

ПРОГРАМА

ЗА КОМПЛЕКСНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЧОВЕКА И НЕГОВИЯ МОЗЪК

НАУЧНО –
ИНФОРМАЦИОННИ
ОБЗОРИ

МЕЖДУВЕДОМСТВЕН
ПРОГРАМЕН СЪВЕТ

УПРАВЛЕНИЕ НА ПРОГРАМАТА

3

СОФИЯ

1987

МЕЖДУВЕДОМСТВЕН
ПРОГРАМЕН СЪВЕТ

УПРАВЛЕНИЕ НА ПРОГРАМАТА

ПРОГРАМА ЗА КОМПЛЕКСНО ИЗСЛЕДВАНЕ
НА ЧОВЕКА И НЕГОВИЯ МОЗЪК

Свитък 3

НАУЧНОИНФОРМАЦИОННИ ОБЗОРИ

София, 1987 г.

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор: проф. д-р Хр. Христозов

Зам.-гл. редактор: проф. д-р Ал. Вълчев

Членове: чл.-кор. проф. д-р А. Върбанова, проф. д-р Ив. Калайков,
проф. д-р Д. Хаджиев, доц. д-р Ас. Жабленски,
доц. д-р Т. Томов

Секретар: д-р Л. Маринчевска

СЪДЪРЖАНИЕ

А в р а м о в а, С. Невротрансмитерни системи при мозъчносъдови заболявания	3
Г о ц е в а, И. Основни проблеми на психоимунологията	15

НЕВРОТРАНСМИТЕРНИ СИСТЕМИ ПРИ МОЗЪЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

С. Аврамова — МА, Научен институт по неврология, психиатрия
и неврохирургия

Проблемът за съдовите заболявания на мозъка е един от най-важните в съвременната клинична неврология. Независимо от постигнатите сериозни успехи, търсенията в различни направления продължават. Получените резултати взаимно се допълват, обогатяват представата ни за патогенезата, диагностиката, лечението и профилактиката на съдовите заболявания на главния мозък.

В последните години изучаването на невротрансмитерните промени при изследването на болните с мозъчносъдова патология се разширява. В литературата се натрупват все повече данни, че:

— ранните прояви на непълноценност на мозъчното кръвообращение се характеризират с лабилност на биохимичните показатели (Г. Акимов, 1983), с нарушение на активността на някои невротрансмитери (Д. Хаджиев, 1986);

— биогенните моноамини имат различен ефект върху церебралните съдове, кръвно-мозъчната бариера, церебралния кръвен ток и метаболизма и тяхното разстройство може да бъде условие за развитие на постисхемични нарушения в мозъчната тъкан, да доведе до развитие на мозъчен оток (K. Jellinger, 1983; T. Lee и сътр. 1982; McCulloch и сътр., 1980; S. Smirne, и сътр., 1985; K. Welch и сътр., 1977; M. Zeigler и сътр., 1976);

— биогенните моноамини участвуват в механизма на патологичните реакции при различни смущения на мозъчното кръвообращение (Г. Акимов, 1983; Е. Гусев, 1983; L. Auer и сътр., 1985; E. Ben-Menachem и сътр., 1982; J. de Champlain и сътр., 1977; Ph. Jauzas и сътр., 1982; N. Zervas и сътр., 1974).

Прегледът на литературата показва, че една част от изследванията са проведени при експериментални животни, а друга, не по-малка, е посветена на изучаване на промените в невротрансмитерните системи при болни с мозъчносъдова болест.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ЖИВОТНИ. Най-често изследванията са провеждани при плъхове (S. Pinklestein и сътр., 1985; S. Harik и сътр., 1986; R. Solomon и сътр., 1986, и др.), и при gerbils (J. Carney, 1986; M. Harrison и сътр., 1979; M. Harrison и сътр., 1981, и др.). За експериментални животни са използвани зайци (A. Pan и сътр., 1982), котки (Hachinski и сътр., 1986; K. Smith и сътр., 1986, и др.), кучета (Ph. Jauzas и сътр., 1982; C. Rose и сътр., 1983, и др.), дори маймуни (D. Boisvert и сътр., 1979; J. McCulloch и сътр., 1980) и свине (T. Lee и сътр., 1982).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛИ. При изучаване промените в невротрансмитерните системи различните изследователи имат една и съща цел — да предизвикат преходна или трайна исхемия, интрацеребрална хеморагия или субарахноиден кръвоизлив.

МЕТОДИКИ. За създаването на експерименталните модели те търпят известни различия. Едни изследователи постигат временна или дълготрайна церебрална исхемия чрез унилатерална оклузия на общата каротидна артерия (J. M. Carney, 1986; S. Harik и сътр., 1986; A. Pan и сътр., 1982, и др.) или чрез билатерална каротидна оклузия (Y. Nakagawa и сътр., 1986; R. Robinson и сътр., 1980; M. Zeigler и сътр., 1976, и др.). Други изследователи предизвикват остра исхемия чрез лигатура на дясната средна мозъчна артерия (C. Materossi, и сътр., 1982; N. T. Zervas и сътр., 1975, и др.) или на лявата средна мозъчна артерия (K. Smith и сътр., 1986). Едностранны мозъчна исхемия е предизвикана и чрез инжектиране на калибрирани радиоактивни микросфери в лявата вътрешна каротидна артерия (A. Beley и сътр., 1979; J. Bralet и сътр., 1980; K. Kogure и сътр., 1975; S. Pinklestein и сътр., 1983, 1985) предизвикват униполарна — дясна, или биполарна вентролатерална цереброкортикална лезия чрез вакуумекстракция.

R. Solomon и сътр. (1986) предизвикват при плъхове субарахноиден кръвоизлив чрез инжектиране на прясна кръв в cisterna magna. N. A. Svendgaard и сътр. (1986), за да изучат механизма на съдовия спазъм, създават модел на субархноидна хеморагия, като при ангиографското проследяване се установява двустранен патерн на спазъма — максимален остър, който настъпва на 10-ата минута, и максимален късен, настъпващ 2 дни след предизвиканата хеморагия. A. Pan и сътр. (1982) след краниотомия в темпоропариеталната област у зайци трансплантират оментум. Предизвикват експериментална церебрална исхемия с оглед изучаване ефекта на транспозицията върху мозъчните концентрации на норадrenalина (НА), допамина (ДА), серотонина (С, 5-НТ) и серотониновия метаболит 5-Н1АА. Подобни изследвания са извършени и от A. Goldsmith и сътр. (1978), и Y. Ionekama и сътр. (1977). Резултатите показват, че предварителната транспозиция на оментум върху мозъчната по-

върхност дълго време след експерименталната исхемия съхранява физиологичните нива на невротрансмитерите, вероятно по пътя на развитие на колатерален кръвен ток.

Структури на мозъка. Структурите, в които се изследват нивата на биогенните моноамини, са различни. Най-често се проследяват промените в кората (S. Pinklestein и сътр., 1985; S. Harik, и сътр. 1986; A. Pan и сътр. 1982, и др.), средния мозък и мозъчния ствол (S. Pinklestein, и сътр., 1983; R. Solomon и сътр., 1986; N. Svendgaard и сътр., 1986, и др.), в хипокампа (S. Harik и сътр., 1986, и др.). Изследвани са и стриатумът, малкият мозък, пътаменът, хипоталамусът, опашатото ядро (R. Solomon и сътр., 1986; N. Svendgaard и сътр., 1986, и др.).

Резултати от изследванията. Те трябва да се разглеждат в зависимост от създадените експериментални модели, структурите, които се изследват, и времето, през което се провежда проучването след едно или друго вмешателство.

Локалната мозъчна исхемия води до значимо намаление на НА, ДА и 5-НТ в кортикалната мозъчна тъкан, като се съпровожда и с увеличение на серотониновия метаболит 5-Н1АА. Норадrenalинът намалява значимо само 10 мин след оклузията, като на 60-ата и 360-ата минута това снижение е незначително. ДА и 5-НТ намаляват на 10-ата минута от исхемията, като снижението продължава до 60-ата и 360-ата минута. Максимално нарастване за 5-Н1АА се отбелязва на 60-ата минута (R. Gander и сътр., 1978; M. Harrison и сътр., 1979; A. Pan и сътр., 1982. V. Hachinski и сътр. (1986) проследяват ефекта на оклузията на лявата средна мозъчна артерия при котки върху плазмените нива на катехоламините и състоянието на миокарда. При оклузия, продължила 12–24 часа, 41% от животните показват белези на остра миокардна некроза, локални хеморагии или и двете разстройства. При останалите живи експериментални животни с миокардни нарушения плазмените нива на А и НА са значимо повишени. Те са по-високи и в сравнение с нивата при оперираните животни, но без миокардни лезии. Авторите предполагат, че повишаването на плазмените катехоламинови нива, обусловено от нарастващата симпатикова активност след оклузията, вероятно води до наблюдаваните значителни миокардни разстройства.

Краткотрайната мозъчна исхемия води само до минимални промени в церебралните катехоламини. Независимо от подобрението на мозъчния енергиен метаболизъм, в постисхемичния реперфузионен период се наблюдава значимо нарушение на катехоламиновия и индолеаминовия turnover, както и на активността на метаболизиращите ензими MAO, COMT и др., което предполага съществуване на т. нар. „maturation” — назряващ феномен (K. Jellinger и сътр., 1983).

