

## НЕРВНАЯ ТРОФИКА ПРИ ПАТОЛОГИИ

Трофика (греч. trophe – пища, питание) – совокупность процессов питания клеток и неклеточных элементов различных тканей, обеспечивающая рост, созревание, сохранение структуры и функции органов и тканей и всего организма в целом. Питание, или трофика, является непременным свойством животных, растений и микроорганизмов без которого немислимо их существование.

Трофика проявляется в доставке питательных веществ к клеткам и элементам тканей, утилизации этих веществ, оптимальной уравновешенности процессов ассимиляции и диссимиляции молекул составляющих внутреннюю среду клетки.

В зависимости от трофического обеспечения организма органы, ткани и клетки могут испытывать различное трофическое состояние, к которому применяют в соответствии с общепринятой терминологией определенные названия. Выделяют следующие состояния.

Эйтрофия – оптимальное питание, т.е. такое взаимоотношение между уровнем утилизации питательных веществ, притекающих к клеткам, и скоростью удаления продуктов распада, а также между процессами ассимиляции и диссимиляции веществ, при котором не наблюдается отклонений от нормального морфологического строения, физико-химических свойств и функции клеток и нормальной способности к росту, развитию и дифференцировке. Гипертрофия – усиленное питание, выражающееся в увеличении массы клеток (истинная гипертрофия) или их количества (гиперплазия) обычно с повышением их функции (например, физио-

логическая гипертрофия скелетных мышц при их тренировке, компенсаторная гипертрофия одной части парного органа после удаления другой части). Гипотрофия – пониженное питание, выражающееся в уменьшении массы клеток (истинная гипотрофия) или их количества (гипоплазия) обычно с понижением их функции (например, физиологическая гипотрофия скелетных мышц при их бездеятельности). Атрофия – отсутствие питания – постепенное уменьшение массы клеток и их исчезновение. Дистрофия – качественно измененное, неправильное питание, приводящее к патологическим сдвигам морфологического строения, физико-химических свойств и функции клеток, тканей и органов, их роста, развития и дифференцировки.

Различают дистрофии, иначе говоря, трофические расстройства, местные, системные и общие, врожденные и приобретенные в результате повреждающих воздействий на организм факторов внешней и внутренней среды.

Заболевания человека и животных, сопровождающиеся трофическими расстройствами их органов и тканей, в частности изменением объема, консистенции, избыточным или недостаточным ростом, отеком, эрозиями, изъязвлениями, некрозом и др., были известны давно и давно предпринимались попытки выяснить механизмы происхождения трофических изменений, особенно дистрофического характера. Была подмечена и связь между трофическими изменениями отдельных органов и частей тела. Еще Гиппократ указывал на такую связь, отмечая, что “органы сочувствуют друг другу в отношении своего питания”. Длительное время согласно господствовавшему гуморалистическому направлению в медицине счи-

талось, что тканевые трофические нарушения являются результатом неправильного смещения естественных соков организма. И только с XIX в. началось формирование основ современных представлений о том, что инициальным патогенетическим механизмом многих расстройств составляющих обширный класс клеточной, органной и системной патологии являются не непосредственные повреждения структур – исполнительной функции (клетка, орган и пр.), а изменения в аппарате их нервной регуляции.

Так в 1824 г. Ф.Мажанди в экспериментальных условиях после интракраниальной перерезки первой ветви тройничного нерва у кролика наблюдается ряд трофических нарушений в глазу (так называемый нейропаралитический язвенный кератит), в полостях носа и рта. На основании результатов своего эксперимента Мажанди пришел к выводу, что помимо чувствительных, моторных и секреторных нервов, существуют нервы, регулирующие питание тканей и обмен веществ в них. По его мнению, трофические нервы идут к соответствующим органам и тканям вместе с тройничным нервом. Перерезка нерва влечет за собой перерыв трофических волокон и прекращение потока трофических стимулов из ЦНС, необходимых для нормальной жизнедеятельности роговицы. Вывод о существовании трофических нервов привел к представлению о нервной трофике, а результаты перерезки этих нервов – к представлению о нейрогенных (денервационных) дистрофиях.

Однако точка зрения Мажанди на механизм развития нейропаралитического кератита не получила поддержки и распространения, поскольку в то время нико-

му не удавалось найти специальные нервы, которые осуществляют трофическую функцию. Это ставило под сомнение утверждение о существовании самой нервно-трофической функции и привело к выявлению других механизмов происхождения расстройств, которые возникали при повреждении тройничного нерва. В связи с этим были высказаны различные мнения, но они не имели ничего общего с представлением о трофической функции нервной системы.

В одном из объяснений механизм развития нервно-паралитического кератита сводили к нарушению чувствительности глаза в результате перерезки афферентных волокон тройничного нерва. Эта теория подкупала своей простотой и кажущейся очевидностью элементов механизма происхождения кератита и других расстройств, обнаруженных в тканях, которые расположены в области разветвления тройничного нерва. Поскольку при перерезке нерва наступает полная анестезия, то выпадает такое защитное приспособление, как мигание. Это приводит к высыханию роговицы, механическому ее повреждению, присоединению инфекции и возникновению кератита. Так возникла травматическая теория развития кератита, сменившая нейротрофическую, которая за недоказанностью отступила на задний план и на долгое время была забыта.

