

УДК 612.82/.824:612.822.5.08

## ДОЛГАЯ ДОРОГА К ИСТИНЕ

П.А. Мотавкин

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

*Ключевые слова:* мозг, сосудистая система, нейроны, интраспинальный орган.

Обзор научных достижений сотрудников, аспирантов и докторантов кафедры гистологии ВГМУ. Основное внимание уделено нейропаракринному механизму и роли эндотелия в регуляции мозгового кровообращения. Подробно рассматриваются структурно-функциональные онтогенетические особенности интраспинального органа, определяется его место среди эпендимоглиальных образований центральной нервной системы. Рассказано о результатах исследования медиаторной специализации нейронов ствола мозга и перспективах картирования супранейронных систем. Упомянуты работы, посвященные механизмам регуляции размножения морских беспозвоночных, выполненные совместно с сотрудниками академических институтов. По материалам исследований защищено 130 докторских и кандидатских диссертаций, написано 30 книг, опубликовано около 300 журнальных статей.

Все начиналось в студенческие годы. Слушая профессорские лекции, я удивлялся и восхищался простоте великих научных открытий. Грегору Менделю горох позволил обосновать и сформулировать фундаментальные законы наследственности, а болезни вина и пива сделали Луи Пастера основателем научной микробиологии и иммунологии.

Мир биологических явлений весьма широк. Наше внимание привлекла солома – та, что содержит, как оказалось, неисчерпаемые запасы ксилозы. По исходным соображениям она могла бы заменить рибозу и составить новый класс органических веществ – ксилонуклеиновую кислоту (КНК) и ее производные. Попытки на парамециях не увенчались успехом, и мы перекледились на модные в то время фитонциды, сделав их источником клюкву. Экстракт из этих ягод убивал в одно мгновение тысячи парамеций, но фитонциды тут были ни при чем. Студенческие неудачи происходили из-за некорректного выбора методов исследования и фанатичной веры в методические руководства.

Между тем всякий раз метод следовало адаптировать к условиям исследования, а иногда и существенно обновить. Соблюдая это правило, мы модифицировали импрегнационную технику изучения нервных элементов, внесли изменения в методы исследования нейротрансмиттеров и ферментов метаболизма, условия идентификации биогенных аминов, внедрили количественную оценку данных. Адекватное методическое обеспечение – это первое условие, гарантировавшее наши научные успехи в изучении гистофизиологии сосудистых механизмов мозгового кровообращения и энзимохимии нервной системы.

**Бесперебойная циркуляция крови и ликвора обеспечивает постоянство внутренней среды мозга,** от чего

Мотавкин Павел Александрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии ВГМУ; тел.: 8 (423) 245-34-18

зависит весь объем его жизненных возможностей. Гарантом динамического гомеостаза является нервная регуляция, ее местные и центральные механизмы. В результате многолетних исследований, предпринятых сотрудниками кафедры гистологии Владивостокского медицинского университета, получены обширные и убедительные материалы, позволившие выделить мозговую и интрамедуллярный отделы автономной нервной системы, отнести к ней паравазальные нервы и нервные клетки, образующие функциональные связи с кровеносными сосудами и эпендимной оболочкой [16, 17, 21, 22].

Афферентный аппарат сосудов обладает возможностями собирать и передавать весь объем сведений о состоянии мозговой гемодинамики в первичные (спинальные) и вторичные (бульбарные) сосудодвигательные центры [4, 15]. Бульбарная иннервация обеспечивает приток крови в магистральные артерии. Спинальные механизмы контролируют органную гемоциркуляцию.

Координированная реакция сосудистой системы реализуется через эфферентное звено, которое включает холин-, моноамин-, пурин- и пептидергические аксоны. Афферентное и эфферентное звенья, взаимодействуя, образуют *нейромышечный механизм* регуляции подвижности кровеносных сосудов мозга

Структурно и функционально с кровеносными сосудами головного и спинного мозга связаны хромафинциты, меланоциты и мастоциты. Все они секреторно выделяют вазоактивные вещества и могут рассматриваться как сосудистые эндокриноциты с паракриновым механизмом действия. Эти клетки имеют функциональные связи с нервной системой. Их взаимодействие основательно изучено с холинергическими аксонами, ацетилхолин которых вызывает экскрецию биологически активных веществ.

Доказано, что сосудистый эндокриноцит занимает место эффекторной вегетативной нервной клетки и подобно периферическому вегетативному нейрону оказывает эффекторное влияние на кровеносный сосуд.

На сосудистые эндокриноциты помимо холинергических конвергируют адренергические аксоны. Их медиатор через  $\beta$ -адренорецепторы активирует образование сосудистыми эндокриноцитами вазоактивных веществ и тормозит их экскрецию. Таким образом, адренергическая иннервация этих клеток выступает относительно их функций как антагонист холинергических связей.

Влияние эндокриноцитов на функции гладких миоцитов осуществляется локально, что вызывает

местную реакцию сосуда. Катехоламины и индолалкиламины, выведенные из клеток, проникая в кровоток, воздействуют через эндотелиозависимый механизм на группу сосудов микрорайона. Экзоцитированные моноамины могут захватываться адренергическими аксонами и использоваться для нейрогенной регуляции сосудистых реакций. Совокупность эндокриноцитов, их холин- и адренергических иннерваций формируют *нейропаракринный механизм* регуляции мозговой гемодинамики.

Многообразие и разнонаправленность реакций сосудов мозга, опосредуемых через эндотелий, предлагается выделить в особую систему регуляции функций сосудистой системы в связи с фармакологическими возможностями эффективно устранять гемодинамические нарушения.