Дълготрайната мозъчна исхемия се придружава с някои разстройства на ДА и 5-НТ, с нарастващи нива на техните метаболити ХВК и 5-Н1АА, както и на ГАМК и цАМФ в некротичната и в обкръжаващата я

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ЖИВОТНИ. Най-често изследванията са провеждани при плъхове (S. Pinklestein и сътр., 1985; S. Harik и сътр., 1986; R. Solomon и сътр., 1986, и др.), и при gerbils (J. Carney, 1986; M. Harrison и сътр., 1979; M. Harrison и сътр., 1981, и др.). За експериментални животни са използвани зайци (A. Pan и сътр., 1982), котки (Hachinski и сътр., 1986; K. Smith и сътр., 1986, и др.), кучета (Ph. Jauzas и сътр., 1982; C. Rose и сътр., 1983, и др.), дори маймуни (D. Boisvert и сътр., 1979; J. McCulloch и сътр., 1980) и свине (T. Lee и сътр., 1982).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛИ. При изучаване промените в невротрансмитерните системи различните изследователи имат една и съща цел — да предизвикат преходна или трайна исхемия, интра-церебрална хеморагия или субарахноиден кръвоизлив.

МЕТОДИКИ. За създаването на експерименталните модели те търпят известни различия. Едни изследователи постигат временна или дълготрайна церебрална исхемия чрез унилатерална оклузия на общата каротидна артерия (J. M. Carney, 1986; S. Harik и сътр., 1986; A. Pan и сътр., 1982, и др.) или чрез билатерална каротидна оклузия (Y. Nakagawa и сътр., 1986; R. Robinson и сътр., 1980; M. Zeigler и сътр., 1976, и др.). Други изследователи предизвикват остра исхемия чрез лигатура на дясната средна мозъчна артерия (C. Materossi, и сътр., 1982; N. T. Zervas и сътр., 1975, и др.) или на лявата средна мозъчна артерия (K. Smith и сътр., 1986). Едностранны мозъчна исхемия е предизвикана и чрез инжектиране на калибрирани радиоактивни микросфери в лявата вътрешна каротидна артерия (A. Beley и сътр., 1979; J. Bralet и сътр., 1980; K. Kogure и сътр., 1975; S. Pinklestein и сътр., 1983, 1985) предизвикват униполарна — дясна, или биполарна вентролатерална цереброкортикална лезия чрез вакуумекстракция.

R. Solomon и сътр. (1986) предизвикват при плъхове субарахноиден кръвоизлив чрез инжектиране на прясна кръв в cisterna magna. N. A. Svendgaard и сътр. (1986), за да изучат механизма на съдовия спазъм, създават модел на субархноидна хеморагия, като при ангиографското проследяване се установява двустранен патерн на спазъма — максимален остър, който настъпва на 10-ата минута, и максимален късен, настъпващ 2 дни след предизвиканата хеморагия. A. Pan и сътр. (1982) след краниотомия в темпоропариеталната област у зайци трансплантират оментум. Предизвикват експериментална церебрална исхемия с оглед изучаване ефекта на транспозицията върху мозъчните концентрации на норадrenalина (НА), допамина (ДА), серотонина (С, 5-НТ) и серотониновия метаболит 5-Н1АА. Подобни изследвания са извършени и от A. Goldsmith и сътр. (1978), и Y. Ionekama и сътр. (1977). Резултатите показват, че предварителната транспозиция на оментум върху мозъчната по-

върхност дълго време след експерименталната исхемия съхранява физиологичните нива на невротрансмитерите, вероятно по пътя на развитие на колатерален кръвен ток.

Структури на мозъка. Структурите, в които се изследват нивата на биогенните моноамини, са различни. Най-често се проследяват промените в кората (S. Pinklestein и сътр., 1985; S. Harik, и сътр. 1986; A. Pan и сътр. 1982, и др.), средния мозък и мозъчния ствол (S. Pinklestein, и сътр., 1983; R. Solomon и сътр., 1986; N. Svendgaard и сътр., 1986, и др.), в хипокампа (S. Harik и сътр., 1986, и др.). Изследвани са и стриатумът, малкият мозък, пътаменът, хипоталамусът, опашатото ядро (R. Solomon и сътр., 1986; N. Svendgaard и сътр., 1986, и др.).

Резултати от изследванията. Те трябва да се разглеждат в зависимост от създадените експериментални модели, структурите, които се изследват, и времето, през което се провежда проучването след едно или друго вмешателство.

Локалната мозъчна исхемия води до значимо намаление на НА, ДА и 5-НТ в кортикалната мозъчна тъкан, като се съпровожда и с увеличение на серотониновия метаболит 5-Н1АА. Норадrenalинът намалява значимо само 10 мин след оклузията, като на 60-ата и 360-ата минута това снижение е незначително. ДА и 5-НТ намаляват на 10-ата минута от исхемията, като снижението продължава до 60-ата и 360-ата минута. Максимално нарастване за 5-Н1АА се отбелязва на 60-ата минута (R. Gander и сътр., 1978; M. Harrison и сътр., 1979; A. Pan и сътр., 1982. V. Hachinski и сътр. (1986) проследяват ефекта на оклузията на лявата средна мозъчна артерия при котки върху плазмените нива на катехоламините и състоянието на миокарда. При оклузия, продължила 12–24 часа, 41% от животните показват белези на остра миокардна некроза, локални хеморагии или и двете разстройства. При останалите живи експериментални животни с миокардни нарушения плазмените нива на А и НА са значимо повишени. Те са по-високи и в сравнение с нивата при оперираните животни, но без миокардни лезии. Авторите предполагат, че повишаването на плазмените катехоламинови нива, обусловено от нарастващата симпатикова активност след оклузията, вероятно води до наблюдаваните значителни миокардни разстройства.

Краткотрайната мозъчна исхемия води само до минимални промени в церебралните катехоламини. Независимо от подобрението на мозъчния енергиен метаболизъм, в постисхемичния реперфузионен период се наблюдава значимо нарушение на катехоламиновия и индолеаминовия turnover, както и на активността на метаболизиращите ензими MAO, COMT и др., което предполага съществуване на т. нар. „maturation“ — назряващ феномен (K. Jellinger и сътр., 1983).

Дълготрайната мозъчна исхемия се придружава с някои разстройства на ДА и 5-НТ, с нарастващи нива на техните метаболити ХВК и 5-Н1АА, както и на ГАМК и цАМФ в некротичната и в обкръжаващата я

тъкан (K. Jellinger и сътр., 1983; S. Rapoport и сътр., 1986). Тези промени са във връзка с нарастващата реализация, намаления синтез и метаболизъм, както и с разстройството на съдовия аминов транспорт, обусловено от редуциране активността на ензимите, участващи в процеса.

Спонтанното нарастване на серотониновия прекурсор и метаболита му предполага намален синтез и turnover на 5-НТ. Наблюдаваната снижена активност на тирозин хидроксилазата и на другите разграждащи ензими индицира редуцирана активност на катехоламините и серотонинергичните невронални системи при исхемични състояния. Отбелязан е и намален синаптозомален uptake на ДА, С и ГАМК с редукция на броя на аминергичните рецепторни места. Перифокалната едемна зона около прекаран инфаркт показва повишена концентрация на 5-НТ, 5-НІАА и ГАМК, обусловена както от нарасналата реализация и turnover, така и от редуцираното отмиване, които могат да предизвикат локално разстройство на микроциркулацията и дисфункция на кръвно-мозъчната бариера и да бъдат контрибут на постисхемичния едем.

В по-ранни изследвания R. Robinson и сътр. (1975) намират при експериментален мозъчен инфаркт на плъхове, че на 5-ия ден от лигатурата — НА показва най-голям дефицит в кортекса. На 20-ия и 30-ия ден промените са незначителни. Голямо снижение се установява и в контра-латералния на лигатурата мозъчен ствол — също на 5-ия ден. ДА се променя изключително в ипсилатералния мозъчен ствол, като концентрацията му спада прогресивно от 5-ия до 40-ия ден.

Системни и подробни изследвания на промените на мозъчните катехоламини по време на *исхемични периоди с различно времетраене*, както и на промените им след мозъчна реперфузия са правени още през 1978 г. R. Gander и сътр. (1978) след униполярна оклузия на обща сънна артерия при 280 gerbils установяват, че 41% от животните показват клинични признаци на мозъчна исхемия (инсулт). Норадреналиновите нива спадат след 60-ата минута в засегнатата хемисфера на животните с клинични прояви на исхемия. ДА-нивата са непроменени. 5-НТ започва да намалява около 5 мин след оклузията и в двете хемисфери както при животните, показващи клинични белези на мозъчен инфаркт, така и при животните без клинични прояви. По време на реперфузията след 30 или 60 мин от оклузията се наблюдава обратната тенденция — нарастване на кортикалните НА- и ДА- нива до контролните стойности и при двете групи животни. Тези резултати предполагат разстройството на катехоламиновия метаболизъм в исхемичния мозък, което персистира по време на ранния реперфузионен период, вероятно като елемент на дефицита в неврологичните функции. Промените на биогенните амини в контра-латералната страна (неисхемичната хемисфера) по време на оклузията и по време на реперфузионния период може да бъдат по-нататъшно доказателство за съществуващата д и а с х и з а. Получените резултати авторите тълкуват като индиректни доказателства за нарастващо раз-

стройство на серотонина в мозъка след транзиторна исхемия и при хора. Миоклоничните гърчове, които се явяват резидуална компликация на церебралната исхемична аноксия, са атрибут на същото това разстройство. Болни с такива нарушения показват добро терапевтично повлияване при лечение със серотонинов прекурсор.

S. I. Harik и сътр. (1986) получават подобни резултати. При модел с плъх с транзиторна и дифузна мозъчна исхемия, със и без реперфузия, авторите проследяват регионалните нива на катехоламините и метаболитите им. По време на исхемията мозъчният кръвен ток намалява с 87–95%, като по време на реперфузията се връща към нормата. НА и 5-НТ намаляват в церебралния кортекс и хипокампа по време на исхемията и продължават да намаляват по време на рециркулацията. От друга страна, ДА и неговите метаболити ДОРАС и ХВК, които не са променени от исхемията, нарастват забележимо в церебралния кортекс и в стриатума по време на реперфузията. Според авторите тези резултати се дължат на централна допаминова хиперактивност по време на реперфузията. Тя вероятно е във връзка със селективната ранимост на стриатума при сходни модели на транзиторна мозъчна исхемия. Отношението ДА/ДОРАС — индекс на ДА-turnover и реализация, намалява в кортекса след рециркулацията.

