

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Л. А. МАТИНЯН, А. С. АНДРЕАСЯН

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ  
НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ\*

До последнего времени считалось, что в процессе эволюции млекопитающие животные безвозвратно утратили ценную способность регенерации нервных волокон в месте повреждения спинного мозга. Однако в настоящее время ведутся поиски средств, стимулирующих рост нервных волокон спинного мозга после его перерезки, и разрабатываются способы, которые могли бы усилить замещающие возможности функционирующих элементов центральной нервной системы.

Согласно современным воззрениям, вытекающим из исследований ряда авторов [10, 9, 3, 13, 8, 6, 12], одной из главных причин, препятствующих прорастанию нервных волокон в перерезанный участок спинного мозга, является быстрое образование глиального и грубого коллагенового рубца.

Исследования американских [27, 28, 24, 16, 17, 11, 12, 22, 23, 14, 18, 19, 30], а вслед за ними и советских авторов [4, 2, 5] показывают возможность частичной регенерации нервных волокон и в различной степени выраженное восстановление нарушенных функций при полной перерезке спинного мозга у крыс, кошек, собак и обезьян, получавших пирогенные препараты (пиромен, пирогенал), предотвращающие образование грубого рубца, чем и благоприятствуют росту нервных волокон через слабо-выраженную рубцовую ткань. Однако результат, который был получен на кошках, собаках и обезьянах, оказался временным. У них, спустя 12—18 месяцев, наступала повторная декомпенсация восстановленных функций; при этом наблюдалось сдавливание регенерировавшей паренхимы спинного мозга фиброзной рубцовой соединительной тканью и дегенерация регенерировавших ранее волокон [29, 17, 30, 5]. В отношении же отдаленных последствий наблюдений у восстановленных спинальных крыс указаний в литературе мы не нашли.

Не всегда исследователи от пиромена получали положительный результат [15, 7]. Кроме этого, даже при положительном результате, по-

\* Доложено 26.X 1960 г. на объединенной сессии АН СССР, Армянской, Грузинской и Азербайджанской ССР, посвященной 40-летию установления Советской власти в Армении.

лученном от применения пиромена, лишь у очень небольшого числа животных наблюдался хороший эффект. Так, например, в опытах Л. У. Фримена на крысах в среднем регенерация происходила примерно у 15% оперированных животных. В наиболее же успешных опытах Д. Ю. Скотта [24] проведение возбуждения восстанавливалось примерно у 40% кошек. В других работах [5, 4, 2] не указывается количество животных как с полным, так и с частичным восстановлением функций, или давших отрицательный результат.

Учитывая все вышеизложенное, а также важность и актуальность рассматриваемого вопроса как для теоретической, так и практической медицины, нами изучалось влияние отечественного препарата—пирогенала (приготовленного в Институте микробиологии им. Гамалея АМН СССР под руководством чл.-корр. АМН СССР, проф. Х. Х. Планельеса) на восстановление нарушенных функций центральной нервной системы крыс после боковой половинной, а также после полной поперечной перерезки спинного мозга.

Кроме применения пиромена, пирогенала, согласно данным К. К. Гюрбса и Л. У. Фримена [26], очищенный фермент—трипсин—тормозит образование глиального рубцового барьера и способствует прогрессивному восстановлению функций у собак, имевших гемисекцию спинного мозга. Учитывая, что фермент гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту, а последняя содержится в основном в веществе соединительной ткани [25, 20, 21], мы применили этот фермент для изменения процесса формирования рубца после перерезки спинного мозга и создания благоприятных условий растущим нервным волокнам спинного мозга у крыс. Процесс регенерации нервных волокон, как доказала Л. А. Яковлева [6], у спинальных крыс бывает наиболее выраженным к концу второй недели. При этом учитывая, как показала Л. А. Яковлева, что разрастание рубцовой ткани происходит в течение первых двух недель после полной перерезки спинного мозга крыс, нами, с целью изменения процесса формирования рубца, ежедневно в течение 15 дней в область операции подкожно вводилось 32 ед. лидазы—ферментативного препарата гиалуронидазного действия, полученного М. З. Алферьевой [1] и выпускаемого ленинградским мясокомбинатом им. С. М. Кирова.

