

УДК 616.83-005.4-092.9(23.03):612.014

## ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ В ГОРАХ

*М.С. Шувалова, А.С. Шаназаров*

Обозначены закономерности ремоделирования сосудистого сплетения желудочков головного мозга при экспериментальном нарушении церебрального кровотока в условиях высокогорья. Снижение мозгового кровотока приводит к структурным изменениям клеточной организации сосудистых сплетений желудочков головного мозга, изменению свойств спинномозговой жидкости. Окклюзия общих сонных артерий в условиях высокогорья повышает количество летальности животных, чем в предгорье.

*Ключевые слова:* сосудистое сплетение головного мозга; ишемия; крысы; горы.

## ТООДО ЦЕРЕБРАЛДЫК ИШЕМИЯДА КЕЛЕМИШТИН МЭЭСИНИН КАН ТАМЫРЛАРЫНЫН ЧИЕЛЕНИШИНИН МОРФОЛОГИЯЛЫК КӨРҮНҮШҮНҮН ӨЗГӨРҮШҮ

Бийик тоонун шартында церебралдык кан айлануунун эксперименталдык бузулушунда мээнин карынчаларынын кан тамырларынын чиеленишин ремоделдөөнүн мыйзам ченемдүүлүктөрү белгиленди. Мээнин кан айлануусунун төмөндөшү мээнин карынчаларындагы кан тамырлардын чиеленишин уюштурган клеткалардын түзүмдүк өзгөрүшүнө, жүлүндүн суюктугунун касиетинин өзгөрүшүнө алып келет. Бийик тоонун шартында тоо этегине караганда жалпы уйку артерияларынын жабык болуп калышы жаныбарлардын өлүмгө учуроолорунун санын көбөйтөт.

*Түйүндүү сөздөр:* мээнин кан тамырларынын чиелениши; ишемия; келемиштер; тоолор.

## CHANGE OF MORPHOLOGICAL PATTERN IN CHOROID PLEXUS OF THE RAT'S BRAIN FOR THE CEREBRAL ISCHEMIA IN MOUNTAINS

*M.S. Shuvalova, A.S. Shanazarov*

The article outlines the remodeling patterns of the choroid plexus of the ventricles brain in experimental violation of cerebral blood flow in high altitude conditions. The reduction of cerebral blood flow leads to structural changes in the cellular organization of the vascular plexuses of the ventricles of the brain, changes in the properties of the cerebrospinal fluid. Occlusion of the common carotid arteries in high altitude conditions increases the number of lethality of animals than in the foothills.

*Keywords:* choroid plexus of the brain; ischemia; rats; mountains.

**Актуальность.** Выяснение механизмов цереброваскулярных нарушений и ремоделирование сосудистых сплетений в горах представляет теоретический интерес и имеет практическое значение.

Теоретический интерес проблемы заключается в актуальности установления своеобразия строения ангиоархитектоники и функциональной специализации различных звеньев сосудистого русла в разных по структуре и деятельности отделах ЦНС в условиях высокогорной гипоксической гипоксии, что может стать фундаментом для дальнейших научных изысканий [1–5].

Практическое значение проблемы вытекает из необходимости понимания значения сосудистого сплетения головного мозга при решении оптимального варианта лечения и профилактики осложнений после нарушения церебрального кровообращения. Несмотря на свою актуальность, поставленная задача остается не решенной.

**Целью** исследования явилось выяснение закономерностей ремоделирования сосудистого сплетения желудочков головного мозга при экспериментальном нарушении церебрального кровотока в условиях высокогорья.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на белых беспородных крысах-самцах весом 270–310 г, предварительно разделенных на две серии: на животных с ишемией головного мозга (ИГМ) и здоровых крыс. ИГМ моделировалась перевязкой обеих общих сонных артерий. Через трое суток животные выводились из эксперимента путем передозировки хлороформа. Содержание, экспериментальные вмешательства и выведение из эксперимента животных осуществлялось согласно “Правилам лабораторной практики в Российской Федерации” (Приказ МЗ РФ от 19 июня 2003 года № 267). Кровеносные сосуды инъецировались черной тушью (в разведении 1:4 в 10%-м нейтральном растворе формалина, что одновременно обеспечивало фиксацию материала) через брюшную аорту. В последующем изготавливались просветленные препараты и гистологические срезы, окрашенные гематоксилин-эозином и по методу Ван Гизона. Препараты изучались под микроскопом Olympus VX40 (Япония), готовились фотоснимки, одновременно производилось протоколирование полученных данных.