R. C. Robinson (1979, 1980, 1980) в редица свои изследвания върху поведенческите реакции на животни при създадени експериментални модели установява двустранно снижение на кортикалните и субкортикалните нива на НА и ДА по време на първите 40 дни след лека исхемия в десния (но не и в левия) вентролатерален кортекс. S. Finklestein и сътр. (1983, 1985) също проследяват нивата на ДА, НА, 5-НТ и метаболитите им в кортикални и субкортикални области на 6-ия ден и 20-ата седмица след вентролатералната цереброкортикална лезия. На 6-ия ден те намират широко разпространени промени в мозъчните катехоламини и метаболитите им в хемисферата, ипсилатерална на лезията (при унилатерална — дясна лезия), и двустранни промени при животните с билатерални лезии. НА е снижен в неразрушения дорзолатерален кортекс и хипокампа и е с тенденция да нараства в стриатума и в малкия мозък — ипсилатерално на лезията. ДА е повишен в хипоталамуса на билатерално лезираните животни и е с тенденция да нараства в стриатума и средния мозък. За 5-НТ се отбелязва общо нарастване, като метаболитът му 5-НІАА и отношението 5-НІАА/5-НТ намаляват по посока на мозъчната хемисфера, ипсилатерална на лезията. Промените, регистрирани на 20-ата седмица след кортикалното разстройство, са по-леки. Намалението на НА и нарастването на 5-НТ-нивата в дорзолатералния кортекс в близост до лезията се обуславят от персистиращата денервация на асцендиращи норадренергични фибри или вероятно от новопоявили се серотонинергични фибри респективно. Според авторите някои (не всички) от неврохимичните промени в субкортикалните структури (повишените нива на НА и 5-НТ

в стриатума) вероятно са обусловени от колатерално изникнали абнормни асцендиращи норадренергични и серотонинергични аксони. От друга страна, те обсъждат възможността тези промени да са обусловени от прекъсната feed back-връзка от разрушения към неразрушения кортекс или субкортикални структури, регулиращи локалния катехоламинен метаболизъм.

Промени в мозъчните нива на катехоламините след лигатура на средната мозъчна артерия (СМА), която води до остра исхемия във фронтопариеталната мозъчна кора, са наблюдавани и от Н. Р. Cohen и сътр. (1975), R. G. Robinson и сътр. (1975) и N. T. Zervas и сътр. (1975). При плъхове е установено дълготрайно намаление на концентрациите на ДА и НА в различни мозъчни структури (R. Robinson и сътр. 1975; R. G. Robinson и сътр., 1975). Интересен е фактът, че промени в нивата на мозъчните катехоламини се наблюдават само когато е лигирана дясната средна мозъчна артерия. Лигирането на лявата предизвиква некроза в ипсилатералния кортекс, но не променя концентрацията на мозъчните биогенни моноамини (R. Robinson и сътр., 1979; R. Robinson и сътр., 1980. C. Materossi и сътр. (1982) установяват при експерименти с плъхове, че лигирането на ДСМА води до транзиторно намаление на допаминовия turnover и до перманентно увреждане на ДА-рецепторите.

M. J. Harrison и сътр., 1981 изследват нивата на ДА, НА и 5-НТ и на метаболитите им МОРЕС и 5-Н1АА в хемисферите на gerbils 3,5 часа след лигатура на една от каротидните артерии. В този интервал от време неврологичният дефицит при gerbils е очевиден. Авторите установяват тенденция за снижаване на церебралните ДА-нива в инфарктната хемисфера, докато N. T. Zervas и сътр. (1974) намират значимо изчерпване на ДА в исхемичната хемисфера 24 часа след лигатурата. K. M. Welch и сътр. (1977, 1978) установяват значителна редукция на ДА в кортекса 2 часа след интервенцията.

Тенденция към снижаване на НА-нивата както при животните с клинични прояви на исхемия, така и при животните без белези на неврологичен дефицит установяват три авторски колектива: M. J. Harrison и сътр. (1981), K. M. Welch и сътр. (1973) и N. Zervas и сътр. (1984). Не се долавят особени различия в нивата на МОРИС. Концентрациите на серотонина и метаболита му 5-Н1АА са редуцирани двустранно при двете групи животни. Билатералното снижение на 5-НТ и 5-Н1АА вероятно отразява разстройство в ядрата от гарше на средния мозък, които са голям източник на серотонинергични невронални проекции (R. Brown и сътр., 1974). Нивата на серотонина показват склонност да намаляват при експериментални модели на церебрална исхемия и в работите на други изследователи (M. Harrison и сътр., 1979; K. M. A. Welch и сътр., 1972; K. M. Welch и сътр., 1973). Ниски концентрации са установени и при мозъчен инфаркт у хора (K. Jellinger и сътр., 1978). Обсъжда се възможността снижението на серотонина, придружаващо инфаркта, да е обусловено от реализирането му в

синаптичната цепка и/или в околността на кръвоносните съдове, което може да доведе до разширяване и задълбочаване на исхемията чрез провокиране на вторична вазоконстрикция. Повечето изследователи обаче (M. Harrison и сътр., 1979, 1981; K. M. Welch и сътр., 1973) считат, че снижението на серотонина е обусловено по-вероятно от редуцирания синтез и turnover, отколкото от реализирането на амина в синаптичната цепка.

C. A. Мирзоян (1983), лигирайки вертебрална и сънна артерия, 10 минути след преустановяване на кръвотока отбелязва повишено съдържание на ГАМК в кората и хипоталамуса с около 25%, както и в тъканите на мозъчните артерии. Според автора ГАМК има способността да увеличава количеството на функциониращите капилляри в условия на лигатура на магистралните съдове. Посочена е и положителната корелация между нарасналата концентрация на ГАМК в мозъка и артериалните стени и възникващата компенсация на нарушената мозъчна хемодинамика.

Много прецизни и точни са изследванията на катехоламините при мозъчна исхемия, предизвикана чрез микроемболии в лявата вътрешна каротидна артерия (A. Beley и сътр., 1979; J. Bralet и сътр., 1980). Емболизацията предизвиква ДА-изтощаване само в лявата хемисфера. Нивата на НА се откриват редуцирани още на 2-рия час след емболизацията, докато ДА е непроменен до 6-ия час. Около 30-40 % снижение на двата моноамина се наблюдава на 24-ия час след интервенцията. Тези резултати потвърждават данните на редица изследователи (M. J. Harrison и сътр., 1979; Y. Nakagawa и сътр. 1976; K. M. Welch и сътр. 1977, и др.), че при животните, подложени на експериментални мозъчни разстройства, катехоламините нива в мозъка търпят различни количествени нарушения в зависимост от времето след предизвиканата исхемия.

S. M. Miwa, и сътр. (1986) изследват ефекта на *хипоксията* върху активността на норадренергичните и допаминергичните неврони в мозъци на плъх. Авторите установяват снижен биосинтез на НА и ДА. Хипоксията влияе по различен начин на моноаминергичните неврони — НА-невроните в кортекса и хипокампа са слабо сензитивни, докато ДА-невроните са чувствителни към хипоксията, и то във всички области.

C-E. Rose и сътр. (1983) доказват при опити върху кучета, че острата хипоксемия и хиперкапничната ацидоза водят до синергично нарастване на циркулиращите в кръвта катехоламини.

Интересни са изследванията на K. E. Smith, и сътр. (1986), които проследяват плазмените нива на НА, А и ДА след оклузия на лява СМА при котки. Пет часа след лигатурата се наблюдава нарастване на плазмените катехоламинови концентрации само при животните, при които предизвиканият инфаркт обхваща и инсуларния кортекс. Авторите тълкуват резултатите като отпадане на инхибиторния контрол на инсулата върху централните кардио-васкуларни центрове. Това води до нарастване активността на симпатикoadреналната система.

N. A. Svendgaard и сътр. (1986) проучват ефекта от развитието на церебралния вазоспазъм върху централните серотонинергични и допаминергични системи при експериментално предизвикан *субарахноиден кръвоизлив*. В началото на експеримента е извършена стереотаксична лезия на 5-НТ-съдържащите системи чрез 150 нг DHT и на ДА-съдържащите системи чрез въвеждане на 6 OHDA. Няколко седмици след това се инжектира интрацистернално кръв. Предизвиканият субарахноиден кръвоизлив се проследява ангиографски. Получените резултати показват, че химичната деструкция на серотонинергичните и допаминергичните пътища преди интрацистерналното инжектиране на кръв не води до промяна в патерна на вазоспазма. Лизирани животни развиват същите степени на остър и късен спазъм, както и контролните. Тези изследвания доказват, че централните 5-НТ-съдържащи и ДА-съдържащи системи не са включени в развитието и поддържането на вазоспазма след субарахноиден кръвоизлив. Инжектирането на големи нефизиологични количества 5-НТ в цистерните или в субарахноидното пространство води до модифициран краткотраен спазъм (B. Voldby и сътр., 1982).

R. Solomon и сътр. (1986) доказват, че 72 часа след експериментален субарахноиден кръвоизлив при плъхове, НА в мозъчните хемисфери нараства около 64%. Нивата на НА не се променят значимо в малкия мозък и мозъчния ствол. Известно е, че много голяма част от мозъчния НА, в мозъчните структури роstralно от ствола, произхожда от невроните на locus coeruleus (L.C.). Получените резултати дават основание да се приеме, че L.C. се активира след субарахноиден кръвоизлив. Авторите обсъждат също възможността церебралната исхемия, последвала субарахноидната хеморагия, да е резултат от активиране на locus coeruleus.

