процессов.

В аспекте нейро-эндокринных взаимоотношений и регуляции нами с сотрудниками исследовались и продолжают изучаться также такие железы, как надпочечные, щитовидная, поджелудочная.

Учитывая важную роль коры надпочечников в приспособительных реакциях животных, при недостаточной функции которой сопротивляемость организма к различным воздействиям сильно уменьшается, представлялось интересным выяснить функциональное состояние коры этой железы при поражениях спинного мозга на уровне грудных отделов, имея в виду, что центральные отделы симпатической нервной системы расположены в боковых рогах в основном этих сегментов спинного мозга. Этот вопрос оставался невыясненным, а между тем, помимо теоретического интереса, разрешение его представляется важным и в практическом отношении—при органических поражениях спинного мозга правильно ориентироваться в целесообразности применения гормонов коры надпочечников (глюкокортикоидов и др.).

Исследования, проведенные нами совместно с румынскими гистохимиками Е. Габриэлеску и А. Бодьяну в Институте физиологии им. Даниелополу в Бухаресте, выявили нарушение образования глюкокортикоидов после полной поперечной перерезки спинного мозга (на уровне T_5 у 20 крыс) с последующей нормализацией на 21—28-ой день после операции [14]. Между тем при той же операции на уровне T_{10} восстановление функции коры надпочечников наступает на 69-ый день, т. е. в три раза позднее. Эти данные свидетельствуют об определенной роли иннервации этой железы, а именно при перерезке спинного мозга на уровне T_{10} , т. е. в зоне сегментарной иннервации надпочечников, наступают более сильные нарушения в функциях коркового слоя этой железы и более позднее восстановление, чем при той же операции на уровне T_5 , т. е. вдали от зоны сегментарной иннервации (что было обнаружено и при наших клинических исследованиях на спинальных больных в нейрохирургической клинике, 2-ой Ергорбольнице). Полученные результаты подтверждаются данными гистологических исследований [26, 27], свидетельствующими о том, что при спинальных повреждениях в области сегментарной иннервации надпочечников в его нервных волокнах наступают более глубокие дистрофические изменения, чем при поврежде-

нии вышележащих сегментов. При этом корковое вещество соответственно оказывается бедным липоидами, необходимыми для образования стероидных гормонов; кроме того, наблюдается уменьшение количества аскорбиновой кислоты, играющей большую роль в синтезе кортикоидов.

Итак, все вышележащее, по-видимому, является результатом нарушения симпатической иннервации этой железы и отключения ее от адаптационно-трофического влияния со стороны центрального отдела симпатической системы, в частности интермедиолатерального ядра, находящегося в боковых рогах спинного мозга.

Проведенные исследования [14] спустя 579—591 день после полной хордотомии показали, что у животных, наряду с декомпенсацией функций тазовых органов (мочевой пузырь, прямая кишка), наблюдается плохое функциональное состояние и коры надпочечников. Неудовлетворительное функциональное состояние коры надпочечников отмечается также и у животных с декомпенсацией соматических функций спустя 578—594 дня после дорзовентральных гемисекций спинного мозга на уровне T_8 — T_{10} . Спустя 564—598 дней после дорзальной гемисекции спинного мозга на уровне T_{10} , а также после дорзовентральных гемисекций последнего на уровнях T_1 — T_6 наблюдается удовлетворительное состояние как соматовегетативных функций, так и функционального состояния коры надпочечников.

Вышеизложенные результаты исследований позволили нам рекомендовать нейрохирургам, невропатологам при повреждениях спинного мозга, особенно в области сегментарной иннервации надпочечников, проверять функциональное состояние коры надпочечных желез и в соответствующих случаях в комплексе лечебных мероприятий применять кортикальные гормоны (гидрокортизон, кортизон и др.).

Наши дальнейшие исследования нейро-эндокринных взаимоотношений проводились в аспекте изучения нейрофизиологических эффектов гормонов коры надпочечников. В связи с этим исследовалось влияние одного из основных кортикальных гормонов—гидрокортизона на биоэлектрическую активность спинного мозга (Л. К. Киприян).