Материалы исследований последнего времени дают основания считать, что эндотелий модулирует реактивность гладких миоцитов сосудистой стенки через уровень активности норадреналина, серотонина и брадикинина. Он превращает предшественники в сосудодобные вещества (например, ангиотензин I – в ангиотензин II, АТФ – в аденозин); секретирует производные арахидоновой кислоты, главным образом простагландин; освобождает оксид азота, сероводород и монооксид углерода, релаксирующие гладкие миоциты, а, секретируя эндотелин, повышает их тонус.

Модулирующее влияние эндотелия на гладкие миоциты не только с помощью химических, но и механических факторов осуществляется различными путями, среди которых по общей оценке ведущее значение имеют миоэндотелиальные контакты. Они образуются не только между эндотелием и мышечной оболочкой, но и в пределах интимы. Это качество интимы сосудов мозга дает основание заключить, что названная оболочка в определенных пределах имеет собственные возможности изменять просвет артерий и регулировать гемоциркуляцию.

Значение ацетилхолина как регулятора эндотелиозависимой дилатации артерий и вен, по общему мнению, неоспоримо. Остаются не вполне ясными источники и пути поступления в кровь эндогенного ацетилхолина. Согласно наиболее распространенному взгляду, это соединение экзоцитируется интрамуральными холинергическими аксонами наружной оболочки сосуда. Однако пока не удалось выявить пути, по которым ацетилхолин достигает эндотелиоцитов. Здесь особое значение придают холинергическим проводникам, образованным аксонами нейронов ядер мозгового ствола и оканчивающимся на мозговых капиллярах. Другим источником ацетилхолина являются эндотелиоциты капилляров, в которых иммунохимическим методом показано наличие холинацетилтрансферазы.

Интактный эндотелий может быть источником мощного вазоконстрикторного пептида – эндотелина. Эндотелин секретируется под воздействием нейропептида Y. Его констрикторные свойства повышают

катехоламины, для которых эндотелин активирует  $\alpha$ -адренорецепторы миоцитов. Этот пептид в значительном количестве высвобождается при гипоксии, что может быть причиной спазма артерий мозга. Разнонаправленность реакции сосудов мозга, опосредуемой через эндотелий, предложено называть эндотелиозависимым или интимальным механизмом регуляции [22]. Пространственная разобщенность механизмов констрикции и дилатации устанавливается в период онтогенеза. Давление крови на первичные эндотелиальные трубки становится позиционной информацией, формирующей механизмы релаксации. Информация, противодействующая давлению, индуцирует механизмы, поддерживающие высокий тонус лейомиоцитов.

*Хорошая наука не делается на пустом месте*, у авторов открытий и новых идей всегда имеются предшественники. Например, структурные преобразования эпендимы центрального канала спинного мозга человека неоднократно были предметом исследований. К началу 70-х годов XX века стал известен ряд фактов, совокупность которых позволяла заключить, что в эпендимной зоне спинного мозга происходит не простая облитерация центрального канала, как это принято думать, а образование органного комплекса, который получил название *интраспинального органа*.

Эпендима рассматривается как матричная зона мозга, как источник его репаративных процессов. Реализация этих возможностей доказана благодаря наличию в эпендиме и субэпендиме стволовых клеток, способных к пролиферации и дифференцировке в глиальные и нейральные клетки. Появились попытки использовать стволовые клетки для создания лечебных технологий, установить подлинные источники и закономерности развития морфогенетических процессов, обеспечивающих формирование органов с эндокринными функциями в дефинитивном мозгу. Одним из таких образований является интраспинальный орган человека [9, 11, 13] развивающийся из эпендимы спинного мозга на уровне  $L_1-S_{III}$ .

**Интраспинальный орган** (ИО) формируется в результате взаимодействия процессов пролиферации и дифференцировки эпендимоцитов, ангио- и нейрогенеза. В его развитии довольно отчетливо просматриваются три периода: 1) начальный – морфогенетический или формативный; 2) период дефинитивного состояния или относительной структурной стабильности; 3) период инволютивных изменений.

Для начального периода характерны морфогенетические преобразования эпендимы, клетки которой (видимо, стволовые) наделены большими потенциальными возможностями. Особенно велики ее пролиферативные способности на протяжении всей жизни человека.

У новорожденных центральный канал открыт. Выстилающие его эпендимоциты формируют ложномногорядный пласт. Среди типичных реснитчатых эпендимоцитов выстилки центрального канала имеются

бокаловидные клетки [1]. Их эллипсоидное ядро смещено в базальную часть клетки и ориентировано перпендикулярно ее длинной оси. Центр клеточного тела занят ШИК-положительным секретом, ограниченным узким ободком цитоплазмы, свободной от включений. Через апикально расположенную пору секрет бокаловидных клеток выводится на поверхность эпендимы. Подобные клетки описаны в субкомиссуральном органе. Под слоем эпендимоцитов вплоть до нейропиля серых спаяк находятся глиоциты субэпендимы, плотность расположения которых у новорожденных больше, чем у детей последующих лет жизни. Проллиферативный процесс активируется у 12–13-летних девочек и 14–15-летних юношей. С этого возраста начинает развиваться интраспинальный орган. Эпендимоциты вновь формируют ложномногорядный пласт и в массовом количестве выселяются в субэпендимную зону.

Оживленная пролиферация глиоцитов эпендимы у юношей и девушек вызывается пубертатными перестройками, в частности, увеличением в организме 13–16-летних людей концентрации стероидных гормонов и соматотропина. На активность пролиферации глиоцитов положительно влияют митогенные факторы нервов, врастающих совместно с кровеносными сосудами в клеточный пролиферат. Эти и, по-видимому, многие другие факторы продолжают действовать на эпендиму и в последующие годы. В конце 2-го десятилетия жизни человека среди глиоцитов преобладают мелкие клетки, отражающие высокую пролиферативную активность эпендимы. Они занимают субэпендимную зону, утолщение которой приводит к сужению, а затем – к полной облитерации центрального канала.

