

В настоящее время все более широкое внедрение в практику лечения больных с двигательными нарушениями нервной системы находит предварительное введение лекарственных препаратов в околодвигательную зону, в частности аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ).

Доказано, что в денервированных мышцах при патологическом повышении мышечного тонуса и наличии контрактур резко снижаются запасы АТФ, того энергетического материала, благодаря которому возможно нормальное функционирование нервно-мышечных синапсов, наступает биологическое истощение мышц, наблюдается нарушение процесса реосинтеза АТФ.

Поэтому для вызывания ритмичных оптимальных мышечных сокращений необходимо постоянное пополнение АТФ в мышцах в области наиболее возбудимых участков, представляющих собой скопление синапсов двигательных точек.

Методика введения АТФ проста и состоит из предварительного введения 1 - 2 мл препарата в ягодичную область, а затем вводится 1 - 2 мл препарата в зону двигательной точки на глубину до 1 см. Через 45 - 60 минут проводится электростимуляция этой мышцы.

Продолжительность сеанса динамической электростимуляции от 5 минут до 20 минут. Лечение проводится 1 - 2 раза в день, на курс – 2 - 30 процедур.

Многолетний опыт нашей работы позволяет рекомендовать вышеприведенные методики лечения как зарекомендовавшие себя адекватными, патогенетически обусловленными и значительно повышающими эффект терапии у больных с заболеваниями периферической нервной системы.

Библиографический список

1. *Вегралик В.Г., Вегралик М.В.* Иглорефлексотерапия. - Горький: Волго-Вят. кн. изд-во, 1978. - 293 с.
2. *Иванченко Г.А., Шакуров Р.Ш.* Метод рефлексотерапии в проведении диспансеризации всего населения // Казанский мед. журнал. - 1989. - Т.70. - № 5. - 383 с.
3. *Клепиков Э.Н., Жиронкина Н.П.* АУФОК – терапия больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза // Актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе курортной реабилитации. - Киев: Здоров'я, 1993. - С. 59-61.
4. *Попелянский Я.Ю.* Болезни периферической нервной системы: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1989. - 464 с.
5. *Шмакова И.П., Гордиенко О.С., Горбатюк А.Л.* Комплексная программа противоболевой терапии при заболеваниях периферической нервной системы // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. - 1996. - № 27. - С. 7-12.

СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-НЕЙРОГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ КРАНИО-ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ

Т.А. Михайлик

Кранио-церебральная гипотермия, как метод холодового воздействия на организм человека, получает все более широкое распространение в различных областях медицины. Однако практическое применение гипотермии опережает теорию, что неизбежно приводит к упрощенному представлению о механизмах холодовых воздействий. Поэтому клиническое применение метода требует тщательных экспериментальных и теоретических обоснований состояния организма на всех уровнях организации живого.

Из данных литературы следует, что регуляторное значение в поддержании и восстановлении температурного гомеостаза в условиях внешнего охлаждения принадлежит ядрам заднего отдела гипоталамуса и медиальной преоптической области, где имеются специфические нервные элементы, чувствительные к температурным изменениям.

Ядра переднего гипоталамуса обеспечивают эффективную отдачу тепла организмом и обозначаются как «центр теплоотдачи». В связи с этим нерешенным остается вопрос о степени участия крупноклеточных ядер, ответственных в основном за поддержание водно-солевого баланса и осмотического равновесия, в ответной реакции организма на кранио-церебральную гипотермию.

Имеющиеся сведения по этому вопросу немногочисленны и довольно противоречивы в связи со сложным отражением гипотермического стресса, гипоксии, гиперкапнии и т.д. Кроме того, функциональное состояние переднего гипоталамуса оценивалось лишь морфологически, то есть по количеству нейросекреторной субстанции в клетках крупноклеточных ядер. В то же время секреция нейрогормонов связана с количественными и качественными сдвигами в содержании различных ферментов, участвующих в энергетическом и пластическом обеспечении нейросекреторных клеток (НСК), активации адренергических или холинергических систем головного мозга.

В настоящее время в медико-биологической и фармацевтической практике широко используются специальные защитные вещества дегидратирующего механизма действия – полиэтиленоксиды, обеспечивающие повышение устойчивости разных биологических объектов к повреждающим факторам. Вместе с тем еще не исследованы не только многие аспекты действия этих веществ на гипоталамус, но и возможности их применения на целостном организме при гипотермии различной глубины и продолжительности.