Изучение действия внутривенного введения гидрокортизона (оптимальная доза—2—10 мг/кг) на потенциалы передней и задней половины спинного мозга (кошка) и статистический анализ результатов обнаружили наличие достоверного облегчения главным образом полисинаптических переднекорешковых разрядов нейронов. Моносинаптические переднекорешковые потенциалы либо не подвергались видимым изменениям, либо облегчались в небольшом количестве случаев.

Отрицательное и положительное отклонение потенциалов задней поверхности спинного мозга отличалось наличием эффектов как облегчения, так и угнетения их величины от действия гидрокортизона. В некоторых случаях при повторном введении гидрокортизона, а также при регистрациях спинномозговых потенциалов в поздних стадиях (через 2—3 часа после первоначального введения) действия гормона можно

было наблюдать сильновыраженное облегчение моносинаптических и подавление полисинаптических потенциалов в передних корешках спинного мозга. Эти эффекты аналогичны получаемым от электрического раздражения задне-латеральных областей гипоталамуса.

Итак, наличие статистически достоверных данных относительно облегчения полисинаптических потенциалов передних корешков спинного мозга, включающих в себя помимо двигательных волокон также и преганглионарные белые ветви (мякотные), идущие от интермедиолатерального спинального симпатического центра, свидетельствуют о том, что под влиянием гидрокортизона увеличиваются электрические процессы в переднем и боковых рогах спинного мозга, т. е. активируются процессы возбуждения.

Дальнейшие наши исследования [18] велись в аспекте изучения взаимоотношений высших отделов вегетативной нервной системы, находящихся в гипоталамусе, с надпочечной железой, учитывая важность этого вопроса и его недостаточную изученность.

Проведенные электрофизиологические, морфо-гистохимические и биохимические исследования показали, что существуют функциональные взаимоотношения как между гипоталамусом и надпочечными железами, так и между надпочечниками и гипоталамусом. Показано, что при поражениях гипоталамуса наступают нарушения функционально-структурного состояния коры надпочечников (патологические изменения в клубочковой и пучковой зонах, уменьшение в крови содержания 17 оксикортикостероидов). При демиелинизации же надпочечников наблюдаются изменения в биоэлектрической активности гипоталамуса (увеличение медленной активности), сенсомоторной зоне коры больших полушарий (сдвиг частотного спектра влево), в зрительной области коры (уменьшение амплитуд вызванных потенциалов).

В аспекте нейро-эндокринных взаимоотношений представляло интерес выяснение влияния непосредственного соприкосновения кортикальных гормонов с мозгом на его биоэлектрическую активность. Проведенные исследования (А. С. Андреасян) показали, что при аппликации поверхности коры больших полушарий головного мозга дезоксикортикостероном наблюдается снижение амплитуд как позитивного, так и негативного компонентов потенциалов, вызванных раздражением периферического нерва, что говорит об уменьшении биоэлектрической активности коры мозга.

В аспекте нейро-эндокринных взаимоотношений были проведены исследования и на поджелудочной железе [5]. Было показано влияние спинного мозга на морфо-функциональное состояние этой смешанной железы. Так, было установлено, что нарушение связи этой железы со спинным мозгом (путем его полной поперечной перерезки в области T₅, т. е. в зоне сегментарной иннервации) вызывает выраженные нарушения со стороны поджелудочной железы (уменьшение веса, островки Лангерганса не выражены, в их клетках зернистость слабая, секреторные отделы выглядят тусклыми, ядра клеток часто сморщенные, гомо-

генная и зимогенная зоны гипохронные, значительно выражена соединительнотканная строма между концевыми отделами и дольками железы).

Выяснилось, что при комплексной ферментотерапии (лидаза, эластаза) наблюдается стойко выраженный лечебный эффект (даже на 362-ой день после прекращения введения эластазы). Все вышесказанное позволило обратить внимание клиницистов на эту железу при повреждениях спинного мозга и в комплексе лечебных мероприятий—в показанных случаях назначать соответствующие препараты, нормализующие ее состояние.

Учитывая важную роль аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в энергетическом обеспечении физиологических функций, а также фермента аденазинтрифосфатазы (АТФ-азы), участвующего в расщеплении этой кислоты с освобождением большого количества энергии, и неизученность ее при различных функциональных состояниях спинного мозга (что весьма важно при изучении нейро-эндокринных взаимоотношений), были проведены исследования и в этом плане [15]. Они проводились на экспериментальной модели спинного мозга при повышенной рефлекторной возбудимости его, что хорошо выражено при поперечной перерезке, в особенности на уровне T₅.

