

## Структурно-функциональные преобразования в симпатическом центре спинного мозга при воздействии гравитационных перегрузок в эксперименте

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Моделирование воздействия гравитационных перегрузок производили путем вращения животных (крыс) на центрифуге по методике П.С. Пащенко [4]. Установлено, что гравитационные перегрузки в остром и хроническом режимах вызывают неодинаковые преобразования в латеральном промежуточном ядре спинного мозга. После острого воздействия перегрузок 4–6 единиц, в нейронах и клетках перинейрональной глии, а также в капиллярном русле развиваются преимущественно первично-реактивные изменения. В отличие от острого воздействия, систематическое воздействие перегрузок сопровождается кумулятивными процессами, выражающимися деструктивными изменениями в нервных и глиальных клетках, межнейронных синапсах, стенке сосудов. Появление дегенерации синапсов по «светлому» типу в определенных пределах может быть защитной реакцией, направленной на уменьшение избыточной синаптической стимуляции нейронов, находящихся и без того в условиях нарушенной трофики. После хронического воздействия гравитационных перегрузок изменения митохондрий сочетаются с выраженной активацией гликолиза в клетках, что свидетельствует о доминировании энергетически менее выгодного пути окисления (по сравнению с митохондриальным) в нейронах спинного мозга. Доминирующим фактором в появлении отмеченных преобразований является нарушения в гемомикроциркуляторном русле. Полученные изменения свидетельствуют об ускоренном старении нейронов спинного мозга, что, вероятно, служит одной из причин раннего появления вегетативных расстройств, а также появлению и декомпенсации профессиональных заболеваний.

**Ключевые слова:** промежуточное латеральное ядро, гравитационные перегрузки, вегетативная нервная система, спинной мозг, нервные центры, авиационная медицина, профессиональные заболевания.

**Введение.** Одним из важнейших научных направлений функциональной морфологии является изучение особенностей строения различных отделов центральной нервной системы при воздействии естественных или искусственно создаваемых факторов внешней среды.

У летчиков-истребителей, во время выполнения сложных этапов пилотажа, могут возникать нарушения зрения (появление «серой и черной пелены»), кратковременные расстройства сознания, появление вегетативных и эндокринных расстройств. Даже в молодом возрасте диагностируются ранние признаки атеросклероза, обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и другие заболевания [9]. В связи с особенностями регламентации летной работы, гравитационные перегрузки, как и другие факторы полета, действуют на организм летчиков на протяжении двух-трех десятилетий и могут способствовать развитию указанных заболеваний. На возникновение и связь последних с действием гравитационных перегрузок имеются прямые указания [2].

Известно, что центральное спинномозговое представительство вегетативной нервной системы сосредоточено преимущественно в боковом роге (симпатический центр). Большинство нейронов симпатического центра сосредоточено в основной части промежуточного латерального ядра.

Нейроны ядер боковых рогов спинного мозга (СМ) крыс исследованы в работах А.А. Козельской [3], а их ультраструктура в работе П.С. Пащенко [4]. В этих ядрах нейроны небольших размеров, имеют овальную форму, а диаметр порядка 15–45 мкм. Они имеют меньшие размеры тела, ядра, ядрышка, чем клетки собственных ядер вентральных и дорсальных рогов. После многократного воздействия ГП сразу после эксперимента в чувствительных ядрах дорсальных рогов наблюдалась значительная гидратация с явлениями эндоцеллюлярного отека, вплоть до вакуолизации. В двигательных ядрах вентральных рогов отмечено незначительное набухание нейронов с явлениями тотального гиперхроматоза, а иногда центрального хроматолиза, единичные нейроны были сморщены [4].

М.Г. Порфирьев [6], В.П. Курковский [5], П.С. Пащенко [8], Б.В. Рисман [7] установили, что после хронического воздействия ГП на организм животных в нейронах серого вещества СМ наблюдаются реактивные и деструктивные преобразования, однако детальный анализ работ данных авторов затруднен, ввиду отсутствия единых методик проведения эксперимента, а также универсальной биологической модели. Если исследованию воздействия ГП на нейроны и капилляры передних и задних рогов имеются единичные работы, то состояние структур промежу-

точного латерального ядра практически не освещены в современной литературе.