В 1860 г. С.Самуэль, раздражая гассеров узел тройничного нерва электрическим током показал, что развитие кератита может наблюдаться как при пониженной так и при повышенной чувствительности роговицы глаза. Он выдвинул теорию существования специальных трофических нервов: “трофическое влияние нервов заключается в том, что они возбуждают нутритивную деятельность клеток

и тканей. Основа питания лежит в самих клетках, мера его заключается в трофических нервах”.

Таким образом, уже в то время справедливо полагали, что нервные влияния обеспечивают защитно-приспособительную и компенсаторную перестройку относительно самостоятельно протекающих обмена веществ, обновления структур и функции клеток органов и тканей, что имеет особенно важное значение в приспособительной перестройке метаболизма в рамках целого организма.

В дальнейшем мнение о существовании трофической функции нервов нашло подтверждение в работах И.П.Павлова (1883, 1888) и В.Гаскела (1883). При изучении центробежной инервации сердца у собак (И.П.Павлов) и исследования эффектов раздражения сердечных нервов сердца у амфибий (В.Гаскел), ученые пришли к выводу, что изучаемые нервы оказывают влияние на миокард путем изменения в нем обмена веществ. Симпатические нервы были названы Гаскелом катоболическими, так как, по его мнению, они усиливают потребление питательных веществ, а нервы вагусного происхождения – анаболическими, т.е. усиливающими процессы ассимиляции.

Изучая физиологические механизмы деятельности желудочно-кишечного тракта на специально оперированных животных, И.П.Павлов неоднократно сталкивался с развитием у них разнообразных трофических нарушений. Эти нарушения наблюдались при операциях, приводящих к значительному смещению и натяжению органов, и проявлялись эрозиями и изъязвлениями кожи и слизистой оболочки рта, выпадением результатов патологических рефлекторных трофиче-

ских воздействий на органы и ткани. На основании этих данных он выступил с утверждением, что наряду с центробежными нервами волокнами, вызывающими функциональную деятельность органов, и сосудо-двигательными нервами, обеспечивающими доставку питательных веществ к тканям, существуют еще и нервные волокна, специально регулирующие течение обменных процессов. При этом он имел в виду симпатические и парасимпатические волокна, действующие на обмен во взаимно противоположном направлении. Важно также и то, что он рассматривал трофическую функцию нервной системы в норме как средство поддержания и регуляции структуры тканей и органов, а нарушение этой функции как причину деструктивных изменений в тканевых образованиях. И.П.Павлов впервые высказал мысль, что под трофической функцией следует понимать влияние нервной системы на обменные процессы в тканях, которые определяют уровень функционирования органа. В связи с этим и трофические расстройства совсем не обязательно должны проявляться в виде грубых морфологических изменений (облысение, эрозии, язвы, некрозы и т.п.). Ранее их стадии обнаруживаются и физико-химическими и функциональными нарушениях.

Огромная заслуга И.П.Павлова состоит в том, что он распространил учение о рефлекторной деятельности нервной системы на нервно-трофические процессы, выдвигая и развивая проблему трофических рефлексов. По его мнению, рефлекторная деятельность нервной системы обеспечивает целостность организма и особенности его взаимодействия с окружающей средой в связи не только с оптимальной интеграцией различных функций, но и с соответствующими изменения-

ми обмена веществ в разных органах.

Представление о трофической функции нервной системы и о нервных дистрофиях получило дальнейшее развитие в работах Л.А.Орбели и А.Д.Сперанского.

Мнение о нервной трофике как фундаментальном механизме тонкой приспособительной регуляции текущего “независимо” от нервной системы обмена веществ в клетках является краеугольным камнем в учении Л.А.Орбели об адапционно-трофической функции симпатической нервной системы (1983). Л.А.Орбели и его сотрудники на основании полученных факторов (феномен Орбели-Гинецинского, Орбели-Кунстман) аргументировали наличие трофического влияния соответствующих нервных волокон на разные структуры. По мнению Л.А.Орбели, симпатические влияния обеспечивают адаптивное изменение обмена веществ в органах и тканях в соответствии с их функциональной активностью. При этом нервно-трофические влияния определяют функциональные свойства и ультраструктурное обеспечение не только клеток и органов-исполнителей, но также чувствительных нейронов и нейронов высших отделов мозга. Это означает, что данные влияния определяют особенности восприятия сигналов из внутренней и внешней среды, а также их переработку мозгом. По Л.А.Орбели, в условиях патологии, например в случае тяжелой гипоксии, функциональные влияния, стимулирующие деятельность органа и вызывающие повышение энергозатрат, могут выпадать, однако при этом сохраняются более древние нервно-трофические влияния, способствующие сохранению обмена веществ в тканях на относительно ус-

тойчивом, хотя и сниженном уровне, а также структуры клеток. Таким образом, в условиях патологии возможно ограничение нервных влияний сферой метаболических процессов в тканях или, как писал Л.А.Орбели, “переход регуляции в область обмена веществ”.

Последующие исследования К.М.Быкова (1954) и А.Д.Сперанского (1955) углубили и расширили представления о трофических расстройствах и их связи с нервной системой.