Анализ постнатального гистогенеза эпендимы спинного мозга человека свидетельствует, что наиболее активный пролиферативный процесс развивается в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга. Этим предопределяется более раннее закрытие центрального канала в этом отделе.

Из дифференцирующихся глиоцитов, кровеносных сосудов и нервов в начале 3-го десятилетия образуется орган, по строению сходный с эндокринной железой [12]. От нервных элементов спинного мозга он отделен капсулой, образованной волокнистыми астроцитами, и разделен на доли, в которых клетки располагаются преимущественно по периферии. В междольевых прослойках имеются кровеносные сосуды и тонкие пучки нервных волокон. Клетки образуют органоспецифические структуры в виде розеток, фолликулов и колонок, между которыми находятся капилляры и нервные волокна. Проллиферативный процесс стихает: уменьшается число мелких клеток и увеличивается число клеток средней величины и крупных, что свидетельствует о начале их дифференцировки и функционирования. Устанавливается высокая активность оксиредуктаз (сукцинат-дегидрогеназы, цитохромоксидазы, малатдегидрогеназы, НАД- и НАДФ-

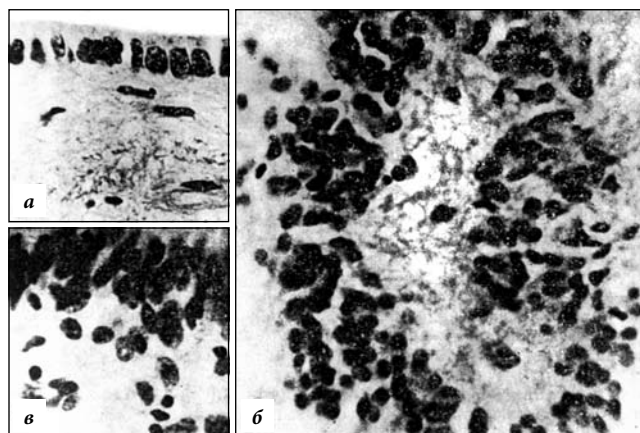


Рис. 1. Этапы формирования интраспинального органа: а – эпендимоциты; б – миграция эпендимоцитов; в – функционирующий орган. Все клетки содержат многочисленные прозрачные секреторные везикулы. Окр. гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

диафораз) и фосфатаз (магниевой АТФазы, щелочной фосфатазы), т.е. ферментов, ответственных за энергетическую функцию клетки. В цитоплазме нарастает число мембранных органелл, сокращается количество свободных рибосом и увеличивается объемная доля гранулярной эндоплазматической сети. Хорошо развитый комплекс Гольджи состоит из многочисленных диктиосом. Увеличиваются размеры ядер и ядрышек, грубые глыбки хроматина фиксируются на внутренней поверхности ядерной мембраны. Следовательно, ультраструктурная перестройка, уровень образования и потребления энергии характеризуют клетки органа как элементы, обладающие высокой функциональной активностью [1, 26].

Дефинитивный орган имеет довольно разнообразный и специфический клеточный состав (рис. 1, 2). Помимо капсулы, единичные фибриллярные астроциты встречаются и в его строме. Обширную группу элементов представляют клетки с темной цитоплазмой, умеренно развитыми органеллами, неправильным по форме ядром, сходные с поддерживающими глиоцитами эпифиза и выполняющие здесь аналогичную функцию. Между опорными располагаются секреторные клетки, а по ходу капилляров встречаются одиночные тканевые базофилы с характерной метахроматической зернистостью. Период относительной структурной стабильности ИО заканчивается к 35-летнему возрасту [8, 18].

У большинства людей после 35 лет в ИО происходят морфологические изменения, свидетельствующие о снижении его функциональной активности. Уменьшается общее количество клеток. В их цитоплазме увеличивается число лизосом и повышается активность кислой фосфатазы, появляются аутофагосомы и миелоноподобные тела. Ядра пикнотизируются, что свидетельствует о наступлении необратимых дистрофических изменений. Утолщается капсула, клетки паренхимы органа замещаются волокнистой астроглией. Глиомезодермальной реакцией охватываются все большие территории органа, хотя и после 60