Всички тези експериментални резултати в значителна степен могат да изяснят някои механизми на патогенетичните реакции при хората.

Клинични изследвания

Преходните разстройства на мозъчното кръвообращение и промените на невротрансмитерните системи са обект на редица търсения.

При болни с начални прояви на недостатъчност на мозъчното кръвообращение Е. Гусев и сътр. (1983) установяват увеличена уринна екскреция на адреналина и намалена екскреция на норадреналина и допамина. Нарушен е и деңонощният ритъм на катехоламиновата уринна екскреция. Авторите тълкуват тези данни като доказателство за снижени адаптационни възможности на болните с ранни форми на мозъчно-съдова болест, на тяхната обща астенизация и повишена тревожност, особено силно изяви при мъжете. В същото време става ясно, че са налице и резервни възможности на организма, липсват груби отклонения.

M. G. Meyers и сътр. (1981) изследват плазменния норадреналин при мозъчен инфаркт, като изхождат от представите, че сърдечните аритмии, миокардните некрози и електрокардиографските абнормности при мозъчните инфаркти могат да са резултат от абнормно висока симпатикова активност. Измерени са плазмените нива на норадреналина, адреналина и допамина при болни с мозъчен инфаркт и при болни с транзиторни исхемични пристъпи. Нивата на биогенните моноамини са повишени при прекаралите мозъчен инфаркт болни, съответно с 54%, 36% и 42%. Плазмените нива на катехоламините при прекаралите преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (ПНМК) болни са междинни. Авторите считат, че повишените нива на биогенните моноамини при прекаралите церебрален инфаркт не могат да се обяснят с различия по години, пол, стойности на артериалното налягане, стресова ситуация, тип и тежест на инфаркта. M. C. Zervas и сътр. (1976) считат, че съществува значима положителна корелация между възрастта и норадреналиновите нива, J. de Champlain и сътр. (1977) я намират само при млади хора. Стойностите на артериалното налягане корелират значимо само в контролната група, но не и в групата на прекаралите мозъчен инфаркт. Стресът е фактор, който би могъл да повиши плазмените нива на норадреналина, но коефициентът на корелация, намерен от M. C. Meyers и сътр. (1981) говори, че той няма важно значение.

W. Hachinski и сътр. (1986) считат, че локалната церебрална исхемия при хора води до нарастване на инцидентите от сърдечни аритмии и повишаване на серумните нива на миокардните ензими и плазмените норадреналинови нива. В допълнение – системното третиране с катехоламини води до миокардни разстройства. Авторите предполагат, че мозъчната исхемия може да предизвика сърдечни абнормности по пътя на повишаване плазмените нива на норадреналина.

Д. Хаджиев и сътр. (1983) при изследване на болни с преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (ПНМК), с мозъчен инфаркт (МИ) и с хронична недостатъчност на мозъчното кръвообращение (ХНМК) установяват по-ниски стойности на екскретирани с урината адреналин, норадреналин и допамин при болните с ПНМК и МИ. Норадреналиновата екскреция нараства значимо до 7-ия ден от началото на ПНМК. Авторите тълкуват получените данни като израз на намалена активност на симпатико-адреналната система. Те считат, че тя би могла да бъде един от патогенетичните механизми при този вид исхемично нарушение на мозъчното кръвообращение. Установените промени в норадреналиновия и допаминовия метаболизъм представляват интерес и с оглед на терапевтичния подход. Авторите считат, че адекватно повлияване на наблюдавания депресивен синдром при болните с ранни форми на мозъчно-съдова болест би могло да се постигне чрез допаминови прекурсори.

Ст. Янчева и сътр. (1986) изследват уринната екскреция на някои катехоламини и техните метаболити при болни с латентна недостатъчност

на мозъчното кръвообращение (ЛНМК) и с преходна недостатъчност на мозъчното кръвообращение (ПНМК) при артериална хипертония и/или атеросклероза. В ранните стадии на мозъчносъдовата болест (МСБ), в сравнение с контролите, авторите установяват снижена екскреция на допамина, норадреналина и серотонина. Намалението е изразено най-силно за 5-НТ и 5-Н1АА при болните с ЛНМК. Количеството на екскретирания адреналин е по-ниско от нормалното и в трите групи изследвания. Отклоненията в екскрецията на ХВК са разнопосочни — при контролните групи стойностите ѝ са повишени, докато при болните с ЛНМК и ПНМК те са понижени. Авторите отбелязват, че екскрецията на ДА, НА и 5-НТ често е по-голяма в случаите с Доплерсонографски доказани по-изразени стенози на магистралните артерии на главата. Този реципрочен феномен, според тях, вероятно е израз на компенсаторно засилване на катехоламиновия метаболизъм при по-леките степени на мозъчна исхемия. При влошаване на мозъчната микроциркулация и нарастване на мозъчната исхемия очевидно синтезът и излъчването на биогенните моноамини намаляват.

Субарахноидният кръвоизлив води до статистически значими повишения на НА в кръвта (С. Benedict и сътр., 1978; Р. М. Elworthy и сътр. 1986), урината (G. Neil-Dwyer и сътр., 1974) и ликвора (Т. Shigeno и сътр., 1982). По данни на много изследователи (D. Bonllin и сътр., 1981; R. Laboto и сътр., 1980; G. Neil-Dwyer и сътр., 1974) норадреналинът е субстанция, участваща в развитието на церебралния спазъм след субарахноиден кръвоизлив. Норадреналинът е познат като потенциален вазоконстрикторен агент. При експериментални изследвания е доказано, че той може да предизвиква вазоконстрикция дори и при нормални животни (R. D. Laboto и сътр., 1980. Т. Shigeno (1982) при болни със субарахноиден кръвоизлив регистрира ликворни норадреналинови нива 300% по-високи в групата с последваща мозъчна исхемия в сравнение с групата без церебрална исхемия. Авторът отчита възможността повишеното норадреналиново съдържание в ликвора да има патофизиологична връзка с исхемичните усложнения след субарахноидна хеморагия.

R. Solomon и сътр. (1986) считат, че увеличената норадреналинова концентрация вероятно е обусловена от нарасналата продукция на НА от мозъчната тъкан след субарахноиден кръвоизлив. Още С. R. Benedict и сътр. (1977) намират повишени НА-плазмена концентрация и нараснала симпатикова активност след субарахноиден кръвоизлив.

Р. М. Elworthy и сътр. (1986) установяват повишени плазмени нива на НА, леко снижени ДА-плазмени концентрации, докато нивата на А в плазмата остават непроменени.

L. Edvinsson и сътр. (1978) и Ph. Jauzas и сътр. (1982) доказват, че допаминът може да доведе до дилатация и до констрикция на мозъчните съдове. Y. Nakagawa и сътр. (1986) предлагат ДА за лечение на вазоспазма, като подчертават, че неговото дилатиращо или констриктивно действие е в зависимост от ниските или високите дози, които се използват.

След руптуриране на интракраниална аневризма и развит субарахноиден кръвоизлив често се появяват разстройства в церебралния кръвен ток и метаболизъм. Смъртността е причинена от церебрален вазоспазм, който води до развитието на мозъчна исхемия или инфаркт (С. Fisher и сътр., 1980; Т. Koike и сътр., 1981; J. Mohr и сътр., 1983). На серотонина, който широко е разпространен в мозъчните структури (М. Попова, 1985, 1985) се отдава също голяма роля в развитието на спазма (А. I. Arutunov и сътр., 1970; D. Boisvert и сътр., 1979). F. Ishizaki (1978) изследва плазмените серотонинови концентрации при цереброваскуларни заболявания. При 72% от болните той установява абнормно съдържание. При болните с интрацеребрална хеморагия нивото на 5-НТ е значимо по-ниско в острия стадий. Серотониновото съдържание при болните със субарахноиден кръвоизлив и при тези с интрацеребрална хеморагия показва тенденция към нарастване от 4-ата до 8-ата седмица, като след 8-ата седмица нивата се връщат към нормата.

Хеморагичните мозъчни инфаркти също се придружават с нарушение на нивата на мозъчните катехоламини. J. S. Meyer и сътр. (1973, 1974) намират нарастване на ликворното НА-съдържание след мозъчен исхемичен инфаркт или кръвоизлив. E. Stoika и O. Enulescu (1981) при болни с интрацеребрална хеморагия и с мозъчен инфаркт проследяват уринната екскреция на катехоламините преди и след „среден емоционален стимул“. При болните с мозъчен инфаркт, мнозинството от които са нормотензивни, емоционалният стимул води до нарастване на НА-екскрецията и до незначимо разстройство на А-екскрецията. Сходни промени са отбелязани и при нормотензивни контроли. При болните с мозъчен кръвоизлив, по-голямата част от които са хипертоници, както и при хипертензивните контроли емоционалният стимул води до постоянно нарастване на адреналиновата екскреция, без значимо да повлиява норадреналиновата екскреция. Сходни промени се наблюдават и при болни с неусложнена есенциална хипертония. Авторите считат, че променените катехоламинови нива при болните с артериална хипертония могат да играят частична роля в появата на хеморагичните церебрални инциденти.