Исследования были проведены нами в течение 1959—1960 гг. на 127 крысах, из коих 64-м была произведена боковая левосторонняя гемисекция спинного мозга на уровне I грудного позвонка, а 63—полная перерезка спинного мозга на уровне V грудного позвонка. У животных в норме и после оперативного вмешательства изучались: порог рефлекторной возбудимости задних конечностей к электрическому току (тетаническому и гальваническому), их температура, а также их реакции на термические и механические (щипок) раздражители, проводились клинические наблюдения, фотографирование, киносъемка. В отдельных случаях записывались мышечные потенциалы конечностей у спинальных крыс. Из 64 половозрелых крыс, подвергнутых гемисекции спинного мозга, 17 были контрольными, ничего не получавшими; остальные подопытные (из

них 11 крыс погибло во время операции или вскоре после нее). Лидаза в этих исследованиях (12 крыс) давалась через день по 32 единицы подкожно в область операции, а пирогенал (24 крысы) ежедневно подкожно из расчета 2,5  $\gamma$  на 1 кг живого веса до полного восстановления нарушенных функций. Из 63 крыс, подвергнутых полной перерезке спинного мозга, было 22 контрольных, не получавших препаратов. Из подопытного 41 животного 23 получали лидазу в тех же дозах, но ежедневно в течение 15 дней. 18 спинальным крысам вводился пирогенал из расчета 10  $\gamma$  на 1 кг живого веса сначала ежедневно, спустя 1 месяц—через день, через 2 месяца—3 раза в неделю, затем делали перерыв. И так до полного восстановления нарушенных функций. За крысами велся тщательный уход. Животные всегда имели пищу с поливитаминами и воду. Загрязненных животных обмывали. В клетках обычно ежедневно меняли опилки. Кроме этого, спинальным крысам 3 раза в день искусственно опорожняли мочевой пузырь до тех пор, пока не восстанавливалось нормальное мочеиспускание. Параллельно всем крысам, особенно спинальным, вводился пенициллин по 25 000 ед. 2 раза в день по мере необходимости до полного восстановления мочеиспускания (во избежание инфекции мочевыводящих путей и почек, чему очень подвержены спинальные крысы).

Проведенные исследования показали, что у крыс после левосторонней гемисекции спинного мозга нарушается локомоция задних конечностей, особенно левой, повышается рефлекторная возбудимость задней левой конечности к раздражению как гальваническим, так и тетаническим токами и на термическое раздражение, в то время как возбудимость задней правой лапки падает. Наблюдаются нарушения и со стороны температуры конечностей. Указанные нарушения у контрольных крыс проходили в течение 20—25 дней. У крыс, получавших пирогенал, наблюдалось снижение разницы в пороге рефлекторной возбудимости между задними конечностями «пораженной» и нормальной стороны. Полное восстановление нарушенных локомоторных и чувствительных функций, а также и температуры задних конечностей наступало у крыс, получавших пирогенал в течение 17—20 дней, а у получавших лидазу—в течение 8—12 дней. В подтверждение сказанному на рис. 1 а, б, в представлена динамика восстановления нарушенной локомоции у крысы № 9 с гемисекцией спинного мозга и получившей пирогенал. Таким образом, от лидазы был получен лучший результат, чем от пирогенала; в то же время сравнительно с контрольными животными у подопытных наступало быстрое восстановление нарушенных функций.

Исследования, проведенные в 7 сериях опытов на крысах, подвергнутых полной перерезке спинного мозга, показали, что у них наступали сильные моторные и чувствительные нарушения со стороны задних конечностей, а также выраженные вегетативные расстройства (мочеиспускание, акт дефекации, изменения температуры). У таких животных наступала параплегия задних конечностей. Они при передвижении пользовались лишь передними конечностями, волоча обездвиженные задние лапки. Как на механическое (щипок), так и на электрические (галь-

ванический или тетанический ток) или термические раздражители животные реагировали флексорно-экстензорными движениями задних лапок, причем возбудимость их менялась. При этом не бывало никакой реакции со стороны передних конечностей или писка, который так был присущ нормальным животным. Прекращался полностью акт дефекации, мочеиспускания, наблюдалось нарушение температуры задних конечностей. Еще наши предварительные опыты (I серия) показали, что