Так К.М.Быковым (1954) были получены данные, свидетельствующие о функциональной связи коры полушарий головного мозга и внутренних органов, обеспечивающих постоянство внутренней среды и нормальное течение трофических процессов в организме. В этих исследованиях им было установлено существование двух видов влияния нейронов коры больших полушарий мозга на внутренние органы – пусковых и коррегирующих. Быковым К.М. было показано, что пусковые влияния обеспечивают переход органа от состояния относительного покоя к деятельности, а коррегирующие – изменяют текущую работу органа в соответствии с потребностями организма в изменяющихся условиях. И пусковые и коррегирующие влияния включаются на основе интероцептивных условно-рефлекторных связей мозга, обеспечивая нормальное течение обмена веществ в тканях. Расстройства коркового управления висцеральными функциями разного происхождения могут привести к нейродистрофическим процессам в тканях, например к появлению язв в желудочно-кишечном тракте.

А.Д.Сперанским (1955) было установлено, что нарушение нервно-

трофических процессов в организме может возникнуть при действии раздражителей разной природы и повреждении любого участка периферической или центральной нервной системы. Дистрофические процессы в разных органах появляются и при раздражении периферических нервов, и нервных ганглиев, и самого мозга. Локализация первичного повреждения нервной системы вносила лишь различия в картину нейрогенных дистрофий, но механизмы их развития оказались однотипными. Поэтому процесс, развивающийся после повреждения какого-либо участка нервной системы, А.Д.Сперанский назвал стандартным нервно-дистрофическим процессом. Эти факты послужили основой формирования важного для патологии положения о существовании стереотипной формы нейрогенных расстройств трофики – нейродистрофии.

О такой связи состояния нервной системы и трофики тканей, наряду с экспериментальными данными, убедительно свидетельствовали результаты множества клинических наблюдений. То сто изменения структуры и обмена в тканях, органах и во всем организме у человека могут возникать вследствие нарушения функции нервной системы для врачей не было открытием. Клиницистами описаны нейрогенные атрофии при денервации органов, особенно поперечно-полосатых мышц, нейрогенные трофические язвы, появляющиеся при разного рода повреждениях нервной системы. Установлена связь с нервной системой трофических нарушений кожи в форме измененного ороговения, роста волос, регенерации эпидермиса, депигментаций, невродов, а также расстройств в отложении жира – местные асимметричные липоматозы. И.В.Давыдовский (1969) считал

нервно-трофические нарушения ответственными за возникновение дистрофии, некроза и воспаления при авитаминозах, лепре, язве стопы, болезни Рейно, пролежнях, обморожениях и многих других патологических процессов и заболеваний. Выявлены трофические расстройства нервного происхождения и при таких заболеваниях как склеродермия, сириngoмиэлия, спинная сухотка, половинная атрофия лица и др. Трофические расстройства обнаружены не только при нарушениях целостности нервов, сплетений или повреждениях мозга, но и при так называемых функциональных расстройствах нервной деятельности, например при неврозах.

Установлено, что неврозы нередко сопровождаются трофическими нарушениями на коже и во внутренних органах в виде воспаления, экземы, тканевых раздражений. Однако, объяснения этим явлениям находили, как правило, в ослаблении функции органов (атрофия от бездеятельности), снижении устойчивости тканей к действию повреждающих факторов, а также факторов, вызывающих дистрофию и воспаление, нарушении органного и микроциркуляторного кровообращения.

В тоже время было очевидно, что для понимания патогенеза трофических расстройств такого объяснения недостаточно, так как не представлялось возможным свести все разнообразие неврогенных нарушений в тканях к изменению только вазомоторных реакций или к возникновению атрофии от бездеятельности.

В настоящее время отсутствуют доказательства существования особой трофической иннервации, т.е. таких специализированных нейронов, которые регули-

руют только обмен веществ в тканях и развитие клеток, не изменяя их деятельности в нормальных условиях. Наряду с этим установлено, что и в норме, и при патологии отмечается сопряженность функциональных и метаболических регуляторных влияний, находящих соответствующее отражение в ультраструктурных изменениях клеток. Изменения функции и адекватное новому состоянию метаболическое обеспечение сопровождается перестройкой биогенеза внутриклеточных структур, в котором обычно участвует генетический аппарат клетки. Вместе с тем связь нейрона и исполнительской клетки, носящая импульсный характер и обусловленная высвобождением и действием нейромедиатора, не единственная. Выявлено, что наряду с нервной регуляцией основанной на чрезвычайно быстро возникающих и прекращающихся процессах, а именно нервных импульсах и синаптических реакциях, существует другая форма нервной регуляции, наоборот, основанная на медленно происходящих процессах, связанных с перемещением в нейронах синтезируемых веществ нейроплазматическим током и поступлением данных соединений в иннервируемую клетку, что обеспечивает ее созревание, дифференцировку, поддержание структуры и характерный для зрелой клетки обмен веществ. Такая не импульсная активность нейрона обеспечивает передачу клетками-мишенями долгосрочной информации и, перестраивая в них обмен веществ и ультраструктуру, определяет функциональные свойства.

## Современные представления о нервно-трофической функции.

Под нервной трофикой понимают трофические влияния нейрона, которые обеспечивают нормальную жизнедеятельность иннервируемых им структур – других нейронов и тканей. Нейротрофическое влияние – является частным случаем трофических взаимодействий между клетками и тканями, клетками одной популяции (нейрон - нейрон) и разных популяции (нейрон – исполнительная клетка).