Актуальность проблемы и нерешенность многих вопросов, касающихся состояния переднего гипоталамуса в условиях охлаждения, послужили основанием для решения ряда задач, которые, с нашей точки зрения, могут явиться определенным этапом к разработке метода кранио-церебральной гипотермии в клинике.

Основная задача настоящей работы – установить влияние кранио-церебральной гипотермии и полиэтиленоксида с молекулярной массой 400 (ПЭО-400) на нейросекреторную и цитоэнзиматическую активность нейроцитов крупноклеточных ядер переднего отдела гипоталамуса.

Материалы и методы исследований

Исследования выполнены на ткани гипоталамуса и гипофиза 237 кроликов-самцов породы шиншилла массой в среднем 2 - 2,5 кг. В зависимости от поставленных задач проведено несколько серий экспериментов по кранио-церебральной гипотермии, умеренной (забой животных после достижения ректальной температуры $+31^{\circ}$) и глубокой (забой – $+26^{\circ}$), пролонгированию гипотермии в течение 1 часа (среднее время, необходимое для лечебных мероприятий), отогреву после гипотермии и действию ПЭО-400. Для охлаждения использовался аппарат отечественного производства «Флюидокраниотерм». Кранио-церебральная гипотермия шла на фоне оксibuтирата натрия (ГОМК), так как проведение гипотермии на теплокровных животных требует угнетения высшей нервной деятельности и теплорегуляционной способности. В связи с этим перед включением гипотерма кроликам в краевую вену уха вводился 20% раствор ГОМК из расчета 1,5 г/кг массы тела. Отогрев производился после гипотермии путем подачи струи теплого воздуха ($+40^{\circ}$) к телу животного от электрокалорифера до уровня ректальной температуры $+35^{\circ}$. При изучении влияния полиэтиленоксида на функциональную активность переднего гипоталамуса ПЭО-400 вводили в 15% концентрации на физиологическом растворе в дозе $\frac{1}{2}$ ДЛ-50.

Методами гистохимии, кариометрии и цитофотометрии исследовалось функциональное состояние образующего (СОЯ и ПВЯ) и депонирующего (ЗДГ) компонентов гипоталамо-нейрогипофизарной секреторной системы. Гипоталамическую область мозга фиксировали в смеси Буэна, заливали в целлоидин-парафин и серийные фронтальные срезы толщиной 5 мкм

окрашивали по Гомори-Габу. Оценку функционального состояния ГНС производили сопоставлением процентного соотношения различных типов СОЯ и ПВЯ, которые отражают их функциональную активность, размеров ядер нейроцитов и количества нейросекреторного вещества в различных отделах системы. Принималось во внимание состояние сосудов и глиальных элементов.

Материал, предназначенный для гистохимических исследований, обрабатывался согласно методам, подробно описанным в монографиях (1). При изучении активности ферментов (Г-6ФДГ, ЛДГ, СДГ, МДГ, ЦХО, НАД- и НАДФ-диафораз, L-ГФДГ, АХЭ и МАО) количественную оценку ферментного статуса мы произвели на цитофотометре ФМЭЛ-IV42 при величине зонда 0,1 мкм, длине волны 546 А и выражали в единицах оптической плотности. Статистическую обработку полученных цифровых результатов проводили с использованием критерия Стьюдента на ЭВМ М-6000.

Результаты исследований и их обсуждение

Для проведения кранио-церебральной гипотермии мы, опираясь на литературные данные (2), использовали оксibuтират натрия (ГОМК) и предварительно исследовали состояние нейросекреторной и цитоэнзиматической активности ГНС при введении ГОМКа.

Анализируя типы клеток по содержанию нейросекреторного материала, мы обнаружили возрастание процента темных и особенно цикломорфных НСК в ядрах переднего гипоталамуса. Темные клетки отличались крупными размерами, увеличенными ядрами, четко выраженными ядрышками по сравнению с таковыми у интактных кроликов. Отростки клеток также заполнены Гомори-положительными гранулами. Данные кариометрии указывали на значительное возрастание среднего объема клеточного ядра. Причем перегрузка нейронов секретом настолько значительна, что это приводит к их деформации. Напротив, процент нейроцитов с умеренным содержанием нейросекрета снижался, количество светлых клеток также уменьшено по сравнению с интактной группой. Содержание нейросекреторной субстанции в ЗДГ значительно, о чем свидетельствовали обильные скопления уплотненных нейросекреторных глыбок как по ходу нервных волокон, так и в области их терминалей. Как показали результаты гистохимических исследований, активность большинства окислительно-восстановительных ферментов (за исключением α -ГФДГ) снижалась. В то же время количественное выражение активности Г-6ФДГ и особенно ЛДГ при общей тенденции к ее понижению оставалось высоким.