а



б



в

Рис. 1. Динамика восстановления нарушенной локомоции у крысы № 9 с гемисекцией (13·10 59 г.) спинного мозга, получавшей пирогенал— а) спустя 3 дня, б) спустя 12 дней, в) спустя 17 дней

искусственное опорожнение мочевого пузыря у самцов происходило с большим трудом, по-видимому, вследствие возникающего спазма сфинктера мочеиспускательного канала, и у них наступала быстрая смерть (на 3—11-й день) от восходящей инфекции мочевыделительных путей. Поэтому наши исследования, как правило, проводились на самках. Возникшие после операции нарушения мочеиспускания и дефекации проходили у контрольных крыс в течение 17—37 дней, в то время как двигательные и чувствительные расстройства оставались у всех крыс и по прошествии 6—8 месяцев.

Иная картина наблюдалась у животных, получавших препараты. Нарушение мочеиспускания проходило намного быстрее, а именно в течение 6—15 дней при даче пирогенала и 7—16 дней (лишь в двух случаях на 28-й день у крысы № 5 и 22, где получен был отрицательный результат от лидазы) при введении лидазы.

Нами было замечено, что у тех животных, у которых изменение рефлексов задних конечностей шло в определенных направлениях обыч-

но рано восстанавливалась способность к нормальному опорожнению мочевого пузыря и кишечника, а вслед за этим чувствительности и произвольных движений задних конечностей. Эти животные выглядели гораздо лучше и прибавляли в весе быстрее, чем те, у которых рефлекс были преимущественно оборонительными, а функции тазовых органов восстанавливались позже. Они дольше проживали, и у них чаще происходило восстановление функций.

Из 41 подопытной спинальной крысы, получавшей препараты, у 13 животных, что составляет 31,3%, не удалось получить восстановления нарушенных двигательных и чувствительных функций, несмотря на наблюдения до 7—8 месяцев. У 16 животных, что составляет 39,1%, наблюдалось неполное восстановление нарушенных функций. Сравнительно с контрольными животными у них быстро (в течение 12—16 дней) восстанавливались функции тазовых органов. В среднем за 27 дней восстанавливалась чувствительность задних конечностей при даче лидазы и за 33 дня при введении пирогенала. На их механические, термические или электрические раздражения крысы реагировали писком и движениями не только задних лапок, но и передних, стараясь укусить экспериментатора. При локомоции крысы двигали передними лапками, задними же, хотя и двигали, но не всегда координированно с передними. Постепенно в течение 42 дней при введении лидазы и в течение 55 дней при даче пирогенала появлялась координация движений, животные делали попытки опереться на задние лапки, но быстро падали. Дальнейшего улучшения не замечалось, хотя они находились под наблюдением до 6—7 месяцев. Имелись и такие животные, у которых чувствительность полностью восстанавливалась, а координаций в движениях задних лапок не было, и наоборот.

Наконец, полное восстановление нарушенных функций было получено у 12 крыс (29,6%). Таких животных трудно было отличить от интактных. У них восстановление функций при даче лидазы в среднем происходило в течение 70 дней, колеблясь от 47 до 107 дней, а при введении пирогенала—80—115 дней.

На рис. 2 показана спинальная крыса № 19, оперированная 26.V 1960 года и получавшая лидазу, у которой наблюдалась пассивность движений задних лапок. Полное восстановление у этого животного было на 54-й день, а снимок сделан на 71-й день после операции. На рис. 3 контрольная крыса № 20, оперированная тогда же и сфотографированная также на 71-й день после операции. Из снимков видно наличие параплегии задних конечностей у контрольной и отсутствие таковой у подопытной. На рис. 4 показана опытная спинальная крыса № 8, оперированная 20.V 1960 г. и получавшая пирогенал. Полное восстановление у этого животного было на 80-й день, а снимок сделан на 135-й день после операции. Из снимков видно наличие параплегии задних лапок у контрольного животного (рис. 5) и отсутствие таковой у подопытного животного. Повторной декомпенсации не бывало при длительности наблюдения до 6—8 месяцев. Лишь в двух случаях (крысы 17 и 8 по-

лучившие лидазу) вследствие тяжелой инфекции (паратиф) наблюдалась декомпенсация, которую так и не удалось устранить.