Значение взаимодействия клеток одной популяции состоит в поддержании их оптимального для организма количества в рамках детерминированного региона, координации функции и распределения нагрузки в соответствии с принципом функционально-структурной гетерогенности, сохранения функциональных возможностей органа и их оптимального структурного обеспечения. Значение взаимодействия клеток разных популяций состоит в обеспечении их питания и созревания, соответствия друг другу по уровню дифференцировки, функциональным и структурным возможностям, взаиморегуляции, определяющей целостность органа на основе взаимодействия разных тканей и т.п.

Межклеточное взаимодействие нервно-трофического характера осуществляется с помощью нейроплазматического тока, т.е. движения нейроплазмы от ядра к периферии нейрона и в обратном направлении. Ток нейроплазмы – универсальное явление, характерное для животных всех видов, имеющих нервную систему: он происходит как в центральных, так и в периферических нейронах.

Принято считать, что единство и целостность организма определяются пре-

жде всего деятельность нервной системы, ее импульсной (сигнальной) и рефлекторной активностью, которая обеспечивает функциональные связи между клетками, органами и анатомо-физиологическими системами.

В настоящее время в литературе господствующей является точка зрения, согласно которой каждый нейрон и иннервируемые им клетками, а также клетки-саттелиты (глия, швановские клетки, клетки соединительной ткани) составляют регионарную трофическую микросистему. Иннервируемые структуры, со своей стороны оказывают трофические влияния на иннервирующий их нейрон. Эта система функционирует как единое образование, и это единство обеспечивается межклеточным взаимодействием с помощью трофических факторов, называемыми “трофогенами”, или “трофинами”. Повреждение указанного трофического контура в виде нарушения или блокады идущего в обоих направлениях аксоплазматического тока, транспортирующего трофические факторы, ведет к возникновению дистрофического процесса не только в иннервируемой структуре (мышце, коже, других нейронах), но и в иннервирующем нейроне.

Трофогены – вещества белковой и, возможно, нуклеиновой или другой природы, выделяются из окончаний аксона и поступают в синаптическую щель, из которой они перемещаются в иннервируемую клетку. К трофическим факторам, в частности, относятся вещества белковой природы, способствующие росту, дифференцировке нейронов, например фактор роста нервов (Леви-Монтальчини), фактор роста фибробластов и другие разнообразные по своему составу и свойствам белки.

Эти соединения в большом количестве обнаруживаются в развивающейся нервной системе в эмбриональном периоде, а также при регенерации нервов после их повреждения. При их добавлении к культуре нейронов они предотвращают гибель части клеток (явление, подобное так называемой “запрограммированной” гибели нейронов). Рост регенерирующего аксона происходит при обязательном участии трофических факторов, синтез которых усиливается при травмах нервной ткани. Биосинтез трофогенов регулируется агентами, которые высвобождаются при повреждении мембран нейронов или их естественной стимуляции, а также в случае угнетения активности нейронов. В плазматической мембране нейронов содержатся ганглиозиды (сиалогликолипиды), например GM-I, которые усиливают рост и регенерацию нервов, повышают устойчивость нейронов к повреждению, вызывают гипертрофию сохранившихся нервных клеток. Предполагают, что ганглиозиды активируют образование трофогенов и вторичных мессенджеров. К регуляторам этого процесса относят также классические нейромедиаторы, которые изменяют уровень вторичных внутриклеточных мессенджеров; цАМФ и соответственно цАМФ-зависимые протеинкиназы могут воздействовать на ядерный аппарат и изменять активность генов, определяющих образование трофических факторов.

Известно, что повышение уровня цАМФ в интра- или экстрацеллюлярной среде ингибирует митотическую активность клеток, а снижение ее уровня способствует делению клеток. Обратное влияние на пролиферацию клеток оказывает цАМФ. Наряду с этим цАМФ и активаторы аденилатциклазы, определяющей

синтез цАМФ стимулируют дифференцировку клеток. Вероятно, трофогены разных классов, обеспечивающие пролиферацию и созревание клеток-мишеней реализуют влияние во многом через различные циклические нуклеотиды. Сходную функцию могут выполнять активные пептиды (энкефалины,  $\beta$ -эндорфин, субстанция Р и др.), играющие роль модуляторов нейротрансмиссии. Они также имеют большое значение как индукторы трофогенов или даже непосредственно выполняют функцию трофогенов. Данные о важной роли нейромедиаторов и активных пептидов в осуществлении нервнотрофической функции свидетельствуют о тесной связи функциональных и трофических влияний.

Установлено, что трофическое влияние нейрона на клетку-мишень реализуется через ее генетический аппарат (см. схему 1). Получено много доказательств того, что нервнотрофические влияния определяют степень дифференцировки ткани и денервация приводит к утрате дифференцировки. По своему метаболизму, структуре и функциональным свойствам денервированная ткань приближается к эмбриональной. Поступая в клетку-мишень путем эндоцитоза, трофогены непосредственно включаются в структурно-метаболические процессы или воздействуют на генетический аппарат, обуславливая либо экспрессию, либо репрессию определенных генов. При непосредственном включении формируются сравнительно кратковременные изменения обмена веществ и ультраструктуры клетки, а при опосредованном включении, через генетический аппарат, долговременные и устойчивые изменения свойств клетки-мишени. В частности, в процессе эмбрионального развития и при регенерации перерезанных аксонов врастающие в ткань

нервные волокна выделяют трофогены, обеспечивающие созревание и высокую дифференцировку регулируемых клеток. Наоборот, сами эти клетки выделяют свои трофогены, ориентирующие и стимулирующие рост нервных волокон, а также обеспечивающие установление их синаптических связей.