Следовательно, оксibuтират натрия в целом не угнетает скорости процесса синтеза нейросекрета в крупноклеточных ядрах переднего гипоталамуса, но существенно блокирует его транспорт и выведение в кровь, что сопровождается перераспределением энергетического обмена НСК в сторону глицерофосфатного и пентозного шунтов, а также гликолиза. Эти данные позволили перейти к изучению умеренной и глубокой кранио-церебральной гипотермии на компоненты ГНС.

Морфологическая картина гипоталамо-гипофизарной системы при охлаждении кроликов до уровня ректальной температуры $+31^{\circ}$ свидетельствует об усилении нейросекреторных функций по сравнению с предыдущей контрольной серией: увеличено процентное содержание светлых клеток и с умеренным содержанием нейросекрета, в которых по периферии хорошо выявляется субстанция Ниссля, значительно снижается число дегенерирующих клеток, незначительное увеличение размеров тел, ядер и ядрышек клеток СОЯ сопровождается значительной редукцией нейросекреторного материала, в ПВЯ объемы ядер достоверно увеличивались. Кровеносные сосуды, контактирующие с НСК и их отростками, расширены и заполнены форменными элементами крови. Концентрация нейросекрета в ЗДГ снижается, тел Герринга несколько меньше, число и размеры глиальных клеток увеличиваются, ярко выражена гиперемия сосудов.

Если сравнивать состояние крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса при умеренной и глубокой кранио-церебральной гипотермии, то принципиально наблюдаемые изменения носили однотипный характер, направленность процессов была одинакова. Однако понижение температурного режима до уровня ректальной температуры $+26^{\circ}$ приводит к более значительной интенсификации нейросекреторного процесса. При этом все функции гипоталамо-гипофизарной системы строго скоординированы: с одной стороны, отмечается существенная гипертрофия клеток и ядер СОЯ и ПВЯ, гиперемия сосудов, с другой – полная редукция нейросекреторного материала в клетках и отростках обоих ядер и активное поступление его в кровь в области ЗДГ.

При исследовании энзиматической активности нейроцитов установлено, что в условиях умеренной и глубокой гипотермии повышается активность окислительно-восстановительных ферментов в НСК. Причем чем ниже температурный режим проводимой гипотермии, тем выше ферментативное обеспечение энергетических процессов в клетках СОЯ и ПВЯ. Гипотермия как умеренная, так и глубокая вызывала дальнейшие изменения в активности ферментов, инактивирующих медиаторы, в том же направлении, что и при введении ГОМКа, т.е. вела к еще большему снижению активности АХЭ и повышению МАО. Полученные нами взаимоположные изменения в активности этих ферментов, пожалуй, можно рассматривать как выражение общего принципа антагонистической регуляции функций организма, поскольку сохранение и восстановление равновесия в любой системе вообще может быть обеспечено только конкурентным действием двух взаимоположных влияний (3).

Нами впервые исследовано состояние крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса в условиях пролонгированной умеренной и глубокой кранио-церебральной гипотермии. Пролонгированная во времени умеренная гипотермия сопровождалась значительным увеличением свежлых нейронов с вакуолизированной цитоплазмой и часто размытыми границами клеток. Депонирование нейросекреторной субстанции в области ЗДГ, а также уменьшение гипотермии капилляров (в отличие от предыдущей серии) объясняется торможением процесса выведения нейросекрета в кровеносное русло.

В условиях глубокой пролонгированной гипотермии морфологическая картина НСК была несколько иной: клеточные объемы ядер значительно уменьшены, одновременно с этим резко возрастает количество нейросекреторного материала в клетках и отростках нейронов. В обоих ядрах по отношению к остальным типам НСК преобладал процент темных и пикноморфных нейронов. В ЗДГ также наблюдалось депонирование нейросекрета.