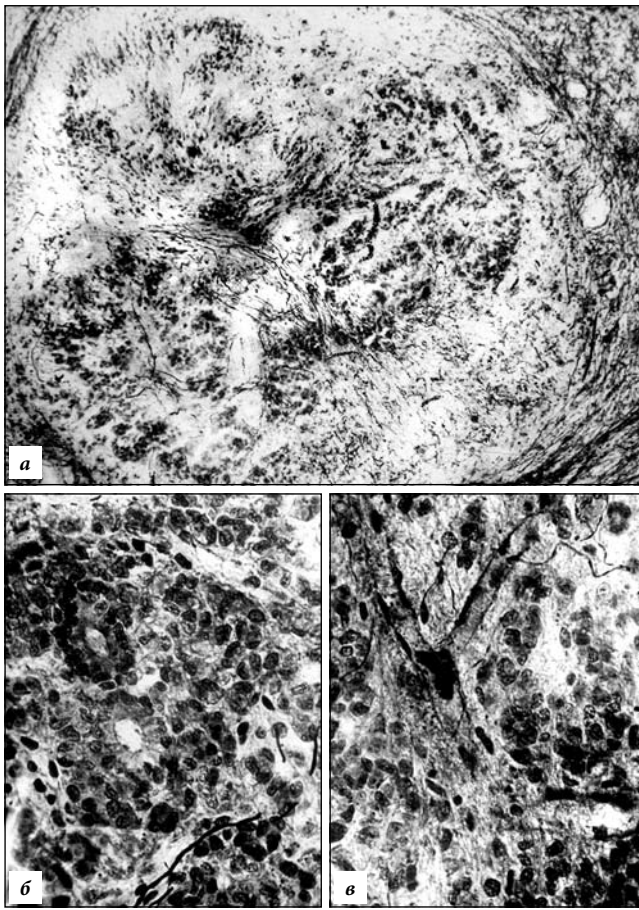


Рис. 2. Морфология интраспинального органа:  
 а – дольчатая организация; б – фолликулы; в – широкие капилляры. Им-  
 прегнация по Кахалю; а –  $\times 30$ , б, в –  $\times 280$ .

лет среди глиальных волокон сохраняется небольшое число вполне нормальных клеток, сохраняется и его дольчатая архитектура.

Для каждого человека период инволюции ИО имеет индивидуальную длительность. Поэтому сохранность специфических структур органа у некоторых людей старше 70 лет может быть большей, чем у людей 60 и даже 50 лет.

Эпендимоциты образуют секреторные элементы двух типов: пептидергические нейроны ядер переднего гипоталамуса и секреторные клетки ИО, субкомиссурального и других эпендимоглиальных органов. Каждый тип является особой эволюционной линией, которая формируется как результат дивергенции первичного нейродного комплекса.

Наиболее существенными признаками пептидергических секреторных клеток являются: а) наличие в цитоплазме окрашиваемого паральдегидфуксином или хромовым гематоксилином материала, а при электронно-микроскопических исследованиях – элементарных секреторных пузырьков; б) наличие секреторного цикла и коррекция секреции с физиологической активностью; в) наличие доказательств гормональной природы секреторных включений и их участия в регуляции функции организма [1].

Эти признаки в полном виде или частично установлены для секреторных клеток ИО. Первые единичные клетки с гомори-положительными гранулами появляются у детей 12–13 лет. Количество секретирующих клеток становится максимальным в definitivoном органе людей в возрасте 20–30 лет, хотя секреторные элементы составляют меньшую часть его клеточного пула. Число клеток, продуцирующих секрет, начинает снижаться с 35-летнего возраста, но в ограниченном количестве они встречаются и у 65-летних женщин и мужчин. Методы идентификации пептидергических секретов с помощью красителей неспецифичны и, помимо секреторных гранул, выявляют гранулы липофусцина. Однако возрастная динамика числа секретирующих клеток и накопления пигмента не одинаковы в разном возрасте, в частности, окрашенный материал у молодых людей не является липофусцином. Электронно-микроскопические исследования подтверждают отсутствие в цитоплазме клеток липофусциновых цитосом и доказывают ее секреторный тип.

Меньшая часть секреторных клеток органа имеет электронно-прозрачное ядро шаровидной формы, крупное ядрышко и диспергированный на мелкие зерна хроматин. Их цитоплазма богата канальцами гранулярной эндоплазматической сети. В покоящихся клетках они узкие, а в активно синтезирующих – расширены. Многочисленные диктиосомы комплекса Гольджи имеют отчетливо обозначенные цис- и трансстороны. Края цистерн расширены и заполнены материалом высокой электронной плотности. Рядом с канальцами эндоплазматической сети и с активной стороны диктиосом находятся секреторные пузырьки размером от 150 до 300 нм с электронно-плотной гранулой, отделенной от мембраны светлым ободком. Чем больше размер гранулы и чем уже ободок, тем выше зрелость пузырька и тем значительнее его величина. Самые крупные пузырьки, расположенные группами, обычно видны в межклеточном пространстве.

Большая часть секреторных клеток имеют другую ультраструктурную организацию. Их крупное ядро содержит довольно грубые глыбки хроматина, связанные с внутренней поверхностью ядерной мембраны. Цитоплазма клетки заполнена прозрачными и умеренной электронной плотности пузырьками диаметром от 12 до 400 нм. Пузырьки с электронно-плотной сердцевиной единичны. Диктиосомы состоят из ограниченного числа цистерн с краями, расширенными в виде крупных вакуолей. Такие клетки относят к glanduloцитам с высокой секреторной активностью, для которых характерна как интенсивная продукция, так и ускоренное выведение секрета.

Glanduloциты с агранулярными секреторными пузырьками рассматривают как эволюционно наиболее древние [1]. Между двумя видами секреторных клеток ИО имеются различия в организации диктиосом и направленности процесса секреции. В glanduloцитах с развитой гранулярной эндоплазматической сетью

активно формирующей стороной диктиосомы является преимущественно вогнутая поверхность, на которой образуются секреторные пузырьки с электронно-плотной сердцевиной. В клетках со светлыми секреторными пузырьками формирующей стороной диктиосомы преимущественно является выпуклая. Ориентируясь на физические различия секретируемого клетками материала, можно предположить его неодинаковый химический состав. В электронно-плотные гранулы заключены, вероятно, комплексы белков с полисахаридами: материал части секреторных клеток дает положительную ШИК-реакцию. В пузырьках умеренной и низкой электронной плотности могут содержаться олигопептиды с малым набором аминокислот.