После этой операции у животных, наряду с повышением рефлекторной возбудимости, в особенности дистального участка спинного мозга, и интенсивной функциональной активностью как нейронов, так и мышечных волокон, истощается и источник запаса энергии в форме АТФ. Однако истощение наступает не сразу, а в конце третьей, в особенности четвертой, недели и не достигает нормы даже на 75-ый день после операции.

Это свидетельствует также о нарушении синтеза АТФ, что говорит о необходимости ее введения в таких случаях.

Было также установлено повышение активности АТФ-азы (в сравнении с нормой), которая остается высокой и в поздние сроки (спустя 10—13 недель). Выяснилось, что активность этого фермента в дистальном отрезке спинного мозга более повышена, чем в проксимальном.

Полученные результаты, по-видимому, связаны с тем, что при повышении рефлекторной возбудимости, хорошо выраженной вначале (в пределах двух недель), особенно ниже перерезки, а также и при интенсивной функциональной активности нейронов, наблюдается большее повышение активности АТФ-азы в этом отрезке спинного мозга. В последующем этапе (спустя две недели), вероятно, большую роль начинают играть дегенеративные процессы. Сравнительно с проксимальным участком большее повышение активности АТФ-азы в дистальном отрезке спинного мозга позволяет допустить, что там более выражены также и дегенеративно-деструктивные процессы.

Эти данные обязывают обратить серьезное внимание нейрохирургов и невропатологов на систему АТФ—АТФ-азы поврежденного спинного мозга при назначении лечения спинальным больным.

Кроме изложенных данных, особый научно-практический интерес представляют результаты наших исследований по изучению состояния восстановительных процессов поврежденного спинного мозга при воздействии ферментных препаратов. Поиски средств и способов воздействий, стимулирующих и благоприятствующих восстановительным процессам при повреждениях спинного мозга, имеют большое практическое значение.

Разработка их возможна лишь при вскрытии интимных механизмов восстановительных процессов поврежденного спинного мозга; при этом, как известно, исключительно важен эволюционный подход, который и явился основой наших многолетних исследований [16].

Учитывая особенности морфо-физиологических, биохимических, гистохимических процессов поврежденного спинного мозга и ферментных систем, мы решили найти способы воздействия такими веществами, которые благоприятствуют и стимулируют рост нервных волокон с тем, чтобы добиться стойкого восстановления проводимости спинного мозга. В связи с этим, исходя из жизненно важной роли (стимуляторы и регуляторы обмена веществ) и исключительной специфичности действия ферментов были использованы ферменты гиалуронидазного (лидаза, гиалуронидаза), протеолитического (трипсин, эластаза) действий, как в отдельности, так и в разных сочетаниях и способах воздействий.

Проведенные клинические, электрофизиологические и морфологические исследования позволили получить данные, указывающие, что лучшие результаты в отношении структурно-функциональной картины поврежденного спинного мозга достигаются при комбинированном введении гиалуронидазы, затем трипсина; трипсина, потом эластазы. Меньшее влияние оказывает изолированное введение ферментных препаратов [4, 10, 11, 12, 17, 30].

Таким образом, электрофизиологические, морфологические исследования, взаимно подкрепляемые, свидетельствуют о том, что под влиянием ферментотерапии создаются стойкие благоприятные условия для восстановления структурных элементов поврежденного спинного мозга, обеспечивающих функции последнего. Исходя из этого, следует обратить внимание клиницистов на целесообразность применения лидазы и кристаллических ферментов при травматических поражениях спинного мозга с повреждением или перерывом проводящих путей—эластазы, гиалуронидазы, трипсина, особенно их сочетаний.

Следует отметить, что полученные результаты были подтверждены как отечественными [1], так и зарубежными экспериментаторами [31], а также нашли успешное применение в нейрохирургической [8, 9, 22, 23, 25, 28] и стоматологической [19, 20] практике.