Сравнительная оценка результатов, полученных у спинальных крыс при введении им препаратов, показала, что из 18 крыс, получавших пирогенал, у 6 (33,3%) не было восстановления, у 7 (39%) имелось неполное восстановление, наконец, у 5 животных было получено полное вос-



Рис. 2. Крыса № 19, получавшая лидазу, на 71-й день после полной перерезки спинного мозга (26.5 60 г.).



Рис. 3. Контрольная крыса № 20 на 71-й день после полной перерезки спинного мозга (26.5 60 г.).

становление нарушенных функций (27,7%); последнее почти в два раза превышает тот процент (15%), который был получен американским ученым Фрименом в аналогичных опытах на крысах, с применением пиромеина.

Опыты с применением лидазы на 23 спинальных крысах показали, что восстановление отсутствовало у 7 животных (30,4%), неполное вос-



Рис. 4. Крыса № 8, получавшая пирогенал, спустя 135 дней после полной перерезки спинного мозга (20.5 60 г.).

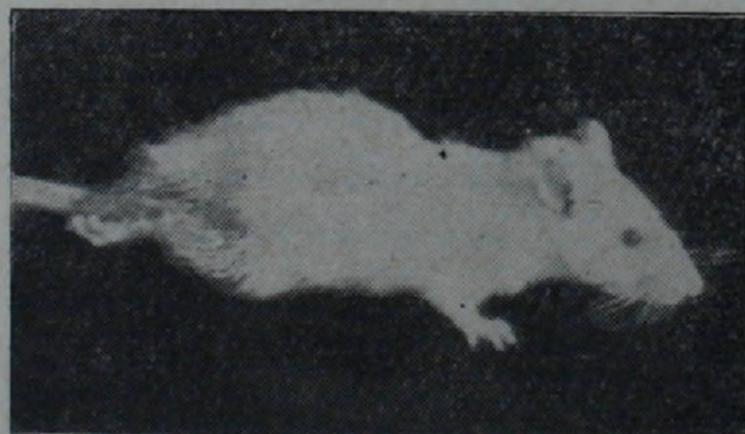


Рис. 5. Контрольная крыса № 1 спустя 135 дней после полной перерезки спинного мозга.

становление было у 9 животных (39,2%) и полное восстановление нарушенных функций наблюдалось у 7 животных (30,4%). Итак, от лидазы сравнительно с пирогеналом получился несколько лучший результат. Эти данные позволяют считать, что при полной перерезке спинного мозга применение ферментативного препарата лидазы дает более положительный результат, чем признанный пирогенный препарат.

Таким образом, проведенные исследования говорят против существующего мнения о невозможности восстановления функций после полной перерезки спинного мозга.

Полученный нами фактический материал показывает, что при введении пирогенала и лидазы можно получить восстановление нарушенных функций у спинальных животных. Одновременно наши данные говорят о перспективности и необходимости дальнейшего углубленного изучения этого весьма сложного и интересного вопроса теоретической и практической медицины.

### В ы в о д ы

1. После гемисекции спинного мозга нарушения опорно-локомоторных и чувствительных функций, а также температуры задних конечностей у контрольных крыс проходили в течение 20—25 дней, у получавших пирогенал 17—20 дней, а у животных, которым вводили лидазу—в течение 8—12 дней.

2. У всех контрольных крыс возникшие после полной перерезки спинного мозга двигательные и чувствительные нарушения задних конечностей в течение 6—8 месяцев не проходили. Нарушения же функций тазовых органов (акт мочеиспускания и дефекации) исчезали в течение 17—36 дней.

3. У спинальных крыс, получивших пирогенал, в 27,7% случаев было полное, в 39% —частичное восстановление нарушенных двигательных и чувствительных функций задних конечностей и в 33,3% случаев не наблюдалось прохождение указанных нарушений, однако у последних в течение 7—16 дней нарушения функций тазовых органов (мочеиспускание, дефекация) восстанавливались.

4. У спинальных крыс, получавших лидазу, в 30,4% случаев было полное, в 39,2% —частичное восстановление нарушенных двигательных и чувствительных функций задних конечностей и в 30,4% случаев продолжали оставаться эти нарушения, лишь в течение 6—15 дней проходили расстройства функций тазовых органов (акт мочеиспускания и дефекации).

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

Поступило 23.I 1961 г.

