

А. С. АНДРЕАСЯН

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ПИРОГЕНАЛА, ЛИДАЗЫ И СТРИХНИНА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В результате исследований некоторых авторов [7, 13] стало известно, что поврежденные аксоны центральной нервной системы дают коллатерали, которые растут в течение нескольких дней или недель. Однако это не приводит к восстановлению связи между краями поврежденных участков. Регенерация никогда не бывает функциональной, и поэтому она названа «абортивной».

Чтобы достичь функциональной регенерации центральной нервной системы при ее повреждениях, необходимо, с одной стороны, подавить рост грубого коллагенового глиального рубца, который образуется на месте повреждения, а с другой, стимулировать рост вышеупомянутых коллатералей.

Исследования за последние 10—12 лет [8, 9, 11, 12, 14, 15, 16] показали, что можно получить восстановление нарушенных функций после полной перерезки спинного мозга у млекопитающих животных при применении ряда препаратов. Исходя из литературных [2, 4, 5] и наших данных [3], можно сказать, что пирогенный препарат бактериального происхождения также способствует восстановлению опорно-локомоторных функций при полной перерезке спинного мозга. Кроме того, наши исследования [3] показали, что ферментный препарат гиалуронидазного действия—лидаза способствует частичному или полному восстановлению нарушенных опорно-локомоторных и чувствительных функций. Продолжая эксперименты в этом направлении, мы для лечения спинальных животных приступили к комбинированному и последовательному применению этих двух препаратов.

С другой стороны, экспериментальные исследования последних лет показали, что стрихнин действует преимущественно в области вставочных нейронов, играющих роль тормозящих клеток (образующиеся в этих клетках химические вещества оказывают тормозящее влияние на передачу возбуждения в синапсах центральной нервной системы). Подобно препятствующему действию химического медиатора кураре в области нервно-мышечных синапсов стрихнин препятствует действию тормозящего фактора в области центральных синапсов и, таким образом, вызывает возбуждение, благодаря чему облегчается проведение возбуждения в межнейронных синапсах. Учитывая возбуждающее действие стрихнина,

мы комбинированно с пирогеналом спинальным крысам вводили и стрихнин.

В настоящей работе приводятся данные, полученные в результате отдельного одновременного и последовательного применения пирогенала с лидазой и стрихнином у спинальных крыс.

Опыты ставились на 234 крысах-самках 6—7-недельного возраста. Полная перерезка спинного мозга производилась под эфирным наркозом или с введением промедола и нембутала. Отщипывая остистые отростки, отводя позвонки и специальным крючком поднимая с каудальной стороны дужки 5-го позвонка, вскрывали оболочки, и глазным скальпелем поперечно перерезали спинной мозг. Проверив полноту перерезки, приостанавливали кровотечение и удаляли крючок из-под 5-го позвонка. Рана послойно зашивалась.

Опыты проводились в пяти сериях. В I серии опытов (44 подопытных и 36 контрольных крыс) животным вводили только пирогенал в течение 90 дней. Во II серии (28 подопытных и 14 контрольных крыс) в течение 15 дней комбинированно вводили лидазу и пирогенал, а в течение последующих трех месяцев вводили только пирогенал. В III серии (46 подопытных и 12 контрольных крыс) последовательно вводили лидазу или гиалуронидазу, затем пирогенал (в течение первых 15 дней ежедневно вводили лидазу, затем пирогенал в течение трех месяцев). В IV серии (22 подопытных и 9 контрольных крыс) комбинированно вводили пирогенал и стрихнин в течение одного месяца, а затем продолжали введение только пирогенала в течение трех месяцев. В V серии опытов (23 подопытные крысы) последовательно вводили пирогенал и стрихнин (в течение трех месяцев вводили пирогенал, затем стрихнин в течение одного месяца).

Препараты вводились в следующих дозах: пирогенал 10 γ на 1 кг живого веса, лидаза—32 ед. на одну крысу, стрихнин—в субтетанических дозах (0,6 мг на 1 кг живого веса). Пирогенал, стрихнин и лидазу вводили подкожно, причем лидазу в область операции.

За оперированными животными велось тщательное наблюдение. Определяли порог рефлекторной возбудимости задних конечностей к электрическому току (тетанический и гальванический), температуру, реакцию на механический раздражитель (щипок), проводили периодическое описание клинической картины. Затем животные забивались, и спинной мозг фиксировался в 10%-ном растворе формалина. Область перерезки спинного мозга изучалась морфологически по методу Бильшовского, Ниссля, Ван-Гизона, гематоксилин-эозином [1].

Полная перерезка спинного мозга у крыс приводит к нарушению опорно-локомоторных, чувствительных и вегетативных функций. Оперированные животные при передвижении не пользуются задними конечностями; чувствительность ниже места перерезки к электрическим, термическим и механическим раздражителям ограничивается спинальным рефлекторным ответом, нарушается акт дефекации и мочеиспускания.