**Результаты.** Сосудистые сплетения желудочков головного мозга (ССЖГМ) в норме имеют стереотипное происхождение и строение [5, 6].

ССЖГМ на гистологических препаратах под световым микроскопом представляют собой покрытые однослойным кубическим эпителием, соединительно-тканые выросты (ворсинки). Соединительно-тканые выросты – производные паутинной и мягкой мозговых оболочек, а однослойный кубический эпителий – производное видоизмененной эпендимиальной выстилки желудочков (рисунок 1).

ССЖГМ продуцируют спинномозговую жидкость (СМЖ). Одним из условий оптимального

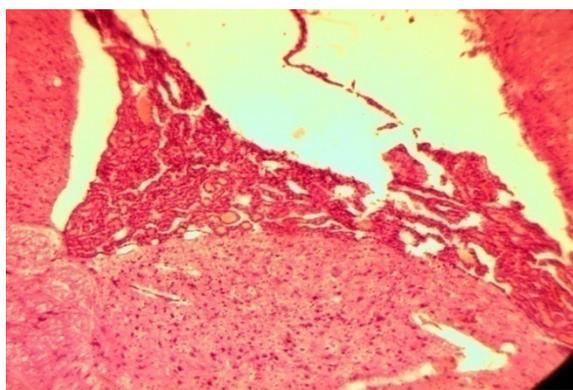


Рисунок 1 – Сосудистое сплетение IV желудочка головного мозга крысы (гематоксилин-эозин, об. 10, ок. 10). Набухание глиальных клеток мозга

функционирования и целостности структурной организации ЦНС является динамическое постоянство количества и качественного состава СМЖ. Количество СМЖ у человека колеблется в широких пределах (от 100 до 150 мл). В условиях здорового организма СМЖ бесцветная, содержит не более одного клеточного элемента в 1 мл, а содержание белка не превышает 0,15–0,45 г/л. На гистологических препаратах поэтому у здоровых животных полость желудочков вокруг сосудистого сплетения прозрачная, каких-либо клеточных элементов в ней не отмечается. Наличие клеток в просвете желудочков мозга и элементов белкового осадка свидетельствует о повышении проницаемости микрососудов, расположенных в центре ворсинок [5].

В ССЖГМ, как в зеркале, отражаются изменения, происходящие в ЦНС и в ее кровоснабжении. Согласно нашим предыдущим данным [3, 5], вес мозга белых лабораторных крыс массой 180–200 г равен 1,5 г. Диаметр капилляров в сером веществе составляет 3,4 мкм, в белом – 4,4 мкм. Длина капиллярной сети в 1 мм<sup>3</sup> серого вещества достигает 977 мм, белого – 250–320 мм. Емкость капилляров в 1 мм<sup>3</sup> серого вещества равняется 3 224 100 мкм<sup>3</sup>, белого вещества – 1 254 000 мкм<sup>3</sup>. Иначе говоря, емкость капиллярного русла в сером веществе в 2,57 раза выше, чем в белом веществе, тогда как объемный кровоток в сером веществе превосходит в 2,36 раза объемный кровоток в белом веществе. Следовательно, объемная нагрузка кровотока на капиллярное русло в сером и белом веществе головного мозга примерно равна. Это значит, что более интенсивное кровоснабжение не вызывает сравнительно высокую нагрузку на капиллярное русло серого вещества. Такая регуляция количества крови, протекающей по разным отделам головного мозга, происходит в основном путем изменения тонуса и просвета внемозговых сосудов, к которым относятся сосудистые сплетения желудочков головного мозга.

Ремоделирование ССЖГМ при ИГМ в предгорме (760 м над ур. моря) характеризуются снижением кровенаполнения всех звеньев микроциркуляторного русла, слабым заполнением инъекционной смесью туши и формалина. Особенно это относится к сосудистому сплетению бокового желудочка вследствие резкого падения кровотока по артериям сосудистого сплетения, *a. choroidea*, отходящей от внутренней сонной артерии, *a. carotis interna*.

Ворсинки сосудистого сплетения (рисунок 2), покрытые однослойным кубическим эпителием, более тесно, чем в норме, прилежат одна к другой. Эпителиальный покров ворсинок истончается. Ядра эпителиоцитов окрашиваются интенсивнее.