Исхемичният мозъчен инфаркт, според M. G. Meyers и сътр. (1981) се съпровожда с нарастване на НА-плазмените нива. Те смятат, че повишените плазмени нива на норадреналина произхождат първично от деструкция на мозъчната тъкан, а не от синаптичната цепка на симпатиковите нервни окончания. Според тях високите плазмени НА-нива при инсултни болни могат да обяснят наблюдаваните често при тези болни сърдечни аритмии, електрокардиографски абнормности и увеличени сърдечни ензими. S. Smirne и сътр. (1985) изследват ликворни нива на ХВК и 5-Н1АА при болни с исхемичен инфаркт и при болни с мултиинфарктна деменция (МИД). Болните са разделени на три групи в зависимост от времето между първите признаци на исхемичния инфаркт и ликворното изследване: I гр. — 22–47 часа, II гр. — 48–71 часа, III гр. — 72–96 часа. Нивата на ХВК в ликвора са най-ниски при болните с МИД,

като намаляват от I към III група, т. е. групата с по-дълготрайна исхемия. 5-HIAA-нивото са по-ниски при II група и при болните с МИД. Авторите разглеждат получените резултати като последствие на глобално допаминово и серотониново разстройство в ранните фази на мозъчната исхемия. При МИД ликворните промени могат да отразяват не само тъканната загуба след множествени инфаркти, но също и персистиране на дифузна исхемия.

J. S. Meyer и сътр. (1973, 1974) съобщават за нарастване на нивата на НА и 5-HT в ликвора на болни с мозъчен инфаркт. V. Nachinski и сътр. (1978) регистрират ниски нива на ХВК в ликвора на болни със стволос инфаркт. Авторите считат, че едемът в периакведукталните области вероятно намалява излизането на богатия на ХВК ликвор от вентрикулите към спиналния сак. От друга страна, когато едемът е дифузен, може да провокира компенсаторно разместване на ликвора от интракраниалните пространства, което ще доведе до повишаване нивата на ХВК в лумбалния ликвор.

Експериментални и *antemortem* изследвания показват, че исхемията и мозъчният инфаркт нарушават нивата на допамина и серотонина не само локално, а и в перифокалните мозъчни области, и в контралатералната на исхемията хемисфера (V. Cvejic, и сътр., 1980; M. Welch и сътр., 1977). K. Jellinger и сътр. (1978) отчитат ниски нива на 5-HT и 5-HIAA при болни с остър мозъчен инфаркт заедно с повишени нива на триптофана в некротичната тъкан. Тези резултати им дават основание да изкажат предположение за съществуващ редуциран синтез и *turnover* на серотонина в инфарктните тъкани. В перифокалната едемна бяла тъкан са регистрирани повишени 5-HT и 5-HIAA.

M. J. Harrison, L. Eilan (1981) не установяват значима корелация между мозъчното ниво на серотонина и страната, както и тежестта на инфаркта. Те приемат, че снижението на 5-HT най-вероятно се обуславя от намаление на синтеза му. Авторите подлагат на съмнение хипотезата за нарушено отделяне на серотонина в синаптичната цепка. Сходни резултати съобщават и K. M. A. Welch и сътр. (1973); K. Jellinger и сътр. (1978, 1978) установяват снижени нива на допамина в некротичната тъкан при болни с мозъчен инфаркт, като перифокалната едемна зона показва почти нормални количества допамин. R. W. и N. T. Zervas (1974) предполагат, че разстройството на невротрансмитерните системи може да доведе до неврологичен дефицит при болни с мозъчносъдово заболяване, като спомага и за увеличаване на смъртността от мозъчен инфаркт.

Позитронна емисионна томография (PET). През последните години са получени надеждни резултати при изучаване на невротрансмитерните системи *in vivo* при болестта на Паркинсон и Хънтингтонова хорей чрез прилагане на ¹⁸F-dopa и ¹¹C-methylspiperidon PET (St. Stahl и сътр., 1986). Тези резултати насочват към използването на PET и при изучаване промените на мозъчните катехоламини при болни с мозъчносъдова болест.

F. Fazio и сътр. (1986), като използват катехоламиновия аналог ¹²³I-HIPDM ($N_1, N, N' - \text{trimethyl}-N'/2\text{-hydroxy-2 methyl} - 5^{123} \text{I iodo-benzyl/-1,3-propanediamine } 2\text{HCL}$), показващ висока активност в сивото мозъчно вещество около един час след интравенозно въвеждане, провеждат *single-photon emission computed tomography (SPECT)* при болни с транзиторни исхемични пристъпи и лек мозъчен инфаркт. Авторите наблюдават големи кортикални области с редуцирана активност, и то при пациенти без неврологична клинична симптоматика, но с ангиографски доказана оклузия на вътрешна каротидна артерия.

В заключение в резултат на направения анализ на литературата трябва да се подчертае, че изучаването на мозъчните невромедиаторни системи е перспективно и то трябва да стане;

- задължителен елемент при комплексното изследване на болните с мозъчносъдови заболявания;

- важен критерий при търсене и изясняване етиопатогенетичните механизми на мозъчносъдовата болест;

- водещ момент при определяне на схемите на терапевтично поведение към болните с мозъчносъдова патология;

ОСНОВНИ ПРОБЛЕМИ НА ПСИХОИМУНОЛОГИЯТА

И. Гоцева

1. Въведение

Доскоро не бе осъзнат фактът, че психосоциалните фактори са в състояние да влияят върху имунната система и по този начин да участвуват в поддържането на здравето или развитието на заболявания. През последните 15-тина години се наблюдава експлозия от изследвания и статии, които проследяват взаимоотношението между психичните фактори и имунната система в хода на заболяванията, при които имунните процеси играят съществена роля, в това число раковите и СПИН. Тези изследвания са все още в своето начало, но вече са натрупани множество експериментални данни, които доказват съществуването на подобни взаимодействия. Тази сравнително нова интердисциплинарна област има няколко наименования: нервно модулиране на имунната функция, психоневроиммунология, поведенческа имунология и термина, който ще използваме в настоящата работа — психоиимунология (ПИ).

Заб. ред. За съставянето на този обзор са използвани общо 84 литературни източника, чийто библиографски списък е на разположение при автора.

В началото ПИ бе дефинирана като област от биологичните науки, която изучава невроендокринната медиация на ефектите на поведението върху имунната система. Тъй като сега е ясно, че имунните реакции влияят същевременно върху нервната и ендокринната функция, върху психическото състояние и поведението, то ПИ може да се дефинира най-общо като наука за изучаване на взаимодействието между мозъка и имунната система. Или с други думи, ПИ е нова област, отдадена на разработването на модели, описващи ролята на централната нервна система (ЦНС) в съхраняването на здравето или развитието на заболяванията. Тъй като взаимодействията, които се откриват чрез психоимуннологичните изследвания, са нови и в някои случаи изненадващи, те се нуждаят от интерпретация от по-обща гледна точка.

2. Взаимодействие между човека и околната среда

Нещата са вътрешно хетерогенни на всяко ниво на движение на материята. Цялото е съставено от хетерогенни части, които нямат независимо съществуване. От това следва, че свойствата на частите не съществуват самостоятелно, а са придобити в резултат на това, че са части от дадено цяло.

Според концепцията за структурни нива на организация отделните нива на движение на материята се разглеждат като отчасти автономни и същевременно взаимодействащи. Според нея всички нива са свързани така, че промените в едното водят до промени в другите. Диалектическият характер на отношенията между нивата означава, че по-ниските нива са включени в по-високите така, че дадено ниво представлява интеграция на всички предшествувачи. В процеса на „сливане“ на нивата възникват нови такива с нови собствени характеристики. Взаимозависимостта на отделните нива е от голямо значение при разглеждане на живия свят и конкретно за темата на настоящата работа.

По-високите нива на организация не са прости количествени натрупвания. Те съдържат качествени промени в сложността на организация, така че новото ниво има свои собствени свойства, закони и принципи, които не бихме могли да предскажем дори след най-подробно изучаване на по-ниските нива. Информацията, която имаме за дадено ниво, не би могла да се използва за предвиждане на явленията на по-горното ниво, тъй като то притежава повече на брой и по-разнообразни променливи. Същевременно познаването на по-ниските нива е от съществено значение за правилното разбиране на процесите на по-високите нива.

Тези разсъждения са от особено значение за биомедицинските науки. Те могат да бъдат приложени към разглеждането на взаимодействията между мозъка (психичната дейност) и имунната система.

Един от основните методи на анализ на биологичния свят е редукционизмът. Той приема, че сложните системи по някакъв начин са съставени от по-прости, които са онтологически първични и способни на изолирано съществуване. Цялото се разглежда като проста сума от съставлящите го части. Предполага се, че в основата на всичко стои хомогенна единица и целта на изследванията е да бъде открита тази градивна единица.

В областта на биомедицинските науки редукционизмът цели прилагането на откритията на молекулярната биология за обясняване на всички биологични, психични и дори в някои случаи и социални явления. При този подход всички сложни форми на движение на материята се свеждат до по-прости и се смята, че могат да бъдат изцяло обяснени чрез тях.

Така например се приема, че заболяванията могат да бъдат напълно обяснени чрез отклонения се от нормата биохимични и физиологични показатели, без да се имат предвид техните социални, психични и поведенчески аспекти. Този модел третира заболяванията като напълно изолирани от социалното поведение и дори цели да обясни поведенческите отклонения изцяло чрез нарушения във физиологичните процеси. По този начин моделът включва идеи както от редукционизма, така и от дуализма, който разделя психичното от физичното и ги разглежда като самостоятелни явления.

Същевременно заболяванията се свеждат до отклонения в даден орган или метаболитна верига и съответно и лечението се ограничава в третиране на изолирани нарушения, вместо да се подходи към болния като към цялостен индивид.

През последните години се забелязва отказ на много автори от подобен начин на тълкуване на явленията и започва прилагане на биопсихосоциалния модел при разглеждане на здравето и заболяванията. Според Lipowski въпросът за оценяване на относителния принос на биологичните, психичните и социалните фактори към възникването, развитието и лечението на физиологични и психични нарушения отново започва да играе доминираща роля в медицината и биологията. „Настоящото възвръщане на психосоматичната медицина отбелязва зaleza на златния век на редукционизма, на ограничения подход на изучаване и лечение на заболяванията единствено от биологична, психологична или социална гледна точка“.