Клиническая картина между контрольными и подопытными животными была одинаковой в течение первых 7—9 дней, затем наблюдается разница между ними, которая заключается в том, что у подопытных крыс на 7—9-й день начинается восстановление нарушенных вегетативных расстройств, тогда как у контрольных животных продолжает оставаться нарушенной в течение 17—25 дней. В I серии опытов из 44 подопытных животных в течение первых 2—3 дней погибло 7 крыс, на 8-й день еще 4 крысы. Из оставшихся 33 крыс у 9 наблюдалось полное, а у 12—частичное восстановление нарушенных опорно-локомоторных и чувствительных функций. У 12 подопытных и 22 контрольных крыс восстановились только нарушенные вегетативные функции с той разницей, что у контрольных они имели место сравнительно поздно.

Во II серии опытов из 28 подопытных крыс в ближайшие дни погибло 5, на 8-й день еще две крысы. Из оставшегося числа у 6 крыс не восстановились нарушенные опорно-локомоторные и чувствительные функции, у 8 наблюдалось частичное и у 7 полное восстановление нарушенных опорно-локомоторных и чувствительных функций.

В III серии опытов из 46 подопытных крыс в первые дни погибло 7, а на 12—15-й день 4 крысы. Из оставшихся 35 крыс у 7 не наблюдалось восстановления нарушенных опорно-локомоторных и чувствительных функций, у 15 наблюдалось неполное восстановление нарушенных функций, у 13—полное восстановление нарушенных опорно-локомоторных и чувствительных функций. Из 7 оставшихся в живых контрольных крыс только у одной наблюдалось частичное восстановление нарушенных функций, а у остальных восстанавливались лишь нарушенные вегетативные функции.

Как видно из табл. 1, 2, кожная температура задних конечностей после операции, повышаясь, достигает своего максимума на 5-й день, затем постепенно в течение 20 дней у подопытных животных она опускается до нормального уровня, у контрольных же остается чуть выше нормального уровня (табл. 2).

Порог рефлекторной возбудимости к гальваническому и тетаническому току задних конечностей после операции повышается, причем он достигает нормы у подопытного животного в течение 20 дней к тетаническому току и в течение 37 дней к гальваническому току, а у контрольного животного он остается незначительно выше нормы (табл. 1, 2). Из этих таблиц видно, что на термическое раздражение в 70°C в течение 10 сек. задние конечности не реагируют, а также то, что у подопытного животного реакция на термическое раздражение становится нормальной в течение 35 дней, тогда как у контрольных животных она остается чуть подавленной.

В IV серии опытов в течение первых дней из 22 подопытных животных погибло 6 крыс, а до полного восстановления акта дефекации и мочеиспускания погибло еще 5 крыс. Из оставшихся 11 крыс у 3 не наблюдалось восстановления нарушенных опорно-локомоторных и чувствитель-

ных функций, у 5 наблюдалось частичное, а у 3—полное восстановление нарушенных функций.

Надо отметить, что к концу первого месяца после операции, т. е. когда уже прекращали введение стрихнина, разница в клинической картине между этими крысами и крысами, получившими только пирогенал, заключалась только в том, что у этих крыс возбудимость задних конечностей к механическому раздражению была повышена.

Таблица 1

Картина изменения кожной температуры, порога рефлекторной возбудимости и времени при термическом раздражении задних конечностей у подошвотной крысы (II серия опытов)

Дни исследований	Температура задних конечностей		Порог рефлекторной возбудимости к гальванич. току в V		Порог рефлекторной возбудимости к тетаническому току в V		Время ответа на термич. раздражение в сек. (70°C)	
	до операции							
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
1-й день	31,6	31,8	40,0	42,0	3,4	1,5	2,5	3
3-й "	31,7	31,6	36,0	38,0	3,0	1,6	3	2,5
5-й "	31,2	31,4	38,0	40,0	3,0	1,7	2	3
6-й "	31,8	31,9	38,0	36,0	3,2	1,5	3	2,5
после операции								
1-й день	32,1	32,0	72,0	78,0	4,2	2,3	больше	больше
3-й "	34,7	34,1	56,0	54,0	4,0	2,1	10	10
5-й "	34,2	33,8	50,0	58,0	3,6	1,9	10	10
9-й "	33,8	33,9	52,0	56,0	3,8	1,8	10	10
15-й "	31,9	31,8	48,0	50,0	4,0	1,7	10	10
26-й "	31,7	31,9	44,0	46,0	3,4	1,8	7,0	5,0
35-й "	31,8	31,8	46,0	40,0	3,4	1,7	6,0	5,0
55-й "	31,2	31,4	32,0	30,0	3,2	3,0	3,5	5,0
83-й "	31,2	31,5	36,0	40,0	3,4	1,6	2	2,5