Трофогены определяют функциональные свойства иннервируемых клеток, особенности обмена и ультраструктуры, а также степень их дифференцировки. При постганглионарной денервации чувствительность этих клеток-мишеней к нейромедиаторам резко возрастает.

Известно, что к моменту рождения вся поверхность волокон скелетных мышц животных обладает чувствительностью к нейромедиатору ацетилхолину, а в процессе постнатального развития зона холинорецепции вновь расширяется, распространяясь на всю поверхность мышечного волокна, однако она суживается при реиннервации. Установлено, что в процессе вставания нервных волокон в мышцу трофогены, переходя в нее трансинаптическим путем, вызывают репрессию синтеза холинорецепторов на уровне транскрипции, поскольку в условиях денервации их усиленное образование тормозится ингибиторами синтеза белка и РНК.

При денервации (перерезка или экстирпация нервных элементов, иммуно-симпатэктомия) возможно растормаживание пролиферативной потенции, например эпителия роговицы и ткани хрусталика глаза, клеток кроветвоиной ткани. В последнем случае при смешанной (афферентно-эфферентной) денервации участка костного мозга увеличивается количество клеток с хромосомными абберация-

ми. Вероятно, в этом случае происходит не только нарушение метаболизма на денервируемом участке, но и расстройство элиминации мутантных клеток.

Трофические функции свойственны не только конечных нейронам, регулирующим деятельность клеток исполнительных органов, но также центральным и афферентным нейронам. Известно, что перезка афферентных нервов вызывает дистрофические изменения в тканях, в то же время вещества, образующиеся в этой ткани, могут поступать по афферентным нервам в чувствительные нейроны и даже в нейроны ЦНС. Рядом авторов показано, что перерезка как нейронов, так и дендритов чувствительных нейронов тройничного (Гассерова) узла приводит к одинаковым дистрофическим изменениям в роговице глаза белых крыс.

Н.И.Грищенко и др. авторы выделили и описали общий нейродистрофический синдром, возникающий после перенесенных энцефалитов, черепно-мозговых травм, сосудистых и других поражений мозга. Этот синдром проявляется распространенной липодистрофией, гемиатрофией лица, пигментной дистрофией Лешке, тотальным облысением, нарушением трофики костной ткани, отеками кожи и подкожной жировой клетчатки.

Крайне тяжелые изменения обмена веществ с развитием атрофии или дистрофии выявляются при различных по происхождению поражениях эфферентных нервов, обеспечивающих трофическими влияниями слизистые оболочки, кожу, мышцы, кости, а также внутренние органы. Нарушения трофической функции эфферентных нейронов могут возникать не только в результате их непосредственного поражения, но и вследствие нарушения деятельности центральных, в том

числе вставочных, или афферентных нейронов.

В то же время ткани-мишени ретроградно могут оказывать трофические влияния на эффекторные нейроны, а через них на вставочные, центральные и афферентные нейроны. В этом смысле кажется справедливым положение о том, что каждый нерв, какую бы функцию он ни выполнял, является одновременно и трофическим нервом.

По мнению Г.Н.Крыжановского (1989), нервная система представляет собой единую нервно-трофическую сеть, в которой соседние и отделенные нейроны обмениваются не только импульсами, но и трофическими сигналами, а также своим пластическим материалом.

#### Нарушения нервной трофики.

Нервно-трофическая функция может нарушаться как при поражении самой нервной системы, так и при патологических процессах в регулируемых органах. Это приводит к выраженным расстройствам в них обмена веществ, структуры и деятельности, которые проявляются, в частности, в форме дистрофии. Предполагают, что возникновение собственно нервно-трофических расстройств, т.е. связанных с нейроплазматическим током, возможно при уменьшении (прекращении) или увеличении поступления в регулируемые клетки трофогенов, а также в случае поступления ненормальных, патогенных трофических факторов или патотрофогенов.

Наиболее изученным механизмом нарушения нервной трофики клеток-мишеней является прекращение поступления в них трофических факторов, что

имеет место при многих болезнях нервной системы, особенно при многих болезнях нервной системы, особенно при так называемых болезнях нервной системы, особенно при так называемых болезнях старости.

В патологически измененных клетках возникают патотрофогены. Так, в эпилептизированных нейронах могут возникать вещества, которые поступая с аксоплазматическим током в другие нейроны, индуцируют у них эпилептические свойства. В механизмах “запрограммированной смерти” нейронов принимают участие патологические белки – дегенерины. Роль патотрофогена играет, по-видимому,  $\beta$ -амилоид, находящийся в большом количестве в бляшках в мозговой ткани при болезни Альцгеймера.

Характерной особенностью денервированной ткани является упрощение структурой ткани является упрощение структурной организации ее органелл, которые становятся похожими на эмбриональные. В денервированной ткани обычно уменьшается концентрация РНК и белков, снижается активность дыхательных ферментов и повышается активность ферментов анаэробного гликолиза. В мышце при денервации изменяются физико-химические свойства миозина и снижается его АТФазная активность.