За разлика от редукционизма, диалектическият подход изисква разглеждането на всички фактори, които допринасят за поддържането или нарушаването на динамичното равновесие при адаптация на индивида към средата, изисква отказ от търсенето на една-единствена проста причина за заболяванията и прилагане на систематичен анализ на взаимоотношенията между различните нива на биопсихосоциална организация.

Според Царегородцев настъпва преориентация на медицината от изучаване *организма* на човека към изучаване *организма на човека*.

ЗАВИСИМОСТ НА ПАТОЛОГИЧНИТЕ ПРОЦЕСИ ОТ ПСИХОСОЦИАЛНИ ФАКТОРИ

Клиничните и експерименталните изследвания идентифицират някои основни рискови фактори, които влияят върху поддържането, възстановяването и нарушаването на здравето. Освен наличието на потенциално патогенни организми (бактерии, вируси и т. н.) тези фактори включват генетичното предразположение към даден патологичен процес, наличието на отрицателно действащи условия на околната среда, характера на социалните отношения, в които се намира организъмът, индивидуалната оценка на степента, в която съществуващите психосоциални условия действително оказват негативно въздействие, и способността на човека да се адаптира и справя с изискванията на околната среда. При наличието на потенциално патогенни организми или условия поне теоретически вероятността от развитие на заболяване е по-висока, ако: 1) съществува подчертано предразположение; 2) характерът на индивида или моментното му психофизиологично състояние са такива, че дадената промяна в околните условия се оценява като заплашваща; 3) индивидът не е в състояние успешно да се приспособи към тези променени условия.

В по-голяма или по-малка степен всички патологични процеси се влияят от психосоциални фактори. Поради това определянето на някои заболявания като психосоматични съдържа известна неточност, тъй като предполага, че съществуват други заболявания, които не се влияят от тези фактори. Самият термин „психосоматично“ заболяване е неподходящ, тъй като предполага Декартов дуализъм — отделяне на физичното от психичното, но засега ще се придържаме към него.

Биологичният принцип на равновесие означава успешно психо-физиологично адаптиране към непрекъснато променящите се околни условия. При човека равновесието между психологичните и физиологичните процеси определя състоянието на здраве, а стресовите процеси са израз на психологична и физиологична „неадаптация“, която може да се разглежда като неподходяща емоционална реакция към стресови ситуации, свързана с физиологични процеси, които водят до увреждане на тъканите и органична дисфункция.

Пренебрегването на ролята на психосоциалните взаимодействия е особено изявено при отклонения в рамките на имунната система.

Изказаното мнение, че всички заболявания са психосоматични, означава, че те в известен смисъл се регулират от мозъка като интегратор и възприемател на психосоциалната и физичната среда. Разбира се, има количествени разлики в степента, в която ЦНС може да регулира или модулира телесните функции. Психосоматичните проучвания се концентрират предимно върху вегетативната нервна система, а отскоро и върху невро-ендокринните процеси. Експерименталните данни напоследък

доказват, че психичните и социалните фактори допринасят към предразположението и развитието на заболявания, свързани с една друга адаптивна система на организма — имунната.

Инфекциозните заболявания, при които имунната система играе основна роля, представляват интересен модел за анализиране на психосоматичните концепции. Обикновено се смята, че инфекциозните агенти *причиняват* заболяването, без да се обръща внимание на многобройните фактори, които модифицират отношението между паразита и инфектирания организъм. Фактът, че за да се развие инфекциозно заболяване, е необходим контакт с патогенен организъм, е несъмнен, но това само по себе си не е достатъчно. Натрупани са значителен брой експериментални изследвания, които показват ограниченията на „микробната“ теория за заболявания.

Но какви са механизмите, чрез които се осъществява влиянието на околната социална среда върху психиката и съответно върху биохимичните процеси? И по-конкретно, каква е ролята на имунната система в това взаимодействие?

Един от централните въпроси на разглежданите проблеми е как психосоциалните условия могат да модифицират биохимичното състояние до такава степен, че да бъдат нарушени нормалните физиологични процеси. Социалните условия влияят върху соматичните процеси поради двойната роля, която изпълнява ЦНС. От една страна, тя е посредник на взаимодействието на организма с околната среда, а от друга — изпълнява функцията на интегратор на отделните нива на организация на организма. Поддържането на динамичното равновесие на организма се осъществява чрез тази интегративна функция на ЦНС, въпреки че интеграция в известна степен се наблюдава и на различни нива на организация на организма. Всъщност осъзнаването на важната роля на ЦНС в интегрирането на вътрешната среда е сравнително скорошно — така например ролята ѝ в контролирането на ендокринните функции е била оценена преди 30–40 години. В момента се намираме в процес на изясняване на ролята на ЦНС за регулиране на имунната система и следователно трябва да бъдат разглеждани взаимоотношенията между трите регулаторни системи на организма: нервната, ендокринната и имунната. Така че въпросът „как?“ се разширява и правилният му отговор изисква да се изяснят начините, по които се нарушават тези взаимодействия, което води до патологична дисфункция, и конкретно начините, по които се нарушава нормалната имунологична реакция към патогените.

От дълги години се знае, че човешката психика се влияе от „стресови“ събития и предизвикваната от тях емоционална реакция по някакъв незнаен механизъм се отразява върху физиологичните процеси. През последните години става ясно, че психологичната реакция към събитията е комплексен и индивидуален процес. Хората оценяват и отреагират на дадено събитие по различен начин, тъй като смисълът на събитието за тях е различен.

Не е ясно обаче как смисълът на събитието и емоционалната реакция, която то предизвиква, се превеждат в биологични промени. С други думи, сложният процес на превеждане на психологичното във физиологичното не е решен. Това е въпрос, който философите обсъждат от векове, но изследователите в областта на невробиологията едва неотдавна започват да разглеждат.

Една от трудностите, свързани с този проблем, произлиза от факта, че този превод всъщност трябва да се осъществи на два пъти. На аферентната страна даден вид енергия, например светлинна, трябва да бъде преведена в зрителен образ с определено значение (психологичното събитие), което от своя страна трябва да предизвика промяна във физиологичните функции (например честотата на пулса). Този двоен процес се нарича трансдукция. Според Delbruck начинът, по който се интерпретира реалността, начинът, по който символът се превръща във физиологичен ефект, е централен въпрос на биологията.

Както споменахме, механизмите, по които информацията преминава от съзнанието и води до ефекти в тялото, са сложни и недостатъчно добре изучени. Схематично нивата, през които този процес преминава, са представени на фиг. 1.

Експерименталните изследвания обикновено търсят корелация между две от тези нива: психологията разглежда 1 и 10, изследванията из областта на ПИ сравняват 4 или 5 с 8 или 9 — флуктуации в имунологичната реакция, свързани с невроелектрични или хормонални промени. Изследванията върху влиянието на стреса сравняват 1 и 2 с 8 или 9.

Психоимунологичните изследвания целят да изяснят до каква степен и чрез какви механизми имунната система се влияе от психосоциалните фактори, както и до каква степен тя допринася към адаптивните процеси и към поддържането на вътрешно динамично равновесие.

Информацията, натрупана в областта на ПИ, би могла да се използва за разрешаване на някои от проблемите, свързани с механизмите на трансдукция, на осъществяването на взаимодействието между социалните фактори на психическото и физиологичното състояние на индивида.

3. Експериментални потвърждения за връзката на мозъка и имунната система

Фактът, че имунната система е механизъм за отбрана, който не е автономен, а е интегриран с други физиологични процеси и се влияе от психосоциалните условия, не е спекулативна хипотеза, а се подкрепя от множество експериментални данни. Ще разгледаме накратко някои от тях.

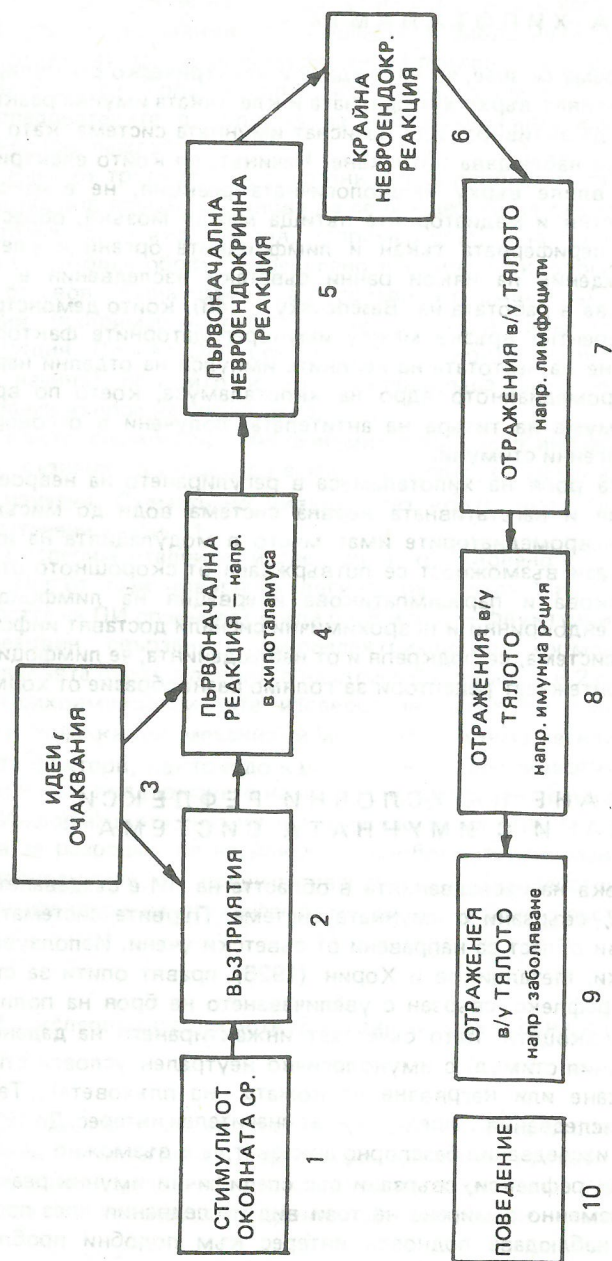
РОЛЯ НА ХИПОТАЛАМУСА

От доста време се знае, че увреждане и електрическо стимулиране на хипоталамуса влияят върху хуморалната и клетъчната имунна реакция. Те са в състояние да активират или потиснат имунната система, като значително по-често се наблюдава потискане. Начинът, по който електрическата стимулация влияе върху имунологичната реакция, не е изяснен, както не са известни и медиаторните пътища между мозъка, областите на възпаление в периферната тъкан и лимфоидните органи и клетки. Непряко потвърждение на някои ранни съветски изследвания в тази област се наблюдава в работата на Besedovsky (48), който демонстрира наличието на аферентна връзка между имунорегулаторните фактори и ЦНС — увеличаване на честотата на нервните импулси на отделни нервни клетки във вентромедиалното ядро на хипоталамуса, което по време съвпада с максимума на титъра на антителата, получени в отговор на разнообразни антигенни стимули.