**Цель исследования.** Исследовать структурные преобразования в главной части промежуточного латерального ядра спинного мозга после острого и хронического воздействия ГП.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 36 белых беспородных крысах-самцах в возрасте 8 и 21 недели. Контрольную группу составили 12 животных. Объектом исследования служили нейроны главной части латерального промежуточного ядра, нервные волокна и межнейронные синапсы на уровне четырех верхних грудных сегментов, а также сосуды спинного мозга. Моделирование воздействия ГП производили путем вращения животных на центрифуге, имеющей радиус плеча 1,5 м [2]. Методика проведения эксперимента включала: график воздействия ГП, регламентацию воздействующего фактора в день эксперимента и в течение экспериментальной недели, организацию эксперимента на протяжении исследуемых этапов постнатального онтогенеза.

График воздействия перегрузок разработан в соответствии со значениями параметров этого фактора, имеющими место при выполнении летчиками фигур сложного пилотажа в реальном полете. График включает одиннадцать следующих друг за другом «площадок» различной продолжительности: от 3 до 60 с. Величина перегрузки колеблется от 4 до 6 единиц, градиент нарастания и спада – порядка 0,4–0,6 ед/с. Регламентация воздействия перегрузок в день эксперимента предполагает вращение животных по графику, повторяющемуся трижды, с двумя перерывами по 20 мин каждый, что соответствует регламентации летной работы при трех полетах в смену. В процессе перерыва между вращениями животные свободно находились в открытых контейнерах. В ходе исследования были применены 2 варианта экспериментальной недели, отличающиеся между собой последовательностью чередования трех экспериментальных и четырех свободных дней.

Острое воздействие (1 серия) моделировали путем 3-кратного вращения животных на центрифуге по графику с 20-минутными перерывами.

Хроническое воздействие (2 серия) производили по регламенту 2 чередующихся вариантов экспериментальной недели на протяжении 13 недель. Были использованы два типовых варианта экспериментальной недели. Через 20 мин после вращения животных декапитировали. Материалом для исследования служили нейроны нервного симпатического центра, а также нейроглия, межнейронные синапсы, нервные волокна, капилляры серого вещества СМ. В дальнейшем материал подвергался исследованиям на светооптическом и электронно-микроскопическом уровнях. Гистологические срезы окрашивали с помощью раствора толuidина. Определяли размеры нейронов, площадь их ядра и цитоплазмы, показатель ядерно-цитоплазматического отношения. После изучения ультратонких срезов на электронном

микроскопе «JEM 100С» и «Hitachi» в трансмиссионном режиме исследовали цитоплазматические органеллы клеток. Морфометрическому анализу подверглись митохондрии, эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи, лизосомы, а также ультраструктура межнейронных синапсов. Оценку статистической значимости различий между данными контроля и эксперимента проводили по t-критерию Стьюдента. Для оценки клеточного метаболизма оценивали содержание рибонуклеиновой кислоты путем окраски депарафинизированных срезов толщиной 7 мкм галоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону, а также глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в свежемороженых срезах тетразолиевым методом.

**Результаты и их обсуждение.** После острого воздействия ГП все животные остались живы, однако у них были отмечены быстро проходящие нарушения координации движений. При светооптическом исследовании структурные преобразования выражались увеличением количества гиперхромных нейронов до  $64 \pm 1,2\%$  от исследуемой клеточной совокупности, при контрольном значении данного показателя  $18 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,05$ ). При электронно-микроскопическом исследовании после острого воздействия ГП на внутренней поверхности кариолеммы нейронов выявлено отложение конденсированного хроматина (гетерохроматина), что было не характерно для таковой у контрольных животных. Цитолемма нейронов нередко имела неровные контуры, наблюдались инвагинации цитоплазмы в углубления ядерной оболочки. Перинуклеарная цистерна кариолеммы локально расширена. В цитоплазме нейронов наиболее чувствительными к острому воздействию оказались митохондрии. Часть митохондрий имели частичную редукцию крист, другие находились в состоянии субтотального разрушения. При этом отдельные митохондрии сохраняли обычное строение. Выявлена также гипертрофия структур пластинчатого комплекса Гольджи, расширение цистерн эндоплазматической сети (ЭПС), рисунок 1.

