

В.Н.Швалев

(Москва)

### ЧЕТВЕРТЬ ВЕКА ПРЕДСТАВЛЕНИЮ О МЕДИАТОРНОМ ЭТАПЕ ОНТОГЕНЕЗА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИКИ

Сложившееся во второй половине XIX в. в Казани Общество невропатологов и психиатров, возглавляемое проф. В.М.Бехтеревым, и нейрогистологическая школа, основанная проф. К.А.Арнольдом, приобрели мировую известность и заслужили широкое признание среди теоретиков и клиницистов. Развитие пейронной теории получило обоснование еще в конце прошлого столетия в работах В.В.Николаева, А.С.Догеля, Д.А.Тимофеева, которые явились предтечей блестящих обобщений в нейроморфологии, сделанных казанскими учеными А.Н.Миславским, Б.И.Лаврентьевым, Н.Г.Колосовым и др. В этих работах освещались проблемы строения как афферентных, так и эфферентных связей, а также межнейронных отношений (синапсов). Следует особо отметить принципиально важные высказывания В.М.Бехтерева (1896) о механизмах рецепции. Он писал: "...чувствительные нервные окончания возбуждаются не прямо под влиянием внешних воздействий, а при посредстве совершенно специально видоизмененных эпителиев". Положение о том, что видоизмененные эпителии "...служат в известном смысле преобразователями внешнего раздражения", нашло полное подтверждение в работах казанских нейрогистологов, особенно в труде А.П.Маслова [1]. Упрочению пейронной теории способствовали многие публикации в "Неврологическом вестнике" в Казани [2, 3].

Нейроморфологические исследования всегда являлись основой представлений неврологов об этиопатогенезе заболеваний нервной системы. В данном сообщении мы уделим особое внимание сопоставлению результатов выявления в нервных элементах основных медиаторов нервной системы — норадреналина и ацетилхолина. Идентификация их обычно производится при посредстве люминесцентных способов, а также гистохимическими методами.

Представление о медиаторном этапе онтогенеза нервной системы возникло в результате анализа ее пренатального развития. Было показано, что начальные стадии дифференцировки нервных элементов — их миграция в места закладки нервных узлов, образование отростков и их прорастание в ткани различных органов, как правило, могут быть определены классическими способами и при посредстве электронной микроскопии, но нейрогистохимические методы, выявляющие ацетилхолин и норадреналин, позволяют определять их в нервных сплетениях лишь

во время следующего важнейшего этапа дифференцировки, так и названного — "медиаторный". В это время начинаются синтез и перемещение медиаторов по отросткам дифференцирующихся нейробластов, возникает их влияние на ткани-мишени, на мембранах клеточных элементов которых, в свою очередь, экспрессируются соответствующие рецепторы. По времени медиаторный этап совпадает со сроками завершения плацентации и переходом зародыша из эмбрионального в плодный период. Функциональные проявления со стороны внутренних органов отмечаются гетерохронно и выражаются в изменении сердечного ритма, проявлениях перистальтики кишечника и первых экскурсах легких, затем в первоначальных признаках деятельности нефронов и т.д.

Как формировалось это представление? В 1971 г. в "Архиве анатомии, гистологии и эмбриологии", основанном казанским нейрогистологом А.С.Догелем, была опубликована наша статья "Некоторые морфологические основания учения о трофической функции нервной системы", а уже в следующем году там же были сформулированы представления о важнейшем этапе онтогенеза нервной системы — медиаторном [7]. Эти идеи вскоре получили распространение и нашли особую поддержку в работах школы академика Д.М.Голуба.

В течение четверти века названные представления получили широкое подтверждение в неврологии, нейрохирургии, терапевтических дисциплинах, урологии, клинике акушерства и гинекологии, оториноларингологии и др. Наиболее наглядно представление о до-медиаторном и медиаторном этапах дифференцировки нервных связей было подтверждено в трансплантологии. В докторской диссертации Т.И.Шиошвили [9] было показано, что после пересадки почки в эксперименте в течение первых двух недель происходит дегенерация ее внутриорганных сплетений и их резорбция, а со стороны нефронов констатируются определенные дистрофические нарушения. В течение первых двух месяцев орган работает, получая лишь гуморальную регуляцию, а на третьем месяце в почке определяются единичные регенерирующие волокна. Динамика частичного восстановления нервных сплетений почек была прослежена в течение полутора лет. В нашей лаборатории было показано, что при этом формирование внутриорганных нервных сплетений происходит, как и в эмбриогенезе, в два этапа —

домедиаторный и медиаторный. Аналогичный вывод был сделан и при изучении динамики восстановления нервного аппарата пересаженного сердца [8].