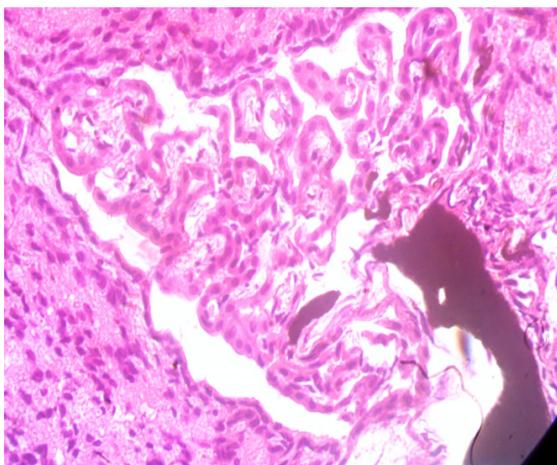


Рисунок 2 – Сосудистое сплетение III желудочка головного мозга при ИГМ (об. 10, ок. 40, гематоксилин-эозин)

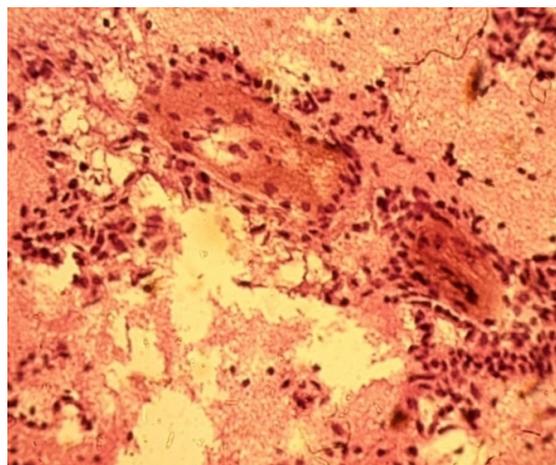


Рисунок 3 – Ишемизированные участки головного мозга с явлениями полиморфноклеточной инфильтрации (гематоксилин-эозин, ок. 10, об. 40)

Облитерированные артериальные и венозные звенья сосудистого сплетения превращаются в соединительно-тканые тяжи. Соединительно-тканый каркас грубеет, создается впечатление о склерозировании сосудистого сплетения.

На этом фоне СМЖ теряет свою прозрачность, что под микроскопом проявляется появлением в полости желудочка клеточных элементов и признаков фибрина. В этих случаях отмечается нарушение структурной организации эпендимального покрова желудочка в виде его утолщения, либо истончения, а иногда и отслоения от прилежащего вещества мозга.

Ремоделирование сосудистого сплетения при ИГМ сочетается с определенными изменениями внутримозгового гемодинамического русла, особенно в зоне кровоснабжения передней мозговой артерии, *a. cerebri anterior*, которые характеризуются чрезвычайным разнообразием. В артериолах с отечной стенкой, сгустками плазмы, прикрепленными фибриновыми нитями к эпителию, ядра эндотелиоцитов располагаются радиарно и выступают в просвет сосуда. В веноулярном звене сосудистого русла отмечается пристеночный стаз крови с адгезией форменных элементов между собой и эндотелием. Встречаются сосуды, лишенные эндотелиального покрова, когда их просвет сообщается непосредственно с веществом мозга. В таких случаях наблюдаются периваскулярные скопления глиальных макрофагов, или микроглиоцитов.

В контрольных опытах с ишемией головного мозга на уровне низкогогорья, напротив, наблюдается уплотнение ворсинки сосудистого сплетения без явлений гиперемии. Отмечается усиление соединительно-тканной основы. СМЖ теряет свою

прозрачность в сравнении с данными, полученными у здоровых животных, но в меньшей степени, чем в опытах в условиях высокогорья. Как и в опытах, проведенных в горах, в низкогорной серии отмечаются ишемизированные участки с наличием набухших астроцитов, своими отростками охватывающих капилляры (рисунок 3). Встречаются внутримозговые сосуды с отечной стенкой и сгустками плазмы, прикрепленной фибриновыми нитями к эндотелию. Это, в свою очередь, может привести в последующем к формированию тромба и облитерации сосудов.

В артериолах отмечается нарушение целостности эндотелия с изменением расположения ядер эндотелия в пространстве сосуда. В результате этого эндотелиальный покров напоминает зазубрины частоткола.