При местной нейрогенной дистрофии, возникающей в результате нарушения локальной иннервации, обычно развивается прогрессирующий язвенный процесс. Кроме местной дистрофии, возможен генерализованный дистрофический процесс, который формируется при повреждении высших вегетативных центров. В этих ситуациях наблюдается поражение слизистой оболочки полости рта (язвы,

афтозный стоматит), выпадение зубов, кровоизлияние в легких и очаговая пневмония, эрозии и кровоизлияния в слизистой желудка и кишечника. Вследствие ослабления внутриклеточной и клеточной регенерации такие язвенные процессы приобретают хронический рецидивирующий характер, имеют тенденцию к генерализации, нередко происходит отторжение органа или его участка. Такие однотипные изменения могут иметь место при разных хронических нервных поражениях, поэтому они получили название стандартной формы, нервной дистрофии. Возможно, что в механизмах возникновения этой формы патологии принимают участие патотрофогены. Необходимо отметить, что механизмы развития нейрогенной дистрофии в разных органах нельзя свести только к дефициту трофогенов или изменению их свойств, хотя этот механизм, по-видимому, один из наиболее важных. Во всяком случае многие проявления нейродистрофии при денервации воспроизводятся блокатором аксоплазматического тока колхицином.

При денервации большое значение может иметь выпадение действия на клетки-мишени соответствующего нейромедиатора и выключение или ослабление функции органа. Это связано с тем, что нейромедиаторы сами могут оказывать регулирующее влияние на образование и высвобождение трофогенов из нервных окончаний и клеток-мишеней через циклические нуклеотиды или другие вторичные мессенджеры. Кроме того, действие нейромедиаторов обязательно включает метаболический компонент, направленный на трофическое обеспечение усиленной функции клетки. Наконец, выпадение функции (например, поперечно-полосатых мышц) или ее ослабление (при денервации) само по себе отражается на

обмене веществ и приводит к атрофии вследствие бездеятельности.

Помимо выпадения трофических и нейромедиаторных влияний, в развитии нейрогенной атрофии и дистрофии несомненное значение имеют возникающие при этом расстройства органного кровообращения и микроциркуляции. В развитии нейрогенной дистрофии важную роль играет также и изменение реактивности денервированной ткани по отношению к эндокринным влияниям, кининов и простагландинов, а также аутоиммунная реакция организма.

#### Нервно-трофическая функция и воспаление.

Вопрос о конкретной роли нервной системы вообще и ее трофических влияний в частности в процессе развития воспаления является предметом дискуссии. По мнению одних авторов, определенная деятельность нервной системы, а не “нарушение ее трофической функции” обуславливает закономерное для данного организма развитие воспалительного процесса (Давыдовский И.В., 1969). Высказывалось и крайнее утверждение, что именно нервная система “организует” воспаление (Сперанский А.Д., 1955). Другие авторы, наоборот, полагают, что лишь повреждение нервной системы, в первую очередь расстройства ее трофической функции, определяют развитие воспаления, особенно его негативных последствий. Так А.М.Чернух (1979) считает, что при нарушении нервно-трофических влияний в ткани создаются условия, способствующие развитию воспаления хотя бы по той причине, что снижается ее устойчивость к разным альтерирующим агентам. При повреждении ткани под влиянием тех или иных факторов нарушаются нервно-трофические влияния, что способствует развитию воспаления, по-

этому нормализация нервно-трофических влияний обуславливает благоприятное течение и завершение воспаления.

Вероятнее всего, что эти точки зрения не исключают друг друга и отражают реальные события, происходящие в очаге воспаления и организме в целом. Альтерирующий агент и вызываемое им местное повреждение тканей могут изменять состояние рецепторов, афферентных и эфферентных нервных волокон, тел нейронов, в результате чего перестраиваются транспорт, высвобождение и действие трофгенов, функциональные и метаболические влияния нейромедиаторов. Очевидно, что изменения нервно-трофических влияний не только способствует возникновению воспаления, но и являются обязательным механизмом формирования его местных проявлений. Состояние нервной системы во многом определяет не только вероятность возникновения воспаления, но и степень выраженности первичного повреждения ткани. Это понятно, если учесть, что интегральными проявление нарушения нервно-трофических и других связей нейронов и клеток-мишеней служит снижение их устойчивости к разным повреждающим факторам. Нередко ситуации, в которых обычные, не повреждающие в норме воздействия вызывают альтерацию. Так, при перерезке седалищного нерва у крыс даже механическое давление трущихся поверхностей скакательного сустава и напряжение кожи в этой области способствуют развитию артрита и язв на коже коленного сустава. Нарушение смачивания роговицы глаза и ее подсыхание при перерезке ветви тройничного нерва приводит к возникновению язвенного кератита. Хотя эти данные получены в экспериментальных условиях, они определенно показывают,

что нарушение деятельности нервной системы и ослабление ее нейротрофической функции является фактором, под воздействием которого снижается естественная устойчивость тканей к повреждающим агентам и в ряде случаев возникает воспаление. Эти данные соответствуют результатам известных клинических наблюдений, в которых снижение общей резистентности организма вследствие старения, тяжелых неврозов, заболеваний периферической нервной системы способствовало увеличению частоты возникновения и тяжести течения воспалительных процессов.