Что же касается цитоэнзиматической характеристики ГНС, то направленность изменений ферментативной активности по сравнению с предыдущими сериями и количественные ее выражения были практически однозначны в проводимых режимах кранио-церебральной гипотермии. Очевидно, что по активности ферментов таких жизненно важных для клетки циклов, как цикл Кребса, гликолиз, пентозный и глицерофосфатный шунты, возможно более раннее диагностирование этой системы. На фоне общего снижения активности изученных дегидрогеназ активность α -ГФДГ возрастает по сравнению с контролем в нейритах СОЯ и остается высокой примерно на уровне контроля в нейронах ПВЯ. Причем наблюдаемые изменения были более выражены при глубокой пролонгированной гипотермии. Активность Г-6ФДГ также остается высокой во всех микроструктурах ГНС.

Пролонгированная умеренная и пролонгированная глубокая кранио-церебральная гипотермия проходили в несколько различных условиях. А именно, пролонгированная на протяжении 1 часа глубокая гипотермия протекала на фоне резко сниженного эффекта оксипутирата и вызывала значительное угнетение функциональной активности ГНС, что можно соотнести с возникновением в этом случае стрессовой ситуации. В условиях же умеренной пролонгированной гипотермии на фоне ГОМК полученные результаты косвенно свидетельствуют об истощении системы, так как вакуолизация НСК, наблюдаемая нами при этом, является, с одной стороны, высшей стадией гиперсекреции, а с другой – началом и выражением патологического процесса дегенерации. Следовательно, изменения в

нейросекреторной активности СОЯ и ПВЯ в этих режимах гипотермии хотя и не были однозначны, но носили такой характер, который позволяет трактовать их как ослабление функциональной деятельности ГНС.

После кранио-церебральной гипотермии мы возвращали животных в исходное состояние путем отогрева электрокалорифером. Исходя из морфологических и цитоэнзимологических показателей клеток ядер переднего гипоталамуса, гипоталамо-гипофизарная система в этом случае обнаруживает признаки высокой функциональной активности, что выражалось в возрастании активности окислительно-восстановительных ферментов (исключая α -ГФДГ), ответственных и за синтез нейросекреторного материала, и за его выведение. В клеточной формуле СОЯ и ПВЯ доминирующим являлся тип клеток с умеренным содержанием нейросекрета и светлых активно функционирующих.

Таким образом, прослеженные нами изменения в нейросекреторной и цитоэнзиматической активности ГНС свидетельствуют о напряженном функционировании НСК переднего гипоталамуса после отогрева. Судя по количественным данным в активности ферментов, ведущая роль при отогреве принадлежит анаэробному пути обмена глюкозы и пентозо-фосфатному циклу. Значение глицеро-фосфатного шунта уменьшено при отогреве, и активность α -ГФДГ приближается к исходному ее уровню у интактных животных. По нашему мнению, этот фермент приобретает особое значение в условиях пониженных температур, в частности, умеренной и глубокой кранио-церебральной гипотермии. В отношении АХЭ и МАО сохраняется прослеженный нами ранее принцип энзиматической противоположности в активности этих ферментов, отогрев, напротив, стимулирует АХЭ-активность в нейронах СОЯ и ПВЯ.

Несмотря на то, что основная роль в терморегуляторных реакциях отводится заднему гипоталамусу, изучение реакции крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса на температурные воздействия (умеренная и глубокая кранио-церебральная гипотермия, пролонгированная, отогрев после гипотермии) позволило нам прийти к заключению, что гипоталамо-постгипофизарная нейросекреторная система неизбежно вовлекается в эти реакции. В зависимости от величины нагрузки (заданной температуры) ГНС как бы ей противодействует, усиливая или снижая выброс нейрогормонов в кровь.

При этом нейросекреторная активность изменялась соответственно с изменениями в активности ферментов. Исходя из количественных показателей активности Г-6ФДГ, ЛДГ, МДГ, СДГ, ЦХО, НАД- и НАДФ-диафораз, α -ГФДГ, более важным в энергетическом отношении в условиях гипотермии является гликолиз и пентозо-фосфатный цикл. Такая значимость более древних путей утилизации глюкозы прослежена нами и для НСК интактных кроликов (4).

Нами впервые исследована динамика изменений морфологической активности НСК крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса при действии полиэтиленоксида. Являясь осмодиуретиком, ПЭО-400 несомненно оказывает влияние на водно-солевой баланс организма.