В постнатальном онтогенезе нами были изучены последовательные стадии медиаторного этапа онтогенеза нервной системы, и особое внимание уделялось проявлениям нарушения трофических влияний нервных сплетений, выражающимся в развитии висцеральной патологии. Наиболее ярко это проявлялось при исследовании материалов в нейрохирургической клинике. В Ленинградском нейрохирургическом институте им. А.А. Поленова в 1967—1974 гг. были получены обширные сведения по висцеральной патологии гипоталамического происхождения. Рассматривались последствия воздействий на гипоталамус опухолей, первично поражающих этот высший центр вегетативной нервной системы, — астроцитомы и аденомы гипофиза, эпидемии III желудочка мозга и др., — а также слуховой, находившихся на отдалении от гипоталамо-гипофизарной области и воздействующих на вегетативные центры опосредованно, — гидроцефалия с истончением дна III желудочка, дислокация мозга. К этой группе опухолей мозга относились менингиомы бугорка турецкого седла, медуллобластомы и пинеобластомы с их распространением в III желудочек, холестеатома III желудочка мозга и др. В клинической картине наряду с общемозговыми симптомами имели место проявления дисцифальной патологии, ряд нарушений деятельности сердца, у части больных констатированы вторичная симптоматическая центрально-нервная гипертензия и ряд сопутствующих основному заболеванию проявлений висцеральной патологии.

Данные по анализу изменений различных звеньев нервной системы при поражении гипоталамуса приведены в нашей монографии "Висцеральная патология при поражении центральной нервной системы" [5]. В последующих работах продолжалось экспериментальное изучение динамики изменений нервных сплетений ряда органов после стереотаксического воздействия на гипоталамические ядра [8]. После каждого сеанса электростимуляции гипоталамуса наступало резкое истощение норадреналина в симпатических сплетениях. Как показали наблюдения нашего сотрудника К.Г. Таюшева [4], наибольшие изменения нейтронов ретикулярной формации мозга наблюдались через 25 сеансов. Значительные изменения нейронов и глиоцитов были обнаружены нами в эти сроки в симпатических ядрах спинного мозга. В тканях важнейших внутренних органов вслед за опустошением медиаторов в нервных сплетениях и сопутствующими тканевыми нарушениями развивался поражение афферентных нервных окончаний. Можно полагать, что процесс деафферентации сопровождался болевым син-

дромом и приводил к усугублению трофических изменений во внутренних органах.

Каково значение подобных исследований для клинических дисциплин? Педиатрия обогатилась представлениями о динамике формирования нервных связей разных органов благодаря многочисленным работам по возрастной морфологии нервной системы, проведенным за последние два десятилетия в Москве, Санкт-Петербурге, Минске, Саранске, Каунасе, Казани, Калуге. Исследователями показано, что представление о медиаторном этапе онтогенеза приносит несомненную пользу при анализе возрастных изменений центральной нервной системы.

В акушерстве изучение динамики формирования нервных центров и сплетений различных внутренних органов позволяет, в частности, дать объяснение функциональным проявлениям деятельности сердца, легких, органов пищеварения и кроветворения, почек, половых органов. Для перинатологии первостепенное значение имеет изучение последствий интоксикации, гипоксии, травм, вызывающих у плода повреждения нервной системы и влияющих на количество и качество медиаторов в различных отделах мозга, в том числе нейропептидов.

В постнатальном периоде формирование синапсов и терминальных нервных сплетений и окончаний и насыщение их медиаторами активизируется к моменту полового созревания. Происходящая стабилизация медиаторного обмена после достижения 30-летнего возраста сменяется гетерохронно протекающими начальными процессами инволюции нервных центров. Наиболее рано подвергаются изменениям нейроны симпатического отдела вегетативной нервной системы. Это явление следует учитывать клиницистам. В тканях внутренних органов и сосудов возникают очаги десимпатизации, отличающиеся, как было отмечено, высокой чувствительностью к ряду ферментов и медиаторов, особенно катехоламинам, что создает предпосылки к развитию нейродистрофических процессов.