Институт физиологии
им. акад. Л. А. Орбели
АН АрмССР

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеева Л. И. Реактивные изменения и регенерация тканей спинного мозга. Автореферат канд. дисс., Л., 1969.
2. Асратян Э. А. Физиология центральной нервной системы. М., 1953.
3. Гельгорн Э. Регуляторные функции автономной нервной системы. Их значение для физиологии, психологии и нейропсихиатрии. М., 280, 1948.
4. Епремян Г. А., Матинян Л. А. VII Всесоюзный съезд анатомов, гистологов, эмбриологов. Тбилиси, 334, 1966.
5. Епремян Г. А., Матинян Л. А. Мат-лы Первого съезда физиологов Армении. Ереван, 53, 1970.
6. Карамян А. И. Физиологический журнал СССР, 48, 7, 785, 1962.
7. Клявина М. П., Образцова Г. А. Журнал высшей нервной деятельности, 13, 4, 727, 1963.
8. Коган О. Г. Восстановительная терапия поражений спинного мозга в условиях спинального реабилитационного центра. Автореферат докт. дисс., Караганда, 43, 1967.
9. Лубенский Е. Г. Сб. Пирогенал. М., 244, 1965.
10. Матинян Л. А. Сб. Травма позвоночника и спинного мозга. Л., 148, 1965.
11. Матинян Л. А. Мат-лы XV научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов Юга РСФСР. Махачкала, 195, 1965.
12. Матинян Л. А. Сб. Условия регенерации органов и тканей у животных. М., 177, 1966.
13. Матинян Л. А., Аллавердян А. Г., Алексанян Э. П. II Всесоюзная конференция по вопросам физиологии вегетативной нервной системы. Тезисы докладов, 123, 1966.
14. Матинян Л. А., Аветисян А. А. Журнал экспериментальной и клинической медицины, 7, 43, 1967.
15. Матинян Л. А., Адимян Л. Х. Сб. Восстановление функций при поражениях центральной и периферической нервной системы. 98, Л., 1967.
16. Матинян Л. А. Сравнительно-физиологические и онтогенетические особенности компенсаторных приспособлений при органических повреждениях спинного мозга. Докт. дисс., Ереван, 1970.
17. Матинян Л. А. Сб. Механизмы регенерации и клеточного деления. М., 105, 1971.
18. Матинян Л. А., Андреасян А. С. III Всесоюзная конференция по физиологии вегетативной нервной системы. Ереван, 138, 1971.
19. Мнацкян Э. А., Горовиц Г. В. Журнал экспериментальной и клинической медицины, X, 1, 94, 1970.
20. Мнацаканян Э. А. Мат-лы юбилейной сессии, посвященной 50-летию установления Советской власти в Армении. Ереван, 45, 1971.
21. Орбели Л. А. Избранные труды. М.—Л., 2, 1962.
22. Оганесян С. С., Матинян Л. А. X съезд Всесоюзного физиологического общества им. Павлова. Тезисы научных сообщений. М.—Л., 2, 2, 66, 1964.
23. Оганесян С. С., Матинян Л. А., Меликсетян С. А., Мартиросян С. О., Мирзоян Э. Г. Сб. Первый Всесоюзный съезд нейрохирургов. М., 4, 179, 1971.
24. Поленов А. Л. Симпатэктомия. Влияние ее на экспериментальную эпилепсию животных. Дисс. СПб, 1901.
25. Рассказов Е. В. Сб. Восстановление функций при поражениях центральной и периферической нервной системы. Л., 129, 1967.
26. Степанян-Тараканова А. М. Травматическая болезнь спинного мозга. М., 189, 1959.
27. Таюшев К. Г. Сб. Травма позвоночника и спинного мозга. Л., 158, 1965.
28. Угрюмов В. М., Лубенский Е. Г., Народовольцева С. Е. Сб. Восстановление функций при поражениях центральной и периферической нервной системы. Л., 104, 1967.
29. Guth L. a. Windle W. Experimental Neurology. Suppl. 5, 1, 1970.
30. Matinian L. A. Primum Symposium Internationale and Rehabilitationem in Neurologia, Prague, 31, 1966.
31. Marcovici N., Stoica I., Petrescu A., Marcovici G. Revue Roumaine de Neurologie, 1, 1, 37, 1964.