Для опытов V серии мы оперировали 23 крысы, и в течение трех месяцев им вводили только пирогенал. К концу третьего месяца из оставшихся в живых 15 крыс у 4 наблюдалось полное и у 7 частичное восстановление нарушенных функций, у 4 же опорно-локомоторные и чувствительные функции не восстановились. Стрихнин в течение одного месяца вводили только тем крысам, у которых нарушенные функции восстановились частично или вовсе не восстановились. У таких крыс спустя один месяц наблюдалась повышенная возбудимость задних конечностей, активизировались произвольные движения этих же конечностей у животных с отсутствием восстановления нарушенных функций. У животных же с частичным восстановлением движения задних конечностей становились сравнительно координированными.

Как известно из литературных данных, некоторые пирогенные препараты бактериального происхождения способствуют восстановлению

нарушенных функций при полной перерезке спинного мозга у теплокровных животных. С другой стороны, Артета [6], Ланце [10] и др. установили, что пиромен не обладает этим свойством. Наши предыдущие [1, 3] и настоящие исследования показали, что пирогенный препарат бактериального происхождения—пирогенал способствует восстановлению нарушенных функций при полной перерезке спинного мозга у крыс и что ферментный препарат гиалуронидазного действия—лидаза у спинальных крыс также приводит к полному или к частичному восстановлению нарушенных функций, причем от лидазы получался лучший эффект, чем от пирогенала [3].

Таблица 2

Картина изменений кожной температуры, порога рефлекторной возбудимости и времени при термическом раздражении задних конечностей у контрольной крысы (II серия опытов)

Дни исследований	Температура задних конечностей		Порог рефлекторной возбудимости к гальванич. току в V		Порог рефлекторной возбудимости к тетаническому току в V		Время ответа на термич. раздражение в сек. (70°C)	
	до операции							
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
1-й день	31,4	31,1	38,0	44,0	2,8	1,7	2,5	2,0
3-й "	31,5	31,3	34,0	36,0	2,1	1,4	2,5	3,0
5-й "	31,3	31,6	26,0	38,0	2,8	1,4	3,0	2,0
6-й "	31,3	31,2	32,0	38,0	2,6	1,5	2,5	2,5
после операции								
1-й день	32,1	31,9	64,0	76,0	4,6	2,4	больше 10	больше 10
3-й "	34,2	34,0	60,0	68,0	4,4	2,3	10	10
5-й "	32,8	33,1	54,0	56,0	4,0	2,2	10	10
9-й "	32,5	32,7	44,0	56,0	3,6	2,1	10	10
15-й "	32,3	32,4	50,0	48,0	3,8	2,0	10	10
25-й "	32,1	32,5	52,0	50,0	3,8	1,8	8,6	7,5
35-й "	32,2	32,4	52,0	52,0	4,0	2,2	5,5	6,5
55-й "	32,1	32,2	46,0	50,0	3,6	1,8	4,5	4,0
83-й "	31,9	32,0	48,0	50,0	3,4	1,8	4,0	3,5

Клемент [9] констатировал тот факт, что рубец, образующийся на месте повреждения центральной нервной системы и мешающий врастанию коллатералей через него, состоит из двух компонентов—нейроглиального и мезодермального. Выяснилось, что пиромен разрыхляет больше всего первый компонент указанного рубца. С другой стороны, известно, что фермент лидаза гиалуронидазного действия, расщепляя гиалуроновую кислоту, которая является основным веществом соединительной ткани, разрыхляет второй компонент вышеуказанного рубца. Исходя из этого, мы надеялись при комбинированном и последовательном введении пирогенного препарата бактериального происхождения—пирогенала и ферментного препарата гиалуронидазного действия—лидазы получить лучший результат, чем при отдельном применении пирогенала. Надо от-

метить, что наши ожидания оправдались, причем оказалось, что по сравнению с комбинированным введением последовательное введение этих препаратов дает лучший результат.

Что касается комбинированного и последовательного введений пирогенала и стрихнина, то оказалось, что возбуждающий эффект стрихнина не очень результативен для восстановления нарушенных функций такого тяжелого повреждения, каким является полная перерезка спинного мозга.

Как видим, во II и III сериях опытов у двух контрольных крыс наблюдалось частичное восстановление нарушенных локомоторных функций. Надо отметить, что у этих крыс долгое время акт мочеиспускания не восстанавливался и моча была серого цвета, что является признаком воспаления мочевого пузыря. Возможно, что у этих крыс инфекция мочевого пузыря послужила источником бактериального пирогена, который способствовал частичному восстановлению нарушенных функций.