В опыте по введению ПЭО-400 на 7-е сутки мы наблюдали изменения процентных соотношений типов клеток в сторону увеличения количества активно функционирующих НСК. Изменения объемов ядер нейроцитов по сравнению с контрольной группой недостоверны. Как в СОЯ, так и в ПВЯ отмечалось существенное снижение численности клеток, слабо выводящих нейросекреторную субстанцию. Изменения в ЗДГ также свидетельствовали в пользу того, что интенсивно вырабатываемые нейрогормоны сразу же поступают в кровоток нервной доли гипофиза. Являясь дегидратантом, ПЭО-400 на 7-е сутки вызывает такую же картину в секреторной деятельности ГНС, как и в случае дегидратирования организма животных. Что же касается ферментного спектра ГНС, то активность ферментов гликолиза, пентозного шунта, цикла Кребса, системы транспорта электронов и МАО достоверно снижалась по сравнению с их активностью в группе, которой вводили физиологический раствор. По-видимому, это можно объяснить исходя из псевдотоксического действия полиэтиленоксида (5). Количественное преобладание активности

Г-6ФДГ, ЛДГ и значительное повышение активности α -ГФДГ свидетельствуют о том, что возникающий дефицит энергии в работе НСК компенсируется за счет глицерофосфатного, пентозного циклов и гликолиза.

На 10-е сутки ПЭО-400 вызывает изменения структурно-функционального состояния крупноклеточных ядер, аналогичные при введении физиологического раствора, что свидетельствует об отсутствии токсического эффекта ПЭО на изучаемые структуры.

Следовательно, ПЭО-400 не вызывает необратимых изменений в морфо-функциональной организации переднего гипоталамуса, а наступающая активация в его работе на 7-е сутки эксперимента полностью нормализуется к 10-м, при этом одновременно практически снимается ингибирующее действие полиэтиленоксида на ферментные системы НСК.

При изучении морфологических изменений, возникающих при совместном применении умеренной кранио-церебральной гипотермии и ПЭО-400, можно отметить лишь некоторую тенденцию к нормализации функционирования гипоталамо-гипофизарной системы, что особенно наглядно для ПВЯ. Использование ПЭО-400 на фоне гипотермии в режиме достижения ректальной температуры $+26^\circ$ дало существенное и достоверное уменьшение объемов ядер нейроцитов как СОЯ, так и ПВЯ. При анализе распределения Гомори-положительного материала, прежде всего, следует отметить снижение численности нейронов типа светлых и пикноморфных. Процент клеток с умеренным содержанием нейросекрета был практически одинаков в обоих ядрах и количественно преобладал над другими типами НСК. Отростки клеток умеренно заполнены нейросекреторным материалом. При цитоэнзимологической оценке состояния ГНС мы наблюдали значительное снижение активности окислительно-восстановительных ферментов в НСК.

Таким образом, нами впервые определен характер изменений в нейронах крупноклеточных ядер в условиях кранио-церебральной гипотермии на фоне ПЭО-400, а полученные результаты свидетельствуют, что полиэтиленоксид стабилизирует деятельность нейроцитов в условиях глубокой кранио-церебральной гипотермии животных.

Подводя итог сказанному и суммируя результаты собственных исследований, мы пришли к выводу, что функционирование гипоталамо-нейрогипофизарной системы обеспечивается интегративным взаимодействием биоэнергетических, регуляторных и секреторных процессов и играет существенную роль в поддержании постоянства температуры тела организма.

Библиографический список

1. Журавлева Т.Б., Прочуханов Р.А. Введение в количественную гистохимию ферментов. - М.: Медицина, 1978.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1977. - Т. 1.
3. Панков Е.Я., Михайлик Т.А. Изменение активности моноаминоксидазы и ацетилхолинэстеразы в переднем отделе гипоталамуса при кранио-церебральной гипотермии. // Физиологический журнал. - 1980. - №5.
4. Михайлик Т.А., Розумович О.В. Цитоэнзиматическая характеристика гипоталамо-нейрогипофизарной системы при охлаждении // Наукові записки: Щорічник. - Киев, 1997. - Ч. 1.
5. Козлова В.Ф. Итоги морфологического исследования действия некоторых криопротекторов на организм животных // Механизмы криоповреждения и криозащиты биологических структур: Сб. - Киев, 1987.