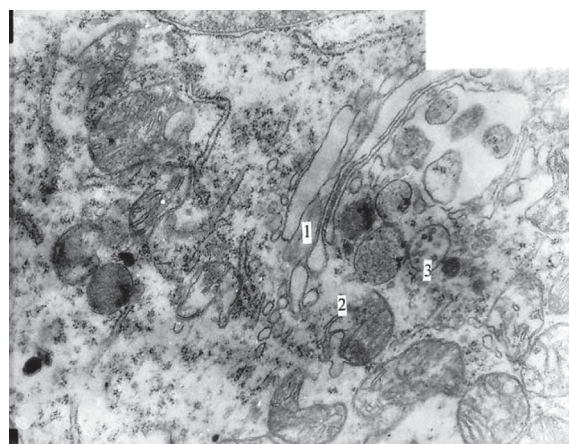


Рис. 1. Фрагмент нейрона бокового рога грудного отдела СМ крысы после острого воздействия ГП: 1 – гипертрофированный участок ЭПС; 2 – частичная деструкция крист митохондрий; 3 – мультивезикулярные тельца. Ув.  $\times 13000$



Развитие указанных изменений в нейронах СМ можно объяснить включением их в реакцию на острое воздействие ГП. Представленные изменения подтверждаются результатами морфометрических данных. Установлено увеличение доли гранулярной эндоплазматической сети, гипертрофия комплекса Гольджи, являющаяся признаком усиления синтетических процессов в клетке, а также уменьшение удельной доли митохондрий в сочетании с расширением межкристиных промежутков, что может свидетельствовать о закономерном повышении функциональной активности некоторых из этих органелл (табл. 1).

Таблица 1

**Доля цитоплазматических структур в нейронах латерального промежуточного ядра спинного мозга крыс после острого воздействия ГП, % (X±m)**

Группа животных	Митохондрии	Эндоплазматическая сеть	Комплекс Гольджи
Контрольная	66±2,3	21±1,2	9±0,1
Острого воздействия	31±1,0*	42±1,9*	15±0,2*

Примечание: \* – p<0,05.

Деструкция отдельных митохондрий подтверждает тот факт, что параметры перегрузки, которую испытывают животные в остром эксперименте, являются для них значимыми.

В межнейронных синапсах обнаружены определенные структурные преобразования, характеризующиеся перераспределением синаптических пузырьков с преимущественной их концентрацией у пресинаптической мембраны. Митохондрии в данной части синапса частично разрушены, их кристы укорочены, а межкристиные промежутки расширены. Синаптическая щель выполнена осмиофильным материалом. Постсинаптическое уплотнение прослеживается на значительном протяжении (рис. 2). В проведенных ранее



Рис. 2. Аксосоматический синапс в СМ крысы после острого воздействия ГП: 1 – пресинаптическая терминаль; 2 – светлые пузырьки; 3 – темные пузырьки; 4 – постсинаптическое уплотнение; 5 – митохондрии. Ув. ×40000

исследованиях [4, 6] подобные изменения синапсов встречались в нейронах ядер заднего и переднего рогов, что свидетельствует о генерализации данного процесса в структурах СМ. Они являются ультраструктурными признаками повышения функциональной активности синапсов, которая может приводить к усиленной синаптической стимуляции центральных симпатических нейронов. В связи с этим уменьшение числа активных синапсов можно рассматривать, как компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на снижение потока необычной по силе и сочетанию афферентной импульсации из органов и тканей, возникающей в результате их деформации, вызванной воздействием ГП.

Изменения гемомикроциркуляторного русла характеризовались полнокровием капилляров, без выраженных деструктивных изменений в стенке этих сосудов.

Повышение активности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в нейронах наряду с гипертрофией внутриклеточных органелл является признаком интенсификации внемитохондриального окисления. При этом гликолиз становится доминирующим путем окисления в клетке, более адекватным для поддержания их функциональной активности при воздействии гипергравитации. Поскольку этот путь окисления является энергетически менее экономичным процессом по сравнению с митохондриальным окислением, то длительное его доминирование в нервных клетках приводит к истощению последних. Поэтому в части нейронов развиваются деструктивные процессы в виде мелких и более крупных вакуолей, занимающие как центральные, так и периферические отделы цитоплазмы. Деструкция мембранных компонентов клеточных органелл вызывает закономерное увеличение количества вторичных лизосом (рис. 3).