Из пояснично-крестцового отдела спинного мозга людей зрелого возраста выделен пептид В-Н. При его парентеральном введении наркотизированным крысам на фоне  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов в дозе  $1 \times 10^{-6}$  г на 100 г массы животного зарегистрирован кардиотонический и гипертензивный эффекты [2]. В дозе  $2 \times 10^{-6}$  г/100 мл изотонического раствора натрия хлорида в присутствии адренганглиоблокаторов препарат вызывал усиление спонтанной активности миоцитов изолированной портальной вены белых крыс и увеличивал время калиевой контрактуры миоцитов. Эти эффекты объясняются участием пептида В-Н в регуляции проницаемости ионных каналов внешней мембраны миоцита. Наличие данного пептида В-Н иммунохимически показано в клетках ИО.

**Кровоснабжение ИО и пути миграции секрета.** ИО снабжается кровью от ветви 3-го порядка бороздковой артерии [21]. В пределах пояснично-крестцовой области от переднего артериального тракта начинается наибольшее по сравнению с другими отделами спинного мозга число бороздковых сосудов. Это связано не только с обильной васкуляризацией пояснично-крестцового утолщения, но, вероятно, и с тем, что в данной области находится ИО. Ветви бороздковых артерий на границе серого вещества и эпендимной зоны, сливаясь, образуют опоясывающие сосуды. От них в капсулу органа проникают артериолы, распадающиеся на капилляры в его паренхиме. Их стенка элективно маркируется при выявлении магнийзависимой АТФазы и щелочной фосфатазы, что свидетельствует о высоком уровне трансэндотелиального обмена. По мере формирования ИО наблюдается увеличение общей длины и, соответственно, плотности капиллярного русла на единицу объема ткани. Максимальная длина микрососудов устанавливается к 35-летнему возрасту. В последующие годы уровень васкуляризации здесь снижается, хотя плотность расположения капилляров остается довольно высокой даже у старых людей.

По характеру ультраструктурной специализации в ИО имеется два типа капилляров: соматические и висцеральные. Капилляры соматического типа с

непрерывными эндотелиальным покровом и базальной мембраной располагаются с внутренней стороны капсулы. Эндотелий капилляров висцерального типа умеренно фенестрирован, на его люминальной поверхности имеются непостоянные микровыросты. Эти капилляры находятся среди поддерживающих и секреторных клеток и считаются характерными для эндокринных желез. Число микрососудов этого типа с возрастом уменьшается, и у старых людей преобладающими становятся капилляры с непрерывным эндотелиальным покровом. Венозная кровь от органа оттекает по тонкостенным радиальным венам в магистральные коллекторы, идущие параллельно центральному каналу. Очевидно, следует признать наличие гематогенного пути для транспорта секретов (инкретов) ИО.

Кроме того, в эпендимной зоне и в ИО имеется богатая сеть межклеточных каналов, границы которых контурированы гликопротеидами и гликолипидами. Каналы берут начало от базальной мембраны эндотелия капилляров эпендимы и сообщаются с межклеточным пространством серого и белого вещества спинного мозга. Интерцеллюлярные каналы образуют трехмерный, сложно организованный лабиринт с циркулирующим ликвором, в котором перемещаются гормоны, опиоидные пептиды, медиаторы и другие метаболиты, в совокупности оказывающие модулирующее и регулирующее влияние на функции мозга. В межклеточном пространстве ИО на светооптическом уровне замечено наличие материала каплевидной формы, дающего такую же ШИК-положительную реакцию, как и цитоплазматические включения секреторных клеток. При электронно-микроскопических исследованиях экстрацеллюлярно обнаружены типичные элементарные пептидергические пузырьки. Эти два факта убеждают в возможности материала, секретируемого клетками органа, мигрировать ликворогенным путем.

Два вида транспорта предполагают наличие разных органов-мишеней и, вероятно, неоднозначных свойств у секретируемых веществ. Объекты воздействия находятся за пределами центральной нервной системы. Транспортируясь ликвором, они, очевидно, могут стимулировать или угнетать некоторые функциональные системы мозга и, надо полагать, оказывать влияние на секреторную активность других эпендимоглиальных желез.

**Нервный аппарат и нервная регуляция ИО.** Основное число волокон ИО получает из груднопоясничного нерва, который подходит к спинному мозгу совместно с радикомедулярной артерией Адамкевича. Дополнительными источниками являются мелкие нервы, вступающие в орган с бороздковыми артериями посегментно [4, 23]. В составе нервов имеются безмиелиновые волокна кабельного типа, которые по диаметру можно отнести к очень тонким ( $0,80 \pm 0,16$  мкм), тонким ( $2,30 \pm 0,17$  мкм) и средней толщины ( $3,40 \pm 0,10$  мкм) проводникам.