Централната роля на хипоталамуса в регулирането на невроендокринната функция и вегетативната нервна система води до мисълта, че хормоните и невромедиаторите имат място в модулацията на имунната активност. Тази възможност се потвърждава от скорошното откриване на симпатикова и парасимпатикова инервация на лимфоидната тъкан. Идеята, че ендокринни и неврохимични сигнали доставят информация на имунната система, се подкрепя и от наблюденията, че лимфоцитите и макрофагите притежават рецептори за голямо разнообразие от хормони и медиатори.

СЪЗДАВАНЕ НА УСЛОВНИ РЕФЛЕКСИ, СВЪРЗАНИ С ИМУННАТА СИСТЕМА

Друга насока на изследванията в областта на ПИ е създаването на условни рефлекс, свързани с имунната система. Първите систематични изследвания в тази област са направени от съветски учени. Използвайки Павлови методики, Металников и Хорин (1926) правят опити за създаване на условен рефлекс, свързан с увеличаването на броя на полиморфонуклеарните левкоцити, като съчетават инжектирането на дадено вещество (безусловния стимул) с имунологично неутрален условен стимул (например драскане или нагряване на кожата на плъховете). Тези и други подобни изследвания предизвикват значителен интерес. До 1960 г. няколко съветски изследвания безспорно доказват, че е възможно да бъдат създадени условни рефлекс, свързани със специфични имунни реакции. След известно временно замиране на този вид изследвания през последните години се наблюдава подновен интерес към подобни проблеми.



Фиг. 1.

Експериментите показват създаване на условни рефлексии, свързани с хуморалния и клетъчния имунитет. Така например Ader и Cohen докладват интересни резултати от експерименти, при които разтвор на захарин (условният стимул) се съчетава неколкостранно с инжектирането на имунопотискащото вещество циклофосфамид (безусловният стимул). По-късно при инжектиране на антигени и изследване на плъховете при наличието на условния стимул се наблюдава повишена концентрация на антитела в сравнение с контролните животни.

Подобни изследвания също така показват, че е възможно да бъде повлияно развитието на автоимунни заболявания. Така например скоростта на развитие на протеинурия и смъртността значително намаляват при женски новозеландски плъхове, които са получавали захаринов разтвор, съчетан с циклофосфамид, в сравнение с контролни животни, които са получавали същите количества разтвори, но несъчетани по време.

Тук възниква въпросът, дали подобни рефлексии са част от имунната функция, т. е. дали имунните реакции в нормално функциониращия организъм отчасти се осъществяват чрез подобни механизми. Засега можем само да предполагаме за механизмите в основата на тези явления. Едно предположение е, че негативната реакция, свързана с условния рефлекс, води до усилване на секрецията на стероидни хормони, което от своя страна потиска имунната функция, но това по всяка вероятност не е нито единственият, нито основният механизъм.

СТРЕС И ИМУННА СИСТЕМА

През последните години се наблюдава значителен интерес към влиянието на стреса върху имунната система. Извършени са много изследвания, които демонстрират зависимостта между стреса и нарушенията в редица имунни параметри, обикновено в посока на понижена имунна компетентност. Така например показателни са обзорните статии, които разглеждат ефекта на психосоциалните променливи и стреса върху имунната функция на животни и човека. Описани са понижена реакция спрямо митогени и антигени, намалена лимфоцитна активност, понижена реакция на отхвърляне на тъканни присадки и т. н. Забелязано е също така, че стресът увеличава честотата на поява и скоростта на развитие на експериментални тумори при мишки и плъхове. Чрез своите силни нервни, невдохимични и невдохиморални ефекти върху имунната функция стресът е способен да увеличи податливостта на животните (и по всяка вероятност и на човека) към редица заболявания, включително и раковите.

Монън (32) например наблюдава, че плъхове, подложени на ежедневен звуков стрес в продължение на 20 дни имат значително понижена лимфоцитна реакция спрямо стимулация с полизахариди. Те също така откриват зависимост между нарушената лимфоцитна реакция и увеличението на серумните кортизолни нива. От друга страна, лимфоцити-

те на животни, подложени на същия стрес за повече от 20 дни, показват повишена реактивност при стимулиране, което се свързва с понижаване на нивата на серумния кортизол. Наблюдава се значително потискане на способността на макрофагите да унищожават туморни клетки вследствие на стрес при плъхове. При хора, лишени от сън в продължение на 48 и 72 часа, се наблюдава понижаване на фагоцитозната способност на неутрофилите и на лимфоцитната активност.

Напоследък има данни, които показват, че способността на организма да оказва влияние върху стресовите условия на околната среда е в състояние да повлияе върху имунната функция. Така например при мишки, подложени на електрически шок, от който те не могат да избягат, се наблюдава понижаване на имунната активност, докато ако мишките имат възможност да избягат, независимо че получават същата доза електрическо въздействие, този ефект не се наблюдава.

Според експериментални данни един и същ стресов фактор е способен да засили или потисне дадена имунна реакция, като някои от тези ефекти се основават на промени във функцията на надбъбречната жлеза. Паралелно с това има наблюдения, че различни стресови фактори оказват разнообразно влияние върху един и същ параметър на имунологичната активност, например увеличаване на адренокортикостероидите се асоциира както с потискане, така и със стимулиране на имунната функция.

НАЛИЧИЕ НА РЕЦЕПТОРИ ЗА НЕВРОПЕПТИДИ ВЪРХУ КЛЕТКИТЕ НА ИМУННАТА СИСТЕМА

От съществено значение за изследванията върху мозъчната и нервната функция е откритието, че освен от класическите невромедиатори мозъчната активност се влияе и от значителен брой други химични съединения. Посредством тях се осъществява сигнализация със значителна специфичност, основана върху активността на различни рецептори. Определени са картите на разпределение на значителен брой невропептидни рецептори в различни области на мозъка.

Но невропептидите и техните рецептори се откриват не само в мозъка, а и в цялото тяло. По всяка вероятност те осъществяват комуникацията между отделните системи на организма чрез принципи, подобни на тези, които се използват от ендокринната система. От особен интерес е фактът, че невропептидни рецептори се откриват по подвижните клетки на имунната система; така например моноцитите проявяват хемотаксис към редица невропептиди (включително опиати, веществото Р, бомбезин и т. н.), осъществяващ се чрез рецептори, които са неразличими от тези, наблюдавани в мозъка.

Наличието на невропептидни рецептори върху имунните клетки дава основание да се предположи, че невропептидите се намират в осно-