После хронического воздействия ГП, наряду с реактивными изменениями отмечены выраженные деструктивные процессы в нейронах, межнейронных синапсах, клетках глии, а также в сосудах серого ве-

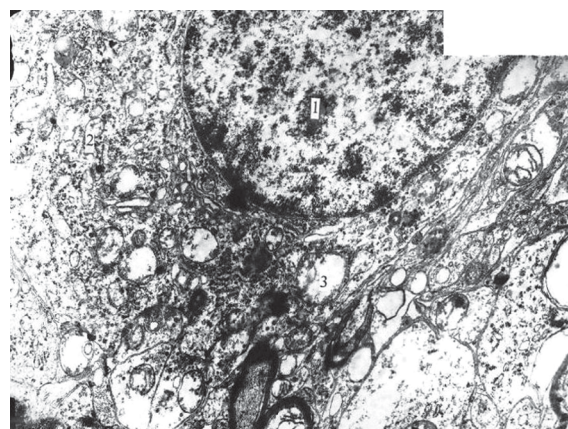


Рис. 3. Фрагмент цитоплазмы нейрона с тотальным разрушением крист митохондрий после хронического воздействия ГП. 1 – ядро; 2 – цитоплазма; 3 – митохондрии. Ув. ×8300

щества латерального промежуточного ядра спинного мозга.

При светооптическом исследовании выявлены разнонаправленные изменения интенсивности окраски ядер и цитоплазмы нейронов. Характерным был гиперхроматоз ядер, укрупнение глыбок базофильного вещества цитоплазмы. Выявленная дисхромия была истинной, то есть не связанной с уменьшением концентрации окрашенных компонентов цитоплазмы нейронов, которая может быть, например, обусловлена увеличением размеров клетки. Снижение интенсивности окраски нейронов сочеталось в некоторых случаях с уменьшением площади их тел и цитоплазмы (табл. 2).

Таблица 2

**Морфометрические показатели нейронов латерального промежуточного ядра спинного мозга крыс после хронического воздействия ГП, % (X±m)**

Группа животных	Площадь клетки, мкм <sup>2</sup>	Площадь ядра (ПЯ), мкм <sup>2</sup>	Площадь цитоплазмы (ПЦ), мкм <sup>2</sup>	ПЯ/ПЦ
Контрольная	441,41±1,09	71,88±1,00	339,52±1,52	0,22
Хроническое воздействие ГП	214,06±2,00*	44,20±0,50	169,86±1,32*	0,29

Примечание: \* – p<0,001.

На всем протяжении кариолеммы обнаруживаются неровности с многочисленными инвагинациями цитоплазмы. При этом, как и после острого воздействия ГП наиболее чувствительными из цитоплазматических структур к воздействию оказались митохондрии, значительная часть которых были разрушены. Выявлено снижение доли митохондрий в цитоплазме нервных клеток, что в сочетании с изменениями их ультраструктуры может приводить к нарушениям митохондриального окисления. Нередко деструктивные процессы в митохондриях сопровождаются гипертрофией комплекса Гольджи, и гранулярной эндоплазматической сети. Этот факт свидетельствует о том, что разрушение части митохондрий не всегда приводит к полному прекращению синтетических процессов в нервных клетках. После хронического воздействия ГП деструктивные процессы и метаболические нарушения в митохондриях цитоплазмы нейронов латерального промежуточного ядра спинного мозга крыс сопровождаются повышением активности ферментов анаэробного окисления. Тем не менее, цитоспектрофотометрически отмечено не уменьшение, а наоборот увеличение содержания рибонуклеиновой кислоты (РНК) на 34% по сравнению с контрольным уровнем. При цитохимическом исследовании выявляется изменение активности ключевого фермента пентозофосфатного цикла Г-6-ФДГ, активность которой повысилась на 56,9%, что в сочетании с увеличением содержания РНК является признаком усиления синтетических процессов в нейрците, свидетельствующими об усилении адаптационных резервов нейрцита.

В нервных центрах СМ наряду с изменениями структуры нейронов выявлены признаки межнейронной дезинтеграции, которые проявлялись дегенерацией синапсов по «светлому» типу (рис. 4). Нарушения в системе «нейрон-нейроглия» обусловлены деструкцией клеток перинейрональной глии, что в некоторых случаях может существенным образом нарушить трофику нервных клеток.