Значение нервной системы в динамике воспаления подтверждается многочисленными случаями возникновения признаков ожога у пациентов под влиянием внушения при гипнозе. В психиатрической клинике неоднократно отмечали, что у больных во время маниакального возбуждения при местном действии повреждающих факторов появляются признаки гиперергического воспаления, а во время тяжелой депрессии, наоборот – гипергического. В эксперименте с перезкой периферических нервов у животных с центральным или периферическим параличом при местном действии повреждающих агентов, как и в обычных условиях, воспаление развивается, однако влияние денервации при этом неоднозначно: в одних случаях внешние признаки воспаления становятся более выраженными, чем в норме, в других выраженность их уменьшается.

Таким образом, значение нервной системы в динамике воспаления и формирования его местных и общих проявлений не вызывает сомнений. Сложнее вопрос о конкретных механизмах нейрогенных влияний и их значении в развитии

альтеративных, сосудисто-экссудативных и пролиферативных процессов.

### Нервно-трофические влияния и альтеративные процессы при воспалении.

Согласно существующих представлений, в процессе альтерации в очаге воспаления могут наблюдаться явления двух видов, различающиеся по характеру изменения нервной регуляции ткани и значению в деятельности клеток. В результате прямого и опосредованного (нарушение кровообращения, гипоксия, ацидоз, ферментативные процессы) повреждения рецепторов проводников и нейронов, а также их синаптических контактов (пре- и постсинаптических образований) формируется “денервация”, точнее – своеобразная функциональная и структурная изоляция поврежденной ткани от нервных влияний. Хотя это явление возникает вследствие повреждения ткани, оно предупреждает поступление интенсивных, в том числе болевых, сигналов из очага воспаления и ограничивает эффекты нейромедиаторов, усиленно высвобождающихся при нарушении целостности нервных окончаний. Такие изменения нервной регуляции клеток наиболее характерны для зоны выраженной альтерации, локализованной в центре очага воспаления. В динамике воспаления в периферической зоне деятельность нервных аппаратов сохраняется, происходит их раздражение и формируются разнообразные местные трофические рефлексы, аксон-рефлексы, и рефлексы, замыкающиеся на разных уровнях ЦНС. Именно в этой зоне реактивных изменений ткани проявляется влияние ЦНС, разных ее уровней, а также эндокринной и других систем. Возникновение разных по регулируемости явлений в ткани при воспалении объясняются весьма выраженными различиями результатов изучения влияния денервации на мест-

ные признаки воспаления.

Известно, что в одних случаях при действии повреждающего фактора на денервированную ткань или орган альтерация усугубляется и пролонгируется во времени, а пролиферативная фаза, особенно по периферии очага воспаления, становится слабо выраженной. Наряду с этим описано много случаев, когда в условиях денервации при местных повреждающих воздействиях, например воспалении кожи, вызванном термическим ожогом, проявления альтерации, а также сосудисто-экссудативные изменения менее выражены, чем в обычных условиях. Вместе с тем усугубление воспалительного процесса все же происходит вследствие ослабления репарации ткани, наиболее выраженной на периферии очага воспаления. Вероятно, нервные влияния в воспалительной ткани имеют неодинаковое значение в месте непосредственного действия повреждающего агента и окружающей области, где формируются разнообразные реакции клеток, межклеточного вещества и микрососудов на это повреждение.

Нервно-трофические влияния и сосудисто-экссудативные изменений при воспалении.

Можно считать доказанным, что изменения нервных влияний и нейротрофической функции в очаге воспаления отражаются на микроциркуляции и принимают участие в формировании сосудисто-экссудативных процессов. Однако конкретные механизмы этих влияний пока неясны. Дискутируется вопрос о том, что вызывает изменение свойств микрососудов при воспалении – нарушение их нервной регуляции. Если принять, что в появлении расстройств проницаемости стенок

сосудов в очаге воспаления участвуют нервные влияния, то возникает другой вопрос: в какой мере расстройства микроциркуляции и органного кровообращения обусловлены изменением нервно-трофических влияний и высвобождением нейромедиаторов? И, наконец, в какой зависимости находятся перестройка нервного контроля гемомикроциркуляции и постоянно участвующие в этом процессе классические медиаторы воспаления, например гистамин, кинины, простагландины и лейотриены?

В полной мере ответить на эти вопросы в настоящее время вряд ли возможно, и все же можно привести ряд факторов, раскрывающих некоторые из названных положений. Показано, что при стимуляции симпатических нервов, которая может наблюдаться на ранних этапах воспаления, практически немедленно в икроножной мышце животных происходит усиление свободно-радикальных процессов. Способность симпатического нейромедиатора норадреналина при его накоплении во внешнейнейрональной среде резко усиливать свободно-радикальные процессы общеизвестна. Радикалы кислорода, а также продукты перекисного окисления липидов в ткани очага воспаления непосредственно могут резко увеличивать проницаемость стенок микрососудов и повреждать эндотелиальные клетки. Действие радикалов кислорода на микроциркуляцию в очаге воспаления может реализоваться и опосредованно, в частности в результате в результате активации цикло- и липооксигеназного путей окисления арахидоновой кислоты и усиления биосинтеза простагландинов и лейкотриенов, ингибирования антимедиаторов воспаления, например  $\alpha_1$ -антитрипсина, и усиления образования кининов, раз-

рушения межклеточного матрикса и т.п.