Լ. Ա. ՄԱՏԻՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՆԴՐԵԱՍՅԱՆ

ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ՆԵՐՎԱՅԻՆ ՍԻՍՏԵՄԻ ԽԱՆԳԱՐՎԱԾ ՖՈՒՆԿՑԻՆԵՐԻ  
ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՄԱՆ ՎՐԱ ՈՐՈՇ ՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ  
ՀԱՐՅԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

1959—1960 թթ. ընթացքում հեղինակները 127 առնետների մոտ ուսումնասիրել են հայրենական պրեպարատներ՝ պիրոգենալի և լիդազայի ազդեցութիւնը ողնուղեղի կողմնային կիսահատման (64 առնետներ) ինչպես նաև լրիվ ընդլայնակի հատման (63 առնետներ) հետևանքով առաջացած խանգարված

ֆունկցիաների վերականգնման վրա: Կատարած հետազոտությունները թույլ են տալիս անելու հետևյալ եզրակացությունները:

1. Ողնուղեղի կիսահատումից հետո խանգարված լոկոմոտոր և զգայական ֆունկցիաները, ինչպես նաև հետին վերջավորությունների մաշկի ջերմաստիճանը կոնտրոլ առնետների մոտ վերականգնվեցին 20—25 օրվա ընթացքում, պիրոգենալ ստացածների մոտ 17—20 օրվա ընթացքում, իսկ լիդազա ստացած կենդանիների մոտ 8—12 օրվա ընթացքում:

2. 6—8 ամսվա դիտարկումների ընթացքում ողնուղեղի լրիվ հատումից հետո կոնտրոլ առնետներից ոչ մեկի մոտ չվերացան վիրահատումից հետո առաջացած հետին վերջավորությունների շարժիչ և զգայական խանգարումները. 17—36 օրվա ընթացքում վերացան միայն կոնքային օրգանների ֆունկցիաների խանգարումները (միզարտազատության և դեֆեկացիայի ակտը):

3. Ողնուղեղային (ողնուղեղը լրիվ հատած) առնետների մոտ, որոնք ստացել էին պիրոգենալ, խանգարված ֆունկցիաների լրիվ վերականգնում տեղի ունեցավ 27,7% -ի մոտ, մասնակի վերականգնում — 39% -ի մոտ, իսկ 33,3% -ի մոտ չնկատվեց նշված խանգարումների (շարժիչ և զգայական) վերականգնում, բացի կոնքային օրգանների ֆունկցիաների վերականգնումից (միզարտազատություն և դեֆեկացիա):

4. Ողնուղեղային առնետների մոտ, որոնք ստացել էին լիտազա, վերը նշված խանգարումների լրիվ վերականգնում ստացվել է 30,4% -ի մոտ, մասնակի վերականգնում 39,2% -ի մոտ, իսկ 30,4% -ի մոտ վերականգնվեց միայն կոնքային օրգանների խանգարված ֆունկցիաները (6—15 օր):

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алферьева М. З. Биохимические основы получения препарата „лидазы“ и его физиологическое действие. Всесоюзное совещание по физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных. Тезисы докладов, Изд. АН СССР, 1959, стр. 358.
2. Бразовская Ф. А., Иорданская Е. Н., Несмеянова Т. Н. Опыт стимуляции регенеративного процесса в перерезанном спинном мозге собаки. IX съезд Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов. Тезисы докладов. Москва—Минск, 1959, т. 1, стр. 98—99.
3. Городинская Р. С., Минут-Сорохтина О. П. Регенерация спинного мозга. Труды Хабаровского мединститута. Огиз—Дальгиз, 1948. Сб. IX.
4. Несмеянова Т. Н., Бразовская Ф. А., Иорданская Е. Н. К вопросу о регенерации проводящих путей перерезанного мозга. Конференция по проблеме компенсаторных приспособлений. Тезисы докладов. М., 1958, стр. 71.
5. Несмеянова Т. Н., Бразовская Ф. А., Иорданская Е. Н. Случай частичной регенерации нервных проводников в перерезанном спинном мозге собаки. Физиол. журн. СССР, 1960, X—VI, 2, стр. 202—209.
6. Яковлева Л. А. Процессы регенерации и репарации в спинном мозге при травме. Автореферат канд. дисс. Л., 1952.
7. Arteta J. L. Research on the regeneration of the spinal cord in the cat submitted to the action of pyrogenous substances (5 or 3895) of bacterial origin. J. Compar. Neurol., 1956, Vol. 105. № 2, p. 171—184.
8. Barnard J. W. and W. Carpenter. Lack of regeneration in the spinal cord of the rat. J. Neurophysiology, 1950, Vol. 13, № 3, p. 223—228.