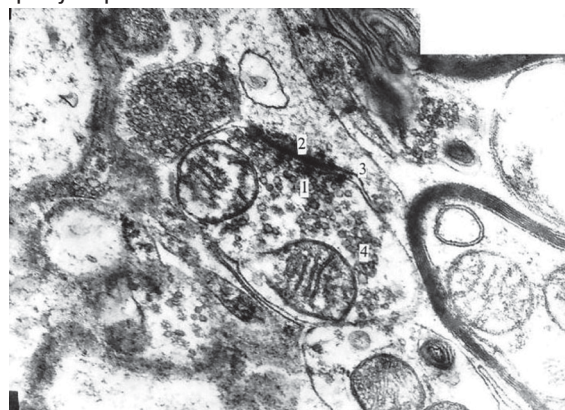


Рис. 4. Аксосоматический синапс в СМ крысы после хронического воздействия ГП: 1 – пресинаптическая часть; 2 – постсинаптическое уплотнение; 3 – синаптическая щель; 4 – синаптические пузырьки. Ув. ×26000

Среди нервных проводников в большей степени подвержены изменениям миелиновые нервные волокна, в которых отмечены расслоение миелина с появлением светлых бесструктурных пространств между его слоями (рис. 5).

Структурные превращения в нервной ткани после систематического воздействия на организм ГП, развиваются на фоне определенных преобразований со стороны гемомикроциркуляторного русла. Изменения в капиллярах наибольшего развития достигают в поясничном отделе спинного мозга. Они выражаются в деформации ядер и деструкции органелл эндотелио-

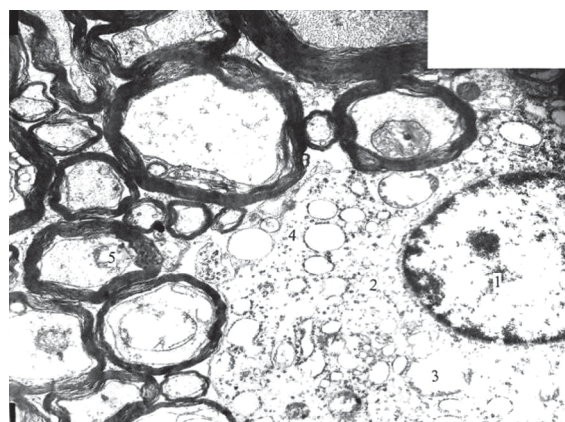


Рис. 5. Расширение цистерн ЭПС и деструкция кист митохондрий в цитоплазме нейронов грудного отдела СМ: 1 – ядро; 2 – цитоплазма; 3 – разрушенные митохондрии; 4 – цистерны ЭПС; 5 – волокна белого вещества. Ув. ×8300



цитов стенок капилляров, перикапиллярном отеке, склеивание эритроцитов в просвете этих сосудов. Изменения капилляров в поясничном отделе СМ нарушают трансэндотелиальный транспорт и могли способствовать развитию деструктивных процессов в нервной ткани.

В целом, нейроны бокового рога СМ проявляют различную устойчивость к воздействию ГП. Динамика изменений в нейронах, проходит все последовательные этапы от набухания, вакуолизации вплоть до гибели этих клеток.

Таким образом, ГП в остром и хроническом режимах вызывают неодинаковые преобразования в СМ. Наличие реактивных изменений в СМ после острого воздействия ГП и развитие выраженных деструктивных процессов в нервных клетках, глии, синапсах вызванное повторным, хроническим (систематическим) воздействием ГП свидетельствует о мозаичности их распространения и может считаться кумулятивным. Появление дегенерации синапсов по «светлому» типу в определенных пределах может быть защитной реакцией, направленной на уменьшение избыточной синаптической стимуляции нейронов, находящихся и без того в условиях нарушенной трофики. После хронического воздействия ГП изменения митохондрий в нейронах СМ сочетаются с выраженной активацией гликолиза в клетках, что свидетельствует о доминировании энергетически менее выгодного пути окисления (по сравнению с митохондриальным). Доминирующим фактором в появлении отмеченных преобразований является нарушение гемомикроциркуляторного русла.

Приведенные морфофункциональные изменения СМ после воздействия систематических ГП свидетельствуют об ускоренном старении нейронов симпатического центра спинного мозга, что, вероятно, служит одной из причин раннего появления вегетатив-

ных расстройств, а также появлению и декомпенсации профессиональных заболеваний.

### Литература

1. Вартборонов, Р.А. Реакция регионарного сосудистого тонуса при действии ортостатической и гравитационной нагрузок. / Р.А. Вартборонов, Е.В. Баранов // Космич. биология и авиакосмич. – Медицина. – 1991. – Т. 25, № 5. – С. 6–8.
2. Домашук, Ю.П. Переносимость перегрузок +G летчиками с отклонениями в состоянии здоровья / Ю.П. Домашук / Космич. биология, авиакосм. медицина. – 1988. – Т. 22, № 4. – С. 84–86.
3. Козельская, Л.А. Топография сегментов и ядер спинного мозга у лабораторных животных: автореф. дис. ...канд. биол. наук / Л.А. Козельская – Казань, 1984. – 17 с.
4. Пашенко, П.С. Симпато-адреналовая и гипофиз-надпочечниковая системы в условиях воздействия на организм гравитационных перегрузок: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П.С. Пашенко. – СПб., 1993. – 21 с.
5. Курковский, В.П. Об изменениях в центральной и некоторых отделах периферической нервной системы при повторных перегрузках / В.П. Курковский // Тез. конф. Воен.-мед. акад. – Л., 1954. – С. 71–73.
6. Порфирьев, М.Г. Изменение кровеносного русла оболочек спинного мозга после воздействия гравитационных перегрузок разных направлений / М.Г. Порфирьев // Арх. анатомии гистологии и эмбриологии. – 1977. – Т. 73, № 10. – С. 55–60.
7. Рисман, Б.В. Морфология регуляторных систем организма в условиях воздействия гравитационных перегрузок (некоторые итоги и перспективы) / Б.В. Рисман. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 95.
8. Пашенко, П.С. Структурные изменения в нервных центрах спинного мозга при воздействии перегрузок +Gz. / П.С. Пашенко, Б.В. Рисман // Мат. 22 конф. по космич. биол. и авиакосмич. мед. – М., 2002. – С. 1000.
9. Пашенко, П.С. Структурные преобразования в сером веществе спинного мозга после воздействия гравитационных перегрузок (ГП) / П.С. Пашенко, Б.В. Рисман // Морфология. – 2002. – Т. 121. – № 1. – С. 49.
10. Pitts, G.C., Bull L.S., Oyama S. Effect of chronic centrifugation on body composition in the rat / G.C. Pitts, L.S. Bull, S. Oyama // Amer. J. Physiol. – 1972. – Vol. 223, № 5. – P. 1044–1048.

B.V. Risman, P.S. Pashchenko

### Structural and functional changes in sympathetic center of spinal cord under influence of gravitational overloads in experiment

**Abstract.** Simulation of gravitational accelerations produced by rotation of the animals (rats) in a centrifuge according to P.S. Paschenko procedure [4]. It is found that the gravitational accelerations in acute and chronic conditions cause unequal conversion into intermediate lateral nucleus spinal cord. After acute exposure 4–6 units overload in neurons and glial cells perineuronal as well as capillary channel develop mainly primary reactive changes. In contrast to the acute effects, the systematic effect of gravitational forces is accompanied by a cumulative process expressing destructive changes in neuronal and glial cells of interneuronal synapses, the vascular wall. The appearance of degeneration of synapses «light» type within a certain range can be a defensive reaction aimed at reducing excess synaptic stimulation of neurons that are already in violation of the trophic conditions. After chronic exposure to changes in the gravitational overloads mitochondria combined with a pronounced activation of glycolysis in cells, indicating the dominance of energetically less favorable way of oxidation (in comparison with the mitochondrial) in the neurons of the spinal cord. The dominant factor in the emergence of these transformations is in violation hemomicrocirculatory bed. These changes indicative of accelerated aging neurons in the spinal cord, which is probably one of the reasons is the early appearance of autonomic disorders, as well as the emergence of occupational diseases and decompensation.

**Key words:** intermediate lateral nucleus, gravitational overloads, the autonomic nervous system, the spinal cord, nerve centers, aviation medicine, occupational diseases.

Контактный телефон: 8-921-748-23-29; e-mail: bobdoc@inbox.ru