Изменение не только нервно-импульсных, но и собственно нервно-трофических влияний имеет большое значение в изменении свойств микрососудов, хотя данные, свидетельствующие об этом, пока немногочисленны. В качестве примера можно привести следующие факты: сопоставления изменений свойств микрососудов слизистой оболочки полости рта при денервации и блокаде аксотока колхицином в тригеминальных нейронах позволило установить, что в возникновении нейрогенного язвенного стоматита принимают участие и –расстройства импульсной активности нерва, и нарушения аксотока. Денервация тканей на разных уровнях вызывает более выраженные трофические и микроциркуляторные расстройства, чем одна блокада аксотока колхицином.

Высвобождающиеся нейромедиаторы и трофогены при изменении нервных влияний могут модулировать в очаге воспаления эмиграцию лейкоцитов и фагоцитов, оказывать влияние на адгезивные свойства эндотелия.

#### Нервно-трофические влияния и пролиферация при воспалении.

Нервно-трофические влияния определяют уровень зрелости ткани и ее способность к обновлению белкового состава, биогенезу ультраструктур, пролиферации клеток и межклеточного вещества. Эти интра- и экстрацеллюлярные процессы контролируются трофогенами, в связи с чем при изменениях нервных аппаратов в ткани очага воспаления возможны определенные вариации в пролиферативных явлениях, развивающихся в этой ткани. Важным аргументом в пользу данного положения является тот факт, что в эксперименте искусственное повреждение

нервной системы на том или ином уровне, как правило, пролонгирует и затрудняет завершение воспаления. По данным А.М.Чернуха (1965), инфекционное воспаление у крыс при разрушении чувствительной иннервации в отличие от естественного развития процесса сопровождается беспорядочным разрастанием ткани и характеризуется инертностью ее восстановления. Д.Е.Альнери (1966) приводит многочисленные данные, свидетельствующие о том, что при выключении афферентных проводников значительно усиливаются альтеративные процессы и ослабляется репарация паренхиматозных клеток в ткани органов при воспалении.

Исследования последних лет подтвердили эти факты и показали, что афферентные влияния играют важную роль в восстановлении целостности ткани при местных расстройствах кровообращения в очаге воспаления. Очевидно, при естественном течении воспалительного процесса нормализация свойств поврежденных рецепторов, проводников, синаптических контактов и нейронов является важным условием развития пролиферации и восстановления целостности ткани. Нервные влияния нарушаются в случае искусственного в эксперименте, изменения репарации нервных аппаратов в воспалительной ткани. Функциональные свойства нейронов нормализуются главным образом благодаря усилению внутриклеточной регенерации ультраструктур, а поврежденные рецепторные аппараты, нервные волокна и синаптические образования восстанавливаются за счет внутриклеточной регенерации, в том числе компенсаторной гиперплазии, проявляющейся на месте гибели этих нервных структур. Важным механизмом восстановления иннервации является воздействие таких факторов, как факторы роста нерва,

ганглиозиды, циклические нуклеотиды и другие соединения, высвобождающиеся в очаге воспаления в процессе повреждения самих нервных образований (Крыжановский Г.Н., 1989). Проллиферативный процесс, особенно интенсивный на периферии очага воспаления, где в большей степени и регенерируют нервные волокна, характеризуется высокой интенсивностью анаболизма. Трофические нервные влияния контролируют этот процесс, причем имеется определенная последовательность в высвобождении из нервных волокон трофогенов, активирующих их созревание. В нейронах дерепрессия генов, обеспечивающих синтез трофогенов созревания, клеток-мишеней, сопровождается репрессией генов, вызывающих синтез трофогенов пролиферации клеток-мишеней (Крыжановский, 1989).

Существует мнение, что трофогены разных классов, обеспечивающие пролиферацию и созревание клеток-мишеней в очаге воспаления, реализуют влияние через различные циклические нуклеотиды, уровень которых в интра- или экстрацеллюлярной среде определяет митотическую активность клеток. Необходимо отметить, что в регуляции пролиферации и восстановления нормальных паренхиматозно-стромальных отношений в очаге воспаления могут принимать участие и активные нейропептиды, особенно опиоидные пептиды. При стимуляции этими пептидами опиоидных рецепторов афферентных С-волокон ослабляется боль, уменьшается высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний и вследствие этого прекращается активация лейкоцитов и тромбоцитов, устраняются микроциркуляторные расстройства, нарушения гемостаза, зависящих от катехоламинов.

Т.о. расстройства нервно-трофических влияний, нарушая гомеостатические механизмы, сопровождаются прогрессирующим угнетением и извращением метаболизма клеток и тканей со снижением их способности адекватно реагировать на повреждение, что приводит к снижению адаптивных возможностей организма, органов и тканей и в значительной мере определяет выраженность альтеративных изменений и вялость репаративных процессов при воспалении.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ажица Я.И. Трофическая функция нервной системы. – М.: Наука, 1990. – 670 с.
2. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. – Патол. физиол, 1989, № 2. – с. 63-71.
3. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. – М.: Медицина, 1995. – 745 с.
4. Чернух А.М. Воспаление (очерки патологии и экспериментальной терапии). – М.: Медицина, 1979. – 448 с.
5. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.