В просвете содержится преципитат белка с формированием нежных фибриновых нитей. На границе эндотелия и меди образуются пространство, напоминающее локальные осмосы для перекачивания жидкости и ионов. Ядра облитерированных капилляров имеют разную оптическую плотность, набухают и сближаясь между собой, перекрывают просвет сосуда (см. рисунок 2). В рядом лежащих венолах в просвете отмечается стаз крови с адгезией к сосудистой стенке. В более мелких ветвях наблюдается спазм с наличием белкового преципитата в просвете. Большинство капилляров вокруг плохо проявляются, хотя отдельные из них содержат элементы крови и, видимо, участвуют в веществе.

В отдельных случаях наблюдается картина ишемии сосудистого сплетения, когда теряется возможность идентифицировать отдельные его

элементы. У отдельных животных ишемические участки окаймлены инфильтративным валом, содержащим клетки нейроглии.

При обзоре сосудистого сплетения IV желудочка обнаруживается ишемическая зона прилежащего к стенке головного мозга, где наблюдается набухание глиальных клеток, что может быть обусловлено раскрытием  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых каналов, приводящих в последствии к отеку нейронов и их гибели.

Сосудистое сплетение IV желудочка головного мозга крысы (рисунок 4) выглядит “уплотненным”, “сжатым”. Отмеченное нами уплотнение сосудистых сплетений при ИГМ и уменьшение объема желудочков головного мозга, по всей вероятности, детерминированы секреторной активностью либо оттоком СМЖ через паутинную оболочку. Это может объясняться повышением проницаемости и порозности МЦР, возникающей как ответ на гипоксию ткани мозга.

Подробное рассмотрение выявляет застой крови в сосудах сплетения и рядом лежащих участках головного мозга, граничащих с ишемической зоной. Визуализируется резкая гиперемия сосудистого сплетения (см. рисунок 4). В поле зрения видно множество дилатированных, плотно заполненных кровью кровеносных сосудов, представляющих разные звенья микроциркуляторного русла.

Кубический эпителий ворсин истончен. Эпендимальный покров утолщен, с явлениями отслойки от вещества мозга. Такая гиперемия может играть компенсаторную роль, увеличивая время нахождения крови в капиллярах, что может оптимизировать обмен кислорода на уровне гематоэнцефалического барьера. Одновременно, чрезвычайная гиперемия может быть причиной отечных явлений.

Ворсинки сосудистого сплетения головного мозга выглядят набухшими, ядра эпителиальных клеток приобретают различную форму и величину, одновременно отмечается изменение спинномозговой жидкости, которая теряет свою прозрачность и содержит оптически плотные структуры неизвестного происхождения. Обращает на себя внимание нарушение целостности эпендимального покрова стенки желудочка, прилежащей к ишемическому участку мозгового вещества. Напротив, эпендимальный покров противоположной стенки отечен, утолщен, ядра эпендимоцитов слишком гиперхромные. Между эпендимальной выстилкой и веществом мозга образуется полость, заполненная жидкостью. Возможно, здесь формируется локальный осмос, служащий для перекачки жидкости из вещества мозга в полость желудочка с целью предотвращения отека.

Ремоделирование ССЖГМ при ИГМ в условиях высокогорья (3200 м над ур. моря) зависит от их топографии и степени нарушения кровотока в церебральных артериях. В зоне кровоснабжения задней нижней артерии мозжечка, задней мозговой артерии, передней нижней артерии мозжечка и верхней мозжечковой артерии отмечается гиперемия серого и белого вещества головного мозга и мозжечка. Этому на просветленных препаратах соответствует полноценная инъекция взвесью туши, а на гистологических – выраженное полнокровие кровеносных сосудов. Очагов отека, нейровоспаления, тем более некроза мозгового вещества, не обнаруживается.

Сосудистое сплетение IV желудочка характеризуется обычной пространственной организацией ангиоархитектоники с определенными изменениями в деталях. Прежде всего наблюдается гипертрофия кубического эпителия, покрывающего сосудистое сплетение, дилатация кровеносных сосудов ворсинок, расположенных в окружении соединительной ткани с признаками отека.

На этом фоне отмечается увеличение объема IV желудочка, что может быть связано с повышенной продукцией СМЖ в ответ на сочетанное действие высокогорной и циркуляторной гипоксии головного мозга.

Иная картина наблюдается в зоне кровоснабжения передней, средней мозговых артерий и артерии сосудистого сплетения бокового желудочка, где отмечается гиповаскуляризация коры и подкорковых образований головного мозга. Многие артