

УДК 616.839:616-008.9-081

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ КАК КОМПОНЕНТ ПАТО- И МОРФОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОТОКСИКОЗА

В.В. Новочадов, В.Б. Писарев, В.И. Фролов

Кафедра патологической анатомии ВолГМУ,
Волгоградский научный центр РАМН и Администрации Волгоградской области

В настоящее время четко сформировано представление об эндотоксикозе (ЭТ), как типовом патологическом процессе, основу пато- и морфогенеза которого составляет неконтролируемый перенос по организму эндогенных токсических соединений со вторичным повреждением клеток-мишеней, органов и тканей [1, 2, 4-10]. При этом, на наш взгляд, необоснованно мало внимания уделено проблемам нарушений со стороны вегетативной регуляции основных органов-мишеней ЭТ, морфологическим субстратом которых является повреждение различных симпатических и парасимпатических структур. В осо-

бенности роль этих процессов должна проявляться в хронической ситуации, являясь компонентом эндогенизации патологии [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Раскрытие закономерностей участия различных отделов вегетативной нервной системы в пато- и морфогенез полиорганной недостаточности при хроническом эндотоксикозе.

МЕТОДИКА РАБОТЫ

Хронический ЭТ был моделирован у 24 крыс путем многократного введения умеренных доз тетрахлорметана и микробного липополисахарида по

Таблица 1

Значимые корреляции (r) между показателями морфометрии печени и элементов вегетативной нервной системы у крыс на 30-е сутки хронического ЭТ

Морфометрия печени	Морфометрия элементов вегетативной нервной системы
ОД центральных вен	ОД ядер нейронов симпатических ганглиев C4 – Th2 (-0.694) ОД ядер нейронов дорсального ядра блуждающего нерва (-0.693) ОД ядер нейронов стволовых ретикулярных структур (0.693) ОП нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса (-0.731) ОП нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса (-0.694) ОП нейронов серого бугра гипоталамуса (0.731)
ОД соединительной ткани	СО ядер нейронов латерального мамиллярного ядра гипоталамуса (0.737) СО ядер нейронов субталамического ядра (0.739) СО ядер нейронов сенсорного ядра блуждающего нерва (-0.806) СО ядер нейронов медиального мамиллярного ядра гипоталамуса (-0.801) ОП нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса (-0.839)
ОД гепатоцитов	СО ядер нейронов симпатических ганглиев C4 – Th2 (0.683) СО ядер нейронов боковых рогов спинного мозга Th3 – Th9 (0.707) СО ядер дорсального ядра блуждающего нерва (0.709) СО ядер нейронов заднего гипоталамического ядра (0.777) СО ядер сенсорного ядра блуждающего нерва (-0.734)
ОД клеток Купфера	ОД ядер сенсорного ядра блуждающего нерва (0.693) ОП нейронов заднего гипоталамического ядра (0.698) СО ядер нейронов латерального преоптического ядра (-0.785) СП ядер сенсорного ядра блуждающего нерва (-0.759)
СО ядер гепатоцитов	СО ядер нейронов парасимпатических ганглиев ворот печени (-0.876) СО нейронов симпатических ганглиев Th10 – L2 (0.782) ОД ядер нейронов боковых рогов спинного мозга C4 – Th2 (0.803) СО ядер дорсального ядра блуждающего нерва (0.687) СО ядер нейронов аркуатного ядра гипоталамуса (0.887) СО ядер нейронов латерального гипоталамического ядра (0.803) СО ядер нейронов серого бугра гипоталамуса (0.663) ОП нейронов супраоптического ядра гипоталамуса (-0.710)
СО ядер клеток Купфера	СО ядер нейронов сенсорного ядра блуждающего нерва (0.735) СО ядер нейронов спинного мозга C4 – Th2 (-0.831) ОП нейронов медиального мамиллярного ядра гипоталамуса (0.719) СО ядер нейронов латерального мамиллярного ядра гипоталамуса (-0.843) СО ядер нейронов субталамического ядра (0.8434)

оригинальной методике в течение 30, 60 и 90 сут. Восемь животных составили контрольную группу. При морфологическом исследовании тканей печени, почек, легких, сердца использовали окраски гематоксилином и эозином, элементы нервной ткани дополнительно окрашивали по Нисслию, серебром по Бильшовскому. Для морфометрического исследования использован компьютерный комплекс «Видеотест-Морфо 4.0» (Россия) со встроенной системой статистической обработки. Исследованию были подвергнуты ткани паренхиматозных органов, ядра гипоталамуса, продолговатого мозга, боковые рога спинного мозга, паравертебральные симпатические и периферические парасимпатические ганглии внутренних органов. Корреляционный анализ проведен для всех 148 математически независимых показателей (10878 пар) с помощью программного пакета АРКАДА (Диалог-МГУ, Россия). Все они были разбиты на 4 логические подсистемы, в результате пошагового анализа которых было выявлено более 400 значимых математических связей, имеющих логическое объяснение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Так, для печени была выявлена прямая корреляция ОД центральных вен с ОД ядер нейронов ретикулярных структур продолговатого мозга

(0.693), обратная — с ОД ядер нейронов паравертебральных симпатических ганглиев C4–Th2 (-0.694) и дорсального ядра блуждающего нерва (-0.698), что может свидетельствовать о влиянии этих структур на гемодинамику печени при хроническом ЭТ (табл. 1).

При изучении объема ядер гепатоцитов были выявлены положительные корреляции с СО ядер нейронов аркуатного ядра (0.887), латерального гипоталамического ядра (0.803) и серого бугра гипоталамуса (0.663). Обратная коррелятивная связь оказалась характерной для СО ядер нейронов парасимпатических ганглиев вблизи ворот печени (-0.876). При исследовании объема ядер клеток Купфера была выявлена прямая связь с ОП нейронов медиальных мамиллярных ядер (0.719) и обратная — латеральных мамиллярных ядер (-0.843). Это позволяет говорить о реципрокности данных нейронных структур по отношению к регуляции макрофагальной системы печени.

При анализе корреляционных связей между показателями морфометрии почек и различных элементов вегетативной нервной системы выявлено более 50 значимых математических связей, наиболее сильные из которых и имеющие логическое объяснение, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Значимые корреляции (r) между показателями морфометрии почек и элементов вегетативной нервной системы у крыс на 30-е сутки хронического ЭТ

Морфометрия печени	Морфометрия элементов вегетативной нервной системы
ОД клубочков	ОД ядер нейронов сенсорного ядра блуждающего нерва (0.677) ОП ядер нейронов ретикулярных структур продолговатого мозга (0.698) СО ядер нейронов медиального мамиллярного ядра гипоталамуса (-0.698) СО ядер нейронов супраоптического ядра гипоталамуса (0.718) СО ядер нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса (0.750) ОП нейронов латерального гипоталамического ядра (-0.698) ОД ядер дорсального ядра блуждающего нерва (0.667) СО ядер нейронов латерального гипоталамического ядра (0.791) ОП нейронов серого бугра (-0.790)
ОД эпителия канальцев	СО ядер нейронов симпатических ганглиев C4 – Th2 (0.767) СО ядер нейронов боковых рогов спинного мозга C4 – Th2 (0.742) ОД ядер нейронов дорсального ядра блуждающего нерва (-0.704) СО ядер нейронов латерального преоптического ядра гипоталамуса (0.754) ОП нейронов медиального преоптического ядра гипоталамуса (0.712) СО ядер нейронов латерального гипоталамического ядра (0.790) СО ядер нейронов серого бугра (0.791)
ОД соединительной ткани	СО ядер нейронов медиального мамиллярного ядра гипоталамуса (-0.671) СО ядер нейронов субталамического ядра (-0.738)
ОД сосудов	ОД ядер нейронов сенсорного ядра блуждающего нерва (0.745) СО ядер нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса (0.669) СО ядер нейронов субталамического ядра (-0.756)
СО ядер эпителия дистальных канальцев	ОД ядер нейронов симпатических ганглиев C4 – Th2 (0.758) ОД ядер нейронов симпатических ганглиев Th10 – L2 (0.751) ОД ядер нейронов боковых рогов спинного мозга C4 – Th2 (0.786) СО ядер нейронов дорсального ядра блуждающего нерва (0.834) СО ядер нейронов стволовых ретикулярных структур (0.841) СО ядер нейронов сенсорного ядра блуждающего нерва (0.768) СО ядер нейронов латерального гипоталамического ядра (0.786) СО ядер нейронов латерального гипоталамического ядра (0.786)

При анализе показателей морфометрии клубочков были выявлены их корреляционные связи с ОД, СО и ОП различных вегетативных структур, преимущественно продолговатого мозга и гипоталамуса. Две положительные корреляции найдены между ОД клубочков и ОД нейронов дорсального и сенсорного ядер блуждающего нерва (0.667-0.677). Наиболее интересными являлись положительные корреляции между ОД клубочков и СО ядер нейронов супраоптического, дорсомедиального ядер гипоталамуса, латерального гипоталамического ядра (в пределах 0.718-0.791), отрицательные корреляции между этими же показателями и морфометрическими показателями нейронов медиального мамиллярного, латерального гипоталамического ядер и серого бугра (в пределах -0.698-0.790). Выявленные связи показывают наличие противоположных влияний со стороны высших вегетативных структур на развитие повреждения клубочков при хроническом ЭТ.

Для показателей морфометрии канальцев был выявлен несколько иной спектр корреляционных связей. Между ОД просвета канальцев и СО нейронов симпатических ганглиев существовала прямая

корреляция (0,767), между этим же показателем и СО нейронов боковых рогов спинного мозга – обратная (-0,754), тогда как в отношении ОД эпителия канальцев обе связи были положительными (0,687 и 0,742). Связи между ОД канальцев и показателями морфометрии нейронов ядер блуждающего нерва и супрахиазматического ядра гипоталамуса были преимущественно отрицательными, для остальных ядер гипоталамуса – положительные (в пределах 0,482 – 0,791). Небольшое количество сильных корреляционных связей было выявлено для ОД соединительной ткани и сосудов почечной паренхимы: положительных в отношении ядер блуждающего нерва и паравентрикулярного ядра гипоталамуса, отрицательных – в отношении медиальных мамиллярных тел и субталамического ядра.

При всего двух положительных сильных корреляциях СО ядер проксимальных канальцев, было выявлено достаточно большое количество связей аналогичного показателя дистальных канальцев (основной зоны повреждения почек при хроническом ЭТ) с показателями морфометрии вегетативных структур. Они выявлены для ОД нейронов

Таблица 3

Значимые корреляции (r) между показателями морфометрии легких и элементов вегетативной нервной системы у крыс на 30-е сутки хронического ЭТ

Морфометрия легких	Морфометрия элементов вегетативной нервной системы
ОД альвеолярного эксудата	СО ядер нейронов стволовых ретикулярных структур (0.790) СО ядер нейронов вентромедиального ядра гипоталамуса (0.816) ОП нейронов латерального мамиллярного ядра гипоталамуса (0.750)
ОД соединительной ткани	ОП нейронов парасимпатических ганглиев корня легкого (0.693) ОД нейронов симпатических ганглиев Th3 – Th9 (-0.697) СО ядер нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса (0.803) ОП нейронов вентромедиального ядра гипоталамуса (0.832) ОП нейронов латерального гипоталамического бугра (0.690)
ОД альвеолоцитов	СО ядер нейронов боковых рогов спинного мозга Th10 – L2 (-0.867) ОД нейронов дорсального ядра блуждающего нерва (-0.690) СО ядер нейронов серого бугра (0.672)
ОД макрофагов	ОП нейронов парасимпатических ганглиев корня легкого (0.682) СО ядер нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса (0.689)
ОД сосудов	ОД ядер нейронов симпатических ганглиев C4 – Th2 (0.681) ОД ядер нейронов боковых рогов спинного мозга C4 – Th2 (0.850) СО ядер нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса (0.634) СО ядер нейронов серого бугра (0.669)
СО ядер альвеолоцитов	ОП нейронов перибронхиальных парасимпатических ганглиев (0.730) СО ядер нейронов симпатических ганглиев Th3 – Th9 (0.680) СО ядер нейронов боковых рогов спинного мозга C4 – Th2 (0.723) СО ядер нейронов сенсорного ядра блуждающего нерва (-0.694) СО ядер нейронов стволовых ретикулярных структур (-0.691) СО ядер нейронов супраоптического ядра гипоталамуса (0.717) СО ядер нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса (0.723) СО ядер нейронов вентромедиального ядра гипоталамуса (0.781) ОП нейронов субталамического ядра (0.671)
СО ядер макрофагов	ОП нейронов парасимпатических ганглиев корня легкого (0.693) СО ядер нейронов симпатических ганглиев C4 – Th2 (0.775) ОП нейронов боковых рогов спинного мозга C4 – Th2 (0.893) ОП нейронов боковых рогов спинного мозга Th3 – Th9 (0.704) СО ядер нейронов сенсорного ядра блуждающего нерва (-0.841) СО ядер нейронов стволовых ретикулярных структур (-0.756) СО ядер нейронов вентромедиального ядра гипоталамуса (0.785)

симпатических ганглиев, боковых рогов спинного мозга, СО ядер нейронов вегетативных структур продолговатого мозга и гипоталамуса (все 8 – положительные в пределах 0,751 – 0,834).

Результаты корреляционного анализа между показателями морфометрии ткани легких и вегетативных структур приведены в таблице 3.

Как видно из представленных данных, воздушность легкого не была связана с большим числом морфометрических показателей легкого: только положительная корреляция с СО нейронов симпатических ганглиев соответствующего уровня (0,693) и отрицательная корреляция с ОД нейронов стволовых ретикулярных структур (-0,730) были достоверными. Показатели морфометрии парасимпатических ганглиев корня легкого имели положительные корреляции с ОД соединительной ткани, макрофагов и СО ядер альвеолоцитов (в

пределах 0,682 – 0,693), аналогичные показатели нейронов симпатических ганглиев и боковых рогов спинного мозга – отрицательные с ОД соединительной ткани (-0,697) и положительные с СО ядер альвеолоцитов и альвеолярных макрофагов (0,680-0,775).

Связи со структурами блуждающего нерва не были многочисленными и сильными. Обращало на себя внимание наличие большого числа связей между морфометрическими показателями нейронов ретикулярных стволовых структур, дорсомедиального и вентромедиального ядер гипоталамуса (более 10 порядка 0,690 – 0,832). Отдельные связи зафиксированы для субталамического ядра и серого бугра. Они также свидетельствовали об участии названных структур в регуляции морфофункционального статуса легочной паренхимы при хроническом ЭТ.

Таблица 4

Значимые корреляции (r) между показателями морфометрии сердца и элементов вегетативной нервной системы у крыс на 30-е сутки хронического ЭТ

Морфометрия сердца	Морфометрия элементов вегетативной нервной системы
ОД КМЦ	ОП нейронов парасимпатических ганглиев коня легкого (-0,729) СО ядер нейронов дорсального ядра блуждающего нерва (0,744) СО ядер нейронов латерального мамиллярного ядра гипоталамуса (-0,672)
ОД сосудов	СО ядер нейронов парасимпатических ганглиев сердца (0,725) ОП нейронов парасимпатических ганглиев корня легкого (0,694) СО ядер нейронов симпатических ганглиев C4-Th2 (0,710) СО ядер нейронов дорсального ядра блуждающего нерва (-0,701)
ОД сателлитов	ОП нейронов симпатических ганглиев (-0,720)
ОД соединительной ткани	СО ядер нейронов симпатических ганглиев C4-Th2 (0,685) СО ядер нейронов боковых рогов спинного мозга Th10 – L2 (-0,713) ОД нейронов дорсального ядра блуждающего нерва (-0,824)
Толщина КМЦ	ОП нейронов парасимпатических ганглиев сердца (-0,725) ОД ядер нейронов симпатических ганглиев C4 – Th2 (0,866) СО ядер нейронов сенсорного ядра блуждающего нерва (-0,735) СО ядер нейронов стволовых ретикулярных структур (-0,670) ОП нейронов латерального гипоталамического ядра (-0,690) СО ядер нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса (0,715)
Сечение КМЦ	ОД ядер нейронов симпатических ганглиев C4 – Th2 (-0,669) ОД ядер нейронов боковых рогов спинного мозга C4 – Th2 (0,680) СО ядер нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса (0,688)

При корреляционном анализе между показателями морфометрии миокарда и различных отделов вегетативной нервной системы также был выявлен ряд существенных связей (табл. 4).

В ходе корреляционного анализа была выявлена достоверная отрицательная зависимость между размерами нейронов паравертебральных ганглиев уровней C5-Th2 и толщиной КМЦ ($r=-0,866$). Характерной являлась также положительная корреляция между объемной долей сосудов миокарда и размерами нейронов паравертебральных ганглиев (в пределах 0,664-0,783). Аналогичные корреляции с параметрами нейронов ганглиев ниже лежа-

щих сегментов (Th4-Th9 и Th10-L2), а также морфометрии нейронов боковых рогов спинного мозга были выражены в гораздо меньшей степени. Важным моментом явилось выявление отрицательной корреляции между объемной плотностью и размерами ядер нейронов N. dorsalis блуждающего нерва и площадью поперечного сечения КМЦ (в пределах -0,706-0,829). Аналогичные, но менее выраженные связи прослеживались и для объемной плотности ядер КМЦ. Между морфометрическими показателями различных вегетативных ганглиев и КМЦ преобладали отрицательные корреляции с преобладанием положительных. Анализ выявил

также наличие ряда корреляций между морфометрическими показателями ядер гипоталамуса и КМЦ, причем такое влияние было выражено у животных на всех сроках эксперимента. Для ОД сосудов были выявлены связи с параметрами нейронов парасимпатических ганглиев сердца и легких, дорсальным ядром блуждающего нерва, менее выраженные – для передней группы ядер гипоталамуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

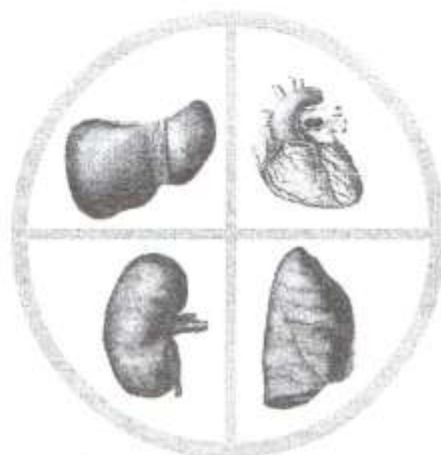
Таким образом, корреляционный анализ морфометрических показателей представляется вполне приемлемым для математического доказательства участия различных элементов вегетативной нервной системы в пато- и морфогенезе повреждения внутренних органов при хроническом ЭТ. Наиболее показательными морфометрическими ха-

рактеристиками становятся СО ядер нейронов в различных вегетативных структурах, а их локализация указывает на широкое представительство значимых элементов во всех звеньях вегетативной нервной системы. С учетом выявленных связей среди них в формировании вторичного повреждения можно выделить структуры, способствующие развитию патологии и уменьшающие степень тканевого повреждения. Их взаимное влияние, с учетом основных механизмов (сосудистого, цитотоксического и фибропластического) суммировано на рис. 1. Уточнение относительных вкладов каждой структуры в органопатологию хронического ЭТ, динамику их взаимодействия на различных сроках его развития, а также изменения при целенаправленном вегетотропном воздействии – перспектива дальнейших исследований.

Рисунок 1.

Ядра гипоталамуса:
супрахиазматическое*
супраоптическое*
паравентрикулярное*
дорсомедиальное*
лат. гипоталамическое
заднее гипоталамическое
мед. мамиллярное
субталамическое

моторное ядро n. vagi
двойное ядро



Ядра гипоталамуса:
преоптическое
супрахиазматическое*
супраоптическое*
паравентрикулярное*
дорсомедиальное*
аркуатное
лат. мамиллярное
серый бугор

сенсорное ядро n. vagi
ретикулярные ядра ствола

УЧАСТИЕ В ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМАХ

Нейроны боковых рогов
спинного мозга,
симпатические ганглии
на уровне C4 до L2

ЛИТЕРАТУРА

1. Глухов А.А., Банин И.Н. // Бюл. exper. биологии и медицины. - 2000. Т. 129. - N4. С. 478-480.
2. Ерюхин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической практике. – СПб, 1995. – 128 с.
3. Крыжановский Г.Н. // Архив патологии – 2001. – N6. – С. 44-48.
4. Мишнев О.Д., Щеголев А.И. Печень при эндотоксикозе. - М.: РГМУ, 2001. - 226 с.
5. Новочадов В.В. // Актуальные проблемы морфологии: Тр. Сибирского мед. ун-та. - Томск, 2002. - С. 105-106.
6. Новочадов В.В., Марков Д.Е. // Успехи современного естествознания – 2003. – N8 – С. 109-110.
7. Duncko R., Brtko J., Kvetnansky R., Jezova D. // Cell Mol. Neurobiol. – 2001. – Vol. 21, N4. – P. 403-411.
8. Hickey M.J., Sihota E., Amrani A., et al. // FASEB

УЧАСТИЕ В ПОВРЕЖДЕНИИ

Периферические
паравертебральные
ганглии
внутренних органов

- J. - 2002. - Vol. 16, N9. - P. 1141-1143.
9. Hoebe K.H., Monshouwer M., Witkamp R.F., et al. // Vet. Q. - 2000. - Vol. 22, N1. - P. 21-25.
10. Vona-Davis L., Wearden P.D., Karne N.H., Hill R.C. // J. Surg. Res. -2002. - Vol. 103, N1. - P. 1-7.

SUMMARY

One hundred forty eight independent morphological parameters were subjected by correlative analysis to demonstrate the participation of different parts of vegetative nervous system in development of secondary damage of inner organs due to endotoxycosis. Relations between the size of neurons and volume parts of parenchymatous, vascular, and connective elements in inner organs are the most informative for this demonstration. The structures taking part both in damage and compensatory reactions were revealed.