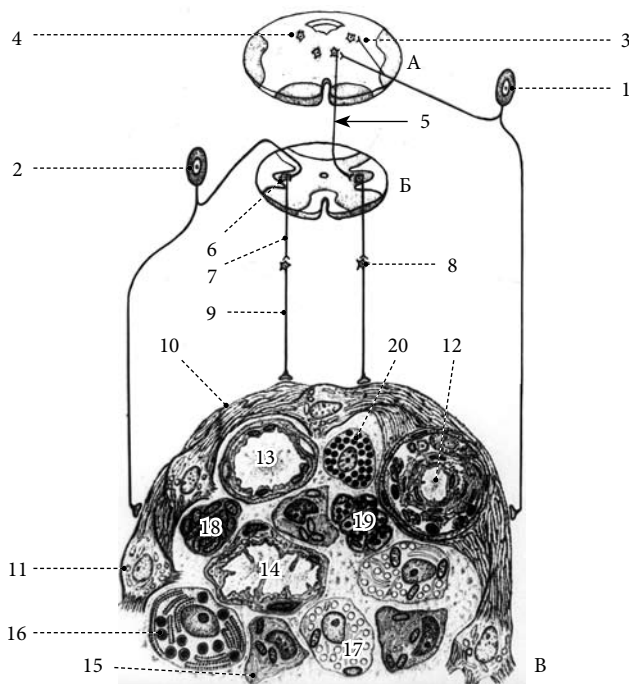


Рис. 3. Схема регуляции функции интраспинального органа: А – продолговатый мозг; Б – спинальный мозг; В – ультраструктурная организация органа; 1 – псевдоуниполярный нейрон узла блуждающего нерва; 2 – псевдоуниполярный нейрон спинно-мозгового узла; 3 – заднее ядро блуждающего нерва; 4 – ядро ретикулярной формации; 5 – волокна ретикулоспинального пути; 6 – нейроны бокового рога; 7 – преганглионарное волокно; 8 – нейроны симпатического ствола; 9 – постганглионарное волокно; 10 – капсула; 11 – астроцит; 12 – артериола; 13 – капилляр симпатического типа; 14 – капилляр висцерального типа; 15 – опорный глиоцит; 16 – секреторная клетка с электронно-плотными пузырьками; 17 – секреторная клетка с электронно-прозрачными пузырьками; 18 – чувствительные окончания; 19 – адренергические аксоны; 20 – мастоцит.

Преобладают тонкие волокна, на долю волокон средней толщины приходится только  $10,4 \pm 2,0\%$ . Самые тонкие волокна имеют мелкие веретеновидные утолщения и дегенерируют при вычленении узлов симпатического ствола. Эти же волокна дают положительную реакцию на катехоламины и моноаминоксидазу – признаки, позволяющие считать их адренергическими. Четковидные аксоны другой группы являются холинергическими, так как маркируются при выявлении ацетилхолинэстеразы и холинацетилтрансферазы. Их происхождение остается невыясненным [10, 27, 28].

Адренергические терминалы с электронно-плотными синаптическими пузырьками находятся среди секреторных клеток, но типичных эффекторных окончаний, как в других эндокринных органах, не образуют.

Тонкие волокна, как сказано выше, дегенерируют при вычленении спинно-мозговых узлов, в то время как нервные проводники средней толщины отмирают при удалении ганглиев блуждающего нерва [4]. Эти афферентные волокна образуют в эпендиме и ИО диффузные и компактные древовидные рецепторы. В органе также имеются чувствительные псевдоуниполяры и мультиполяры, сходные с нейронами I типа

Догеля. Не исключено, что они образуются из стволовых клеток.

Значение нервного аппарата для выполнения функции ИО меняется в зависимости от периодов его развития. В начальном периоде нервный аппарат регулирует процессы органогенеза и морфологическую дифференцировку эпендимоцитов в другие типы клеток. В период дефинитивного состояния нервный аппарат стабилизирует орган и регулирует его специфические секреторные и неспецифические гемодинамические функции.

Наличие общих принципов афферентной иннервации и сходных центральных механизмов регуляции паренхимы и кровеносных сосудов свидетельствует о том, что нервная регуляция согласует секреторную и гемодинамическую функции интраспинального органа.

**Значение ИО.** О значении ИО в регуляции жизнедеятельности организма известен пока лишь единичный факт. Клетки органа секретируют пептид В-Н с кардио- и вазотоническими свойствами. Отсутствие других данных объясняется прежде всего тем, что орган описан только у человека. Это обстоятельство сдерживает, а для решения ряда задач – полностью исключает экспериментальные исследования. Тем не менее можно проанализировать некоторые предположения, имеющие отношение к познанию функции ИО, ориентируясь на его генетическое и структурное сходство с другими эпендимоглиальными органами центральной нервной системы, и на этой основе определить его место в системе эндокринных органов мозга (рис. 3).

ИО следует рассматривать как производное эпендимоцитов. Из них же развиваются субфорникальные и субкомиссуральные эпендимоглиальные эндокринные железы. Родственным по генезу для этих органов следует считать и эпифиз, который формируется из эпендимоцитов III желудочка. Имеются, вероятно, некоторые общие условия гистогенеза эпендимо-глиальных желез, поскольку формируются в значительной мере сходные по строению образования. Строму органов образуют астроглия и сосудистый аппарат, а их паренхима представлена олигодендроцитами и секреторными клетками, продуцирующими однотипные элементарные пузырьки. Представляется целесообразным все органы, возникающие из эпендимоцитов, объединить в глиоэпендимную эндокринную систему мозга, которая обладает широким спектром функций, если ориентироваться на разнообразие их у эпифиза. Интегрирующим механизмом системы является нервная регуляция, для которой особо специфичным считается наличие симпатической иннервации из верхнего шейного ганглия. ИО располагает тем же самым эффекторным механизмом, так как получает адренергическую иннервацию от нейронов симпатического ствола, в том числе и от нервных клеток верхнего шейного узла. Вероятно, функция органа,

как и эпифиза, через ретиногипоталамический тракт, супраоптическое ядро и шейный симпатический узел связана с регуляцией циркадианных ритмов.

Вместе с тем поздний гистогенез ИО по сравнению с аналогичными эпендимоглиальными структурами позволяет считать, что он обладает специфической функцией. Орган формируется и продуктивно секретует в период наиболее высокой функциональной активности половой системы. Это дает повод для того, чтобы рассматривать его значение в связи с участием в регуляции репродуктивных процессов. Вполне вероятно, что ИО развивается для компенсации ранних инволютивных изменений субкомиссурального органа и эпифиза и восполняет, тем самым, утрату или снижение некоторых свойств этих железистых образований.

Исследования медиаторной специализации нейронов в стволе мозга установили, что клетки его ядер при наличии доминирующей нейрохимической специализации включают ограниченное число нейронов, функционирующих с помощью другого нейротрансмиттера [3, 5, 7, 19].