В заключение надо отметить, что в наших исследованиях восстановление чувствительности не всегда предшествовало восстановлению двигательных функций, как это отмечает американский исследователь Мак-Мастер [12], и более того, у большинства крыс сначала появлялись признаки восстановления опорно-локомоторных функций, затем наблюдалось постепенное восстановление чувствительности. Помимо этого, иногда восстанавливались только моторные функции, а чувствительность задних конечностей животных до конца опыта (7—10 мес.) не восстанавливалась.

Таким образом, все вышеизложенное позволяет сделать следующие выводы.

1. Комбинированное введение пирогенала и лидазы крысам с полной перерезкой спинного мозга дает сравнительно лучший эффект, чем отдельное применение пирогенала.

2. Последовательное введение пирогенала и лидазы крысам с полной перерезкой спинного мозга более эффективно, чем их комбинированное применение.

3. Эффект от комбинированного и последовательного введения пирогенала и стрихнина у крыс с полной перерезкой спинного мозга не особенно отличается от дачи только одного пирогенала.

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

Поступило 3/XI 1964 г.

Ա. Ս. ԱՆԻՐԵԱՍՅԱՆ

ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ՆԵՐՎԱՅԻՆ ՍԻՍՏԵՄԻ ԽԱՆԳԱՐՎԱԾ ՖՈՒՆԿՑԻԱՆԵՐԻ
ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՄԱՆ ՎՐԱ ՊԻՐՈԳԵՆԱԼԻ, ԼԻԴԱԶԱՅԻ ԵՎ ՍՏՐԻԽՆԻՆԻ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

1960—1962 թթ. ընթացքում հեղինակը 234 առնետների մոտ ուսումնասիրել է պիրոգենալի, լիդազայի և ստրիխնինի ազդեցությունը ողնուղեղի լրիվ ընդլայնակի հատման հետևանքով առաջացած խանգարված ֆունկցիաների վերականգնման վրա: Կատարած հետազոտությունները թույլ են տալիս անելու հետևյալ եզրակացությունները:

1. Պիրոգենալի և լիդազայի կոմբինացված ներարկումը ողնուղեղային (ողնուղեղը լրիվ հատած) առնետներին տալիս է համեմատաբար ավելի լավ էֆեկտ, քան պիրոգենալի առանձին օգտագործումը:

2. Պիրոգենալի և լիդազայի հաջորդաբար ներարկումը ողնուղեղային առնետներին տալիս է շարժիչ և զգացող խանգարված ֆունկցիաների վերականգնում փորձնական կենդանիների ավելի մեծ տոկոսի մոտ, քան այդ պրեպարատների միաժամանակյա կոմբինացված ներարկումը:

3. Պիրոգենալի և ստրիխնինի կոմբինացված և հաջորդաբար ներարկումը ողնուղեղային առնետներին առաջացնում է հատումից ներքև ընկած մասի դրդականության բարձրացում այն կենդանիների համեմատ, որոնք ստացել են միայն պիրոգենալ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Андреасян А. С. и Епремян Г. А. Сборник научных трудов Ереванского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии, т. 8. Ереван, 1965, стр. 181.
2. Бразовская Ф. А., Иорданская Е. Н., Несмеянова Т. Н. Тезисы докладов IX съезда Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, т. 1. Минск, 1959, стр. 98.
3. Матинян Л. А. и Андреасян А. С. Экспериментальные исследования и клиническое применение пирогенала. М., 1961, стр. 97.
4. Несмеянова Т. Н., Бразовская Ф. А., Иорданская Е. Н. Тезисы докладов конференции по проблеме компенсаторных приспособлений. М., 1958, стр. 71.
5. Несмеянова Т. Н., Бразовская Ф. А., Иорданская Е. Н. Физиологический журнал СССР, 1960, 6, 2, стр. 202.
6. Arteta J. L., J. Compar. Neurol., 1956, 105, 2, 171.
7. Brown J. O. and McCouch G. P., J. Compar. Neurol., 1947, 87, 2, 131.
8. Clemente C. D. and Windle W. F., J. Compar. Neurol., 1954, 101, 691.
9. Clemente C. D., Windle W. F., (16), 1955, 147.
10. Lance J. W., Brain, 1954, 77, P. 11, 314.
11. Littrell J. L., Bunnell D., Agnew W. F., Smart J. O. and Windle W. F., Anat. Rec., 1953, 115.
12. McMasters R. E., J. Comp. Neurol., 1962, 119, 113.
13. Ramon J., Cajal S. In: Degeneration and Regeneration of the Nervous System, New York, Hafner Publ. Company, 1959.
14. Scott D. J. and Clemente C. D., J. Compar. Neurol., 1955, 102, 3, 633.
15. Windle W. F., Physiol. Rev., 1956, 36, 4, 427.
16. Windle W. F., In: Regeneration in the Central Nervous System, Springfield, Illinois, 1955.