9. *Brown J. O. and G. P. McCouch.* Abortive regeneration of the transected spinal cord. *J. Compar. Neurology*, 1947, V. 87, № 2, p. 131—137.
10. *Cajal S., Ramon Y.* Degeneration and regeneration of the nervous system. London, Oxford University Press, 1928, 2 vols.
11. *Clemente C. D. and W. F. Windle.* Regeneration of severed nerve fibers in the spinal cord of the adult cat. *J. Comp. Neurol.*, 1954, 101, 691—731.
12. *Clemente C. D.* Structural regeneration in the mammalian central nervous system and the role of neuroglia and connective tissue. *W. F. Windle (31)*, 1955, p. 147—161.
13. *Davidoff L. M. and Ransohoff.* Absence of spinal cord regeneration in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1948. Vol, XI, № 1, p. 9—11.
14. *Freeman L. W.* Functional recovery in spinal rats. *W. F. Windle (31)*, 1955, p. 195—207.
15. *Lance J. W.* Behaviour of pyramidal axons following section. *Brain*, 1954, Vol. 77, part 11, p. 314—324.
16. *Littrell J. L., D. Bunnell, W. F. Agnew, J. O. Smart and W. F. Windle.* Effects of a bacterial pyrogen on hind-limb function in spinal cats. *Anat. Rec.*, 1953. 115: 430.
17. *Littrell J. L.* Apparent functional restitution in piromen treated spinal cats. *W. F. Windle (31)*. 1955, p. 219—228.
18. *McMasters R. and D. Duncan.* Цит. по *W. F. Windle (30)*, 1956, p. 434.
19. *McCullouch A. W.* Studies on peripheral nerve regeneration. *J. Comp. Neurol.*, 1959, Vol. 113, № 3, p. 471—490.
20. *Meyer K.* The muco-polysaccharides of the interfibrillar substance of the mesenchyme. *Ann. N. York Acad. Sc.*, 1950, 52: 961—963.
21. *Ragan C.* The physiology of connective tissue. *Ann. Rev. Physiol.*, 1952. V. 14, p. 51—72.
22. *Scott D. Jr. and C. D. Clemente.* Conduction of nerve impulses in regenerated fibers of the spinal cord of the cat. *Am. J. Physiol.*, 1951, 167: 825.
23. *Scott D. J. and C. D. Clemente.* Regeneration of spinal cord fibers in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 1955, V. 102, № 3, p. 633—670.
24. *Scott D. J.* Conduction over regenerated central nervous system neurons, *W. F. Windle (31)*, 1955, p. 181—194.
25. *Stuart E. C.* Tissue reactions and possible mechanisms of piromen and desoxycorticosterone acetate in central nervous system regeneration. *W. F. Windle (31)*, 1955, p. 162.
26. *Turbes C. C. and L. W. Freeman.* Apparent spinal cord regeneration following intramuscular trypsin. *Anatom. Record*. 1953, V. 117, № 2, p. 288.
27. *Windle W. F. and W. W. Chambers.* Regeneration in the spinal cord of the cat and dog. *J. Compar. Neurology*, 1950, Vol. 93, № 2, p. 241—257.
28. *Windle W. F. and W. W. Chambers.* Regeneration in the spinal cord of the cat and dog. *Arch. Neur. Psychiat., Chi.*, 1951, V. 65, p. 261—262.
29. *Windle W. F., J. L. Littrell, J. O. Smart and W. Agnew.* Central nervous regeneration in animals in relation to observations in a human subject. *Anat. Rec.*, 1954, 118: 369—370.
30. *Windle W. F.* Regeneration of axons in the Vertebrate Central Nervous System. *Physiological Reviewsh*, 1956, Vol. 36, № 4, p. 427—440.
31. *Windle W. F.* Regeneration in the central nervous system. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois. U. S. A., 1955.