На примере холинергической, как более широко исследованной трансмиссии, выделены три типа функционально зависимых друг от друга нейронов [20]:

1) холинергический-холиноцептивный нейрон характеризуется высокой активностью холинацетилтрансферазы в цитоплазме и наличием на теле холинергических синапсов, которым соответствуют холинорецепторы плазматической мембраны. Этот тип нейрона установлен во всех ядрах черепно-мозговых нервов;

2) холинергический-нехолиноцептивный нейрон обладает высокой цитоплазматической активностью холинацетилтрансферазы. Он не имеет на теле и отростках холинергических синапсов и может быть серотонино-, дофамино-, норадреналино- или ГАМК-цептивным. Холинергические-нехолиноцептивные нейроны найдены во всех исследованных ядрах мозга человека.

3) нехолинергический-холиноцептивный нейрон лишен холинацетилтрансферазы и не синтезирует ацетилхолин; принимает холинергические импульсы с синапсов, богатых холинацетилтрансферазой, и несет холинергические терминалы на теле и дендритах. Этот тип нейрона характерен для чувствительных ядер, где особенно элективно синаптические терминалы выявляются в нейропиле. Метод на холинацетилтрансферазу может быть использован для изучения проводящих путей с холинергической функцией и связей между нейронами, которые синтезируют для передачи нервного импульса ацетилхолин.

Из перечисленных типов нейронов формируется информационный блок, включающий сотни тысяч клеток, располагающихся в разных отделах мозга, включая новую кору. В ней нейроны соименной медиации формируют супранейронный модуль, в котором

информация циркулирует по замкнутой системе, являющейся основой временной памяти.

Супранейронные системы мозга фиксируют элементы внешнего мира, из которых составляются понятия. Каждая информационная система имеет три комплекса нейронов:

- 1) комплекс, воспринимающий информацию, работающий на ее притоке;
- 2) комплекс, депонирующий информацию, где она сохраняется в активном виде в группе относительно замкнутых между собой клеток;
- 3) комплекс, работающий на оттоке информации из блока, на связи с другими супранейронными системами.

Нетрудно заметить, что принципы притока и оттока информации в супранейронных системах остаются сходными с основными принципами той же деятельности отдельного нейрона и целого мозга. Этот принцип определяет широкий приток информации в систему и довольно узкий выход стереотипного сигнала.

В нервной системе человека окончательное число медиаторов пока не определено и продолжает увеличиваться за счет пептидов. Можно предположить, что по качеству медиатора информационные блоки многообразны. Между нейроном и целым мозгом находятся супранейронные системы, составленные из комплексов клеток, связанных и зависимых от соименного медиатора.

В соответствии с числом медиаторов количество нейрохимических связей поддается математическому учету и может быть выражено формулой  $\Sigma \leq n^2$ , т.е. сумма нейрохимических связей в мозгу не может быть больше квадрата числа медиаторов.

Исследование всех супранейронных систем позволит классифицировать каждый нейрон не только по его эффекторной функции, но и по его рецепторным свойствам. Это откроет возможности для создания электронных карт из миллиардов нейронов, как бы ни велик был мозг.

Коллектив кафедры гистологии ВГМУ много и *плодотворно занимался изучением де- и регенерации нервов* при их повреждении. Установлено, что готовность бунгнеровских лент и активный рост аксонов регистрируются не ранее 1–1,5 месяца после нейродиссекции. К этому времени наступает «морфологическое выздоровление» нейронов. На основе полученных фактов сделан вывод о том, что для восстановления нерва наиболее успешным может быть «ранний отсроченный шов». Установлено, что неудачи с наложением первичного шва объясняются невозможностью точно сопоставить центральную часть аксона с соответствующей ему периферией. Современные операционные методы с использованием электронной техники дают возможность с высокой точностью соединить соименные центральный и периферический концы нерва, что гарантирует успех



быстрого восстановления его функции. Другой медицинской проблемой является безуспешная борьба физическими методами с ампутационной невромой. Рост аксонов закономерен, т.к. является основным свойством нейрона. Поэтому предупредить развитие невромы можно путем создания для растущего аксона физиологического объекта, которым может быть мышечная клетка. Исследование этой весьма интересной в теоретическом отношении и важной для медицинской практики проблемы не закончено, но результат ее должен быть положительным.

**Более 20 лет нами отдано изучению экологических факторов** и эндогенных, нервных и эндокринных, механизмов регуляции размножения морских беспозвоночных, главным образом двустворчатых моллюсков и иглокожих. Предложены и запатентованы методы регуляции гаметогенеза с использованием градиента температуры и света. Выделены нейрогормоны, и в экспериментах на крысах установлено их ускоряющее действие на половое созревание и плодовитость животных [24, 25, 29].

Полученные достижения принадлежат коллективу. Правило не работать в одиночку не позволяет отделить успехи руководителя от достижений сотрудников, среди которых более 130 защитили докторские и кандидатские диссертации. По материалам исследования написано 30 монографий, опубликовано около 300 журнальных статей. Основные достижения вошли в руководства, учебники и курс лекций по гистологии, цитологии и эмбриологии [6–8, 14, 18].