В целом успехи нейроморфологов в изучении возрастных преобразований тканей и органов, а также в анализе патологических изменений их и исследований процессов регенерации, как правило, были сопряжены с работами в области нервной регуляции, и, как показывают результаты этих работ, особое внимание в настоящее время уделяется состоянию нейромедиаторных систем, например вазодимбитам, NO-синтазе, ряду нейропептидов.

Приведем пример значения нейроморфологического исследования для кардиологии. При изучении аорты адренергические сплетения обнаружены в основном в глубоких слоях адвентиции в составе перимускулярного сплетения и по ходу *vasa vasorum*. Количе-

ственный анализ плотности распределения нервных волокон и интенсивности люминесценции адренергических терминалей перимускулярного сплетения глубокого слоя адвентиции позволил выявить особенности их распределения в исследованных зонах дуги аорты и ее брюшной части. В стенках дуги аорты в зонах, наиболее пораженных атеросклерозом (в области отхождения ее ветвей), показатель плотности составляет  $2,80 \pm 0,9\%$ , а в зонах, мало поражаемых атеросклерозом, —  $5,0 \pm 0,4\%$ . Плотность адренергических нервных сплетений в наиболее поражаемых зонах снижена на 56% по сравнению с мало поражаемыми. Показатели интенсивности люминесценции нервных волокон в участках аорты, поражаемых и не поражаемых атеросклерозом, значимо не различаются.

В брюшной части аорты наименьшая плотность адренергических нервных сплетений обнаружена в участке над местом отхождения чревной артерии ( $2,10 \pm 0,20\%$ ), т.е. именно в зоне наиболее интенсивного развития атеросклеротических изменений. В остальных участках показатель плотности значимо выше и составляет в стенке брюшной аорты  $4,2 \pm 0,6\%$  в зоне под устьем чревной артерии —  $3,8 \pm 0,3\%$ . Интенсивность люминесценции катехоламинов в адренергических волокнах перимускулярного сплетения исследованных областей брюшной аорты значимо не различается и равна  $10,2 \pm 0,8$  отн. ед.

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что в зонах брюшной аорты, где атеросклеротические изменения возникают чаще и занимают большую площадь, плотность нервных сплетений оказывается наиболее сниженной. — таковым явился участок над местом отхождения чревной артерии.

Столь выраженная разница в насыщенности адренергическими нервными сплетениями в зонах, поражаемых и не поражаемых атеросклерозом, свидетельствует о неравномерности симпатической иннервации маги-

стральных сосудов человека, определяемой уже в молодом возрасте.

Итак, созданное четверть века назад предположение о медиаторном этапе онтогенеза нервной системы, вытекающее в значительной степени из трудов казанских нейрогистологической и неврологической школ, имеет непосредственное значение для клиники. Развитие в нашей стране вегетологических научно-практических центров — под руководством проф. А.М.Вейна в Москве, проф. М.Ф.Исмагилова в Казани, внедрение в кардиологические клиники, в том числе в клинику акад. Е.И.Чазова, вегетоневрологического обследования пациентов является сегодня, в пору социальных стрессов, особенно актуальной проблемой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Маслов А.П. Микроморфология рецепторной иннервации наружных мужских половых органов человека и некоторых млекопитающих: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—Казань, 1955.—13 с.
2. Мисланский Н.А. //Неврол. вестн.—1898.
3. Михайлов С.Е. //Там же.—1912.—Вып. 19.—С.3.
4. Таушев К.Г. Комплексный морфологический анализ иннервационных приборов сердца при воздействии на гипоталамус в эксперименте и клинике: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—А., 1982.—39 с.
5. Угрюмов В.М. Висцеральная патология при поражениях центральной нервной системы.—А.: Медицина, 1975.—303 с.
6. Швалев В.Н. //Архив анат., гист. и эмбриол.—1971.—Т.61, № 8.—С.8—29.
7. Швалев В.Н., Рейдлер Р.М., Миникова И.В. //Архив анат., гистол. и эмбриол.—1972.—Т.63, № 8.—С.48—66.
8. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца.—М.: Наука, 1992.—367 с.
9. Шлошвили Т.И. Влияние неспецифических факторов (денервации, ишемии) на почечный трансплантат и пути снижения их отрицательного воздействия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—М., 1981.—32 с.

Поступила 23.01.96.