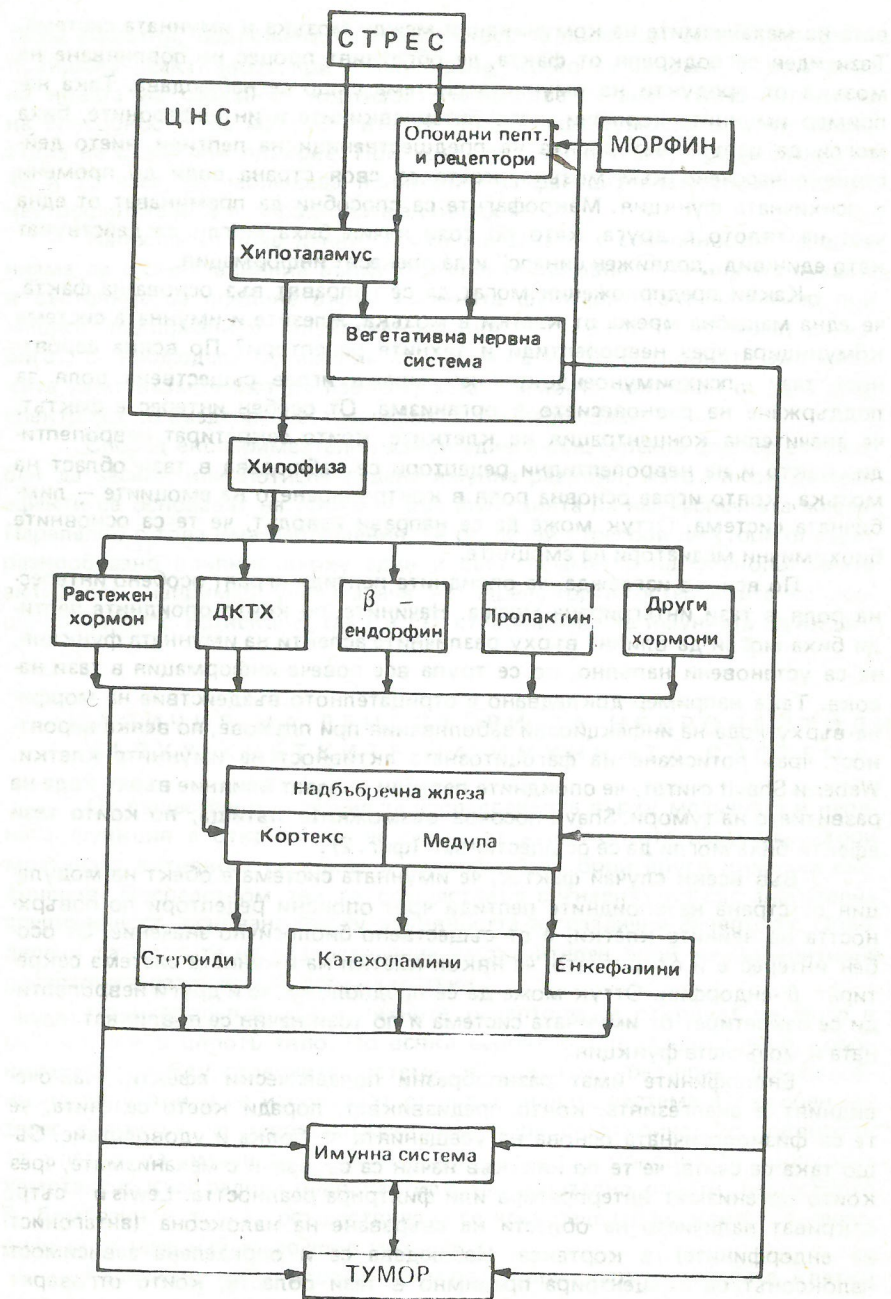
вата на механизмите на комуникация между мозъка и имунната система. Тази идея се подкрепя от факта, че обратният процес на повлияване на мозъка от продукти на имунната система също се наблюдава. Така например имунните хормони, като интерлевкините и интерфероните, биха могли да изпълняват ролята на предшественици на пептиди, чието действие е насочено към мозъка, което от своя страна води до промени в психичната функция. Макрофагите са способни да преминават от една част на тялото в друга, като по този начин биха могли да действуват като един вид „подвижен синапс“ и да пренасят информация.

Какви предположения могат да се направят въз основа на факта, че една мащабна мрежа от клетки в мозъка, жлезите и имунната система комуникира чрез невропептиди и техните рецептори? По всяка вероятност тази „психоимуноендокринна“ мрежа играе съществена роля за поддържане на равновесието в организма. От особен интерес е фактът, че значителна концентрация на клетките, които секретират невропептиди, както и на невропептидни рецептори се наблюдава в тази област на мозъка, която играе основна роля в контролирането на емоциите — лимбичната система. Оттук може да се направи изводът, че те са основните биохимични медиатори на емоциите.

По всичко изглежда, че опоидните пептиди играят особено интересна роля в тази интегрирана мрежа. Начините, по които опоидните пептиди биха могли да влияят върху различните аспекти на имунната функция, не са установени напълно, но се трупат все повече информация в тази насока. Така например докладвано е отрицателното въздействие на морфина върху хода на инфекциозни заболявания при плъхове, по всяка вероятност чрез потискане на фагоцитозната активност на имунните клетки. Weber и Shavit считат, че опоидните пептиди оказват влияние върху хода на развитието на тумори. Shavit посочва възможните пътища, по които тези ефекти биха могли да се осъществяват (фиг. 2).

Във всеки случай фактът, че имунната система е обект на модулация от страна на опоидните пептиди чрез опоидни рецептори по повърхността на нейните клетки, е от съществено биологично значение. От особен интерес е и откритието, че някои клетки на имунната система секретират β -ендорфин. Оттук може да се предположи, че и други невропептиди се секретират от имунната система и по този начин се повлияват имунната и мозъчната функция.

Ендорфините имат разнообразни поведенчески ефекти. Най-очевидният е аналгезията, която предизвикват, поради което се счита, че те са физиологичната основа на усещанията за болка и удоволствие. Също така се счита, че те по някакъв начин са свързани с механизмите, чрез които организмът интерпретира или филтрира реалността. Lewis и сътр. откриват наличието на области на свързване на налоксона (антагонист на ендорфините) в кортекса. Наблюдава се и определена зависимост: налоксонът се концентрира предимно в тези области, които отговарят



Фиг. 2.

за най-сложната обработка на информацията, идваща от осезателните органи.

Освен това интерес представлява влиянието на ендорфините върху паметта. Съобщават се разнообразни ефекти. Възниква въпросът, как е възможно вещество с периферна активност да повлияе един централен процес. Но тъй като β -ендорфинът преминава през кръвно-мозъчната бариера, неговото влияние върху процесите на паметта е от съществено значение.

Накратко посочените факти говорят, че неuropeптидите, и особено ендорфините, играят основна роля в процесите на възприемане на действителността, в емоционалните реакции, които тя предизвиква, и в запаметяването на информацията от околната среда, а същевременно и в процесите на модулиране на имунната функция. Оттук може да се направи изводът, че те свързват мозъка, жлезите и имунната система в цялостна комуникационна мрежа — психосоматична мрежа.

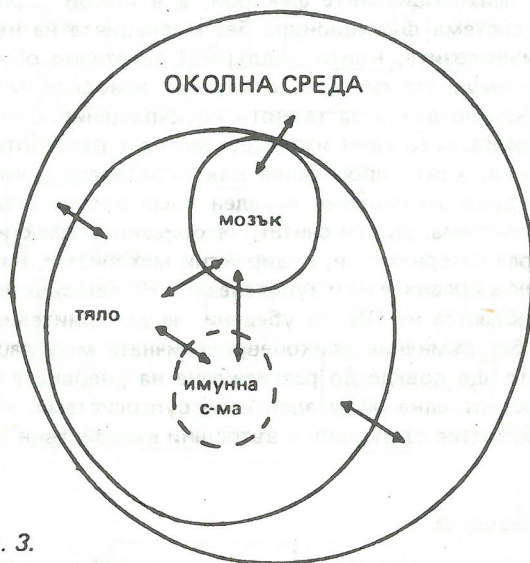
Въпреки големия брой експериментални потвърждения, малка част от които споменахме по-горе, не всички изследователи приемат, че ЦНС и имунната система са взаимосвързани. Общо взето, в почти всички книги и учебници по имунология не се отдава никакво внимание на ЦНС или на психосоциалните фактори, а в някои дори се подчертава, че имунната система функционира без медиацията на нервната система. Много от имунологите, които поддържат генетично обусловената саморегулация на имунната система, отхвърлят изводите на ПИ, твърдейки, че няма достатъчно данни за тяхното потвърждение. Основният им аргумент е, че досега нито един изследовател не е разработил непрекъсната каузална верига, която проследява как определена манипулация в рамките на ЦНС води до промени в даден посредник и оттам в елементите на имунната система. Други считат, че описаните ефекти биха могли да се обяснят чрез алтернативни, индиректни механизми, например промени в кръвния ток в органите на имуногенезата. Но мнозинството от авторите, работещи в областта на ПИ, са убедени, че допълнителните изследвания ще докажат без съмнение психоневрологичната модулация на имунната система, което ще доведе до разглеждане на „нервната и имунната система като част от една обща адаптивна суперсистема, която реагира на голямо разнообразие от външни и вътрешни въздействия“.

4. Заключение

Разгледаните факти показват, че имаме основание да разглеждаме имунните явления като част от една интегрирана физиологична система, включваща нервната, ендокринната и имунната система. Този подход не отрича саморегулативните способности на имунната система, а ги допълва, като отчита, че от съществено значение са и тези функции на

имунната система, които се осъществяват *in vivo* като елемент от мрежата на адаптивни процеси, всеки от които е способен да влияе върху останалите и да се повлиява от тях. Действително по-лесно е да се изучават механизмите на имунитета чрез редуциране на сложните процеси към по-прости и този вид анализ е необходим, за да се изяснят механизмите на функциониране на компонентите на имунната система. Но при този подход съществува опасността да се забрави, че тези процеси са част от едно много комплексно цяло и че епруветките, в които се провеждат изследванията, се различават значително от средата, в която процесите се осъществяват в живия организъм. Така че е неизбежно имунитетът да започне да се разглежда в отношението му към другите физиологични процеси, което е именно целта и задачата на ПИ.

Необходимо е да се потърси обяснение на взаимодействието между имунната и нервната система на няколко нива: молекулно, клетъчно, тъканно, органно, организмово, като се има предвид, че на всяко ниво се появяват нови свойства и закони. Организмът като цяло представлява отворена система, намираща се в динамично равновесие с околната среда (фиг. 3). Стремехът е да се разработи цялостна теория, която да свърже социалните, психологичните и физиологичните явления. *



Фиг. 3.

*Заб. ред. За съставянето на този обзор са използвани общо 60 литературни източника, чийто библиографски списък е на разположение в ЦНИМЗ.

НАУЧНОИНФОРМАЦИОННИ ОБЗОРИ

ПРОГРАМА ЗА КОМПЛЕКСНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЧОВЕКА И НЕГОВИЯ МОЗЪК

Свитък 3/1987

Стилов редактор Б. Китанова
Технически редактор Г. Льовина
Коректор Р. Кабакчиева

Дадена за набор на 10.12.1987 г.
Подписана за печат на 26.12.1987 г.
Поръчка № 2023, тираж 200, формат 60x90/16
Печатни коли 1,75

МА — Център за научна информация по медицина и здравеопазване
1431 София, ул. „Г. Софийски“ 1, тел.: 45-70-19

Печатна база при ВПТЛК—МА