#### References

1. Bahtinov A.P. The cytological characteristics of human spinal cord ependyma lumbar, *Arhiv anatom., gistol., jembriol.* 1984. No. 7. P. 26–32.
2. Bahtinov A.P., Bahtinova V.S. The effect of the drug B-H on hemogenetic parameters, *XIV sezid Vsesojuznogo fiziologicheskogo obvestva im. I.P. Pavlova.* L.: Nauka, 1983. V. 2. P. 149.
3. Kalinichenko S.G., Motavkin P.A. The cerebellum bark. M.: Nauka, 2005. 319 p.
4. Kuprijanov V.V., Zjablov V.I., Motavkin P.A. New doctrine of spinal cord connections M.: Medicina, 1973. 240 p.
5. Motavkin P.A. Acetylcholine-dependent neurons and patterns of communication in the human brain. Preprint. Vladivostok: DVNC AN SSSR, 1982. 28 p.
6. Motavkin P.A. Brainstem: a guide of the histology. Vol. 2. SPb.: SpecLit, 2001. P. 553–563.
7. Motavkin P.A. Introduction to neurobiology. Vladivostok: Medicina DV, 2003. 250 p.
8. Motavkin P.A. Lectures of histology. Vladivostok: Medicina DV, 2007. 360 p.
9. Motavkin P.A., Bahtinov A.P. Intraspinal human body, *Materialy nauchnoj konferencii, posvjawennoj 50-letiju obrazovanija SSSR.* L.: VMA, VNOAGE, 1972. P. 170–171.
10. Motavkin P.A., Bahtinov A.P. Nervous system of the spinal cord ependymal, *Arhiv anatom., gistol., jembriol.* 1972. No. 5. P. 24–31.
11. Motavkin P.A., Bahtinov A.P. Intraspinal human body, *Voprosy jendokrinologii.* Vladivostok: izd-vo DVNC, 1974. P. 3–7.
12. Motavkin P.A., Bahtinov A.P. A new morphological formation of human spinal cord. Intraspinal body, *Funkcionalno-strukturnye osnovy sistemnoj dejatelnosti i mehanizmy plastichnosti mozga.* No. 3. M.: AMN SSSR, 1974. P. 332–336.
13. Motavkin P.A., Bahtinov A.P. Intraspinal human body, *Arhiv anatom., gistol., jembriol.* 1990. No. 10. P. 5–19.
14. Motavkin P.A., Djujzen I.V. Brainstem. SPb.: SpecLit, 2011. 563 p.
15. Motavkin P.A., Kaminskij Ju.V. Historical and ecological adaptations of the vertebrates brain venous system. Vladivostok: Poligrafkombinat, 1994. 125 p.
16. Motavkin P.A., Lomakin A.V., Chertok V.M. The brain capillaries. Vladivostok: izd-vo DVNC AN SSSR, 1983. 140 p.
17. Motavkin P.A., Markina L.D., Bozhko G.G. Comparative morphology of cerebral blood flow vascular mechanisms in vertebrates. M.: Nauka, 1981. 206 p.
18. Motavkin P.A., Novozhilova A.P. Spinal cord: guide of histology. SPb.: SpecLit, 2001. Vol. 2. P. 563–573.
19. Motavkin P.A., Ohotin V.E. Histochemistry of choline acetyltransferase in the spinal cord and spinal sites of cats, *Arhiv anatom., gistol., jembriol.* 1978. Vol. 75. No. 9. P. 52–56.
20. Motavkin P.A., Ohotin V.E. Cholinergic nuclei of the human axle brain, *Arhiv anatom., gistol., jembriol.* 1980. Vol. 79, No. 11. P. 23–28.
21. Motavkin P.A., Pigolkin U.I., Kaminskij U.V. The histophysiology of circulation in the spinal cord. M.: Nauka, 1994. 232 p.
22. Motavkin P.A., Chertok V.M. Histophysiology of vascular mechanisms in cerebral circulation. M.: Medicina, 1980. 200 p.
23. Motavkin P.A., Chertok V.M. The brain innervations, *Pacific Medical Journal.* 2008. No. 3. P. 11–24.
24. Hotimchenko Yu.S., Motavkin P.A. Reproductive biology and regulation of gametogenesis and spawning of echinoderms. M.: Nauka, 1993. 168 p.
25. Deridovieh I.I., Motavkin P.A. Bivalve mollusc and Echinoderm reproduction. *Marin Biotechnologie // N-Deli.* 1998. Vol. 1. P. 23–79.
26. Motavkin P.A. Ependima – gland system of brain. Intraspinal organ in the man, Japan – Russia Medical Exchange. Osaka, 1995. P. 110–112.
27. Motavkin P.A., Bactinov A.P. Postnatal development of human spinal cord ependimal innervation, *Neurosci. Behav. Physiology.* 1973. No. 3. P. 253–259.
28. Motavkin P.A., Bactinov A.P. Das intraspinal Organ des Menschen. *Medizin in Fernen Osten der UdSSR.* Stuttgart: Hippokrates verlog, 1975. P. 51–59.
29. Motavkin P.A., Varaksin A.A. La Reproduction chec les Moluegues Bivalves. Rôle du systeme nerveus et regulatin. Brest Fc.: IFREMER, 1988. 250 p.

Поступила в редакцию 11.05.2011.

#### A LONG WAY TO THE TRUTH

P.A. Motavkin

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation)

**Summary** – The paper provides an overview of scientific achievements of the staff, post-graduate and PhD students from the VSMU Department of Histology and focuses upon neuroparacrine mechanism and role of endothelium in regulating cerebral circulation. The author fully considers structural and functional ontogenetic features of the intraspinal organ and identifies its place among ependymal neoplasms of the central nervous system. The paper includes results of researches into the mediatory specialisation of brainstem neurons and prospects of supranuclear system mapping and makes reference to the works dedicated to the regulatory mechanisms of marine invertebrates reproduction performed together with the academician institute personnel. As reported, 130 PhD and doctoral dissertations have been defended, 30 books have been written, and about 300 papers have been published.

**Key words:** brain, vascular system, neurons, intraspinal organ.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 2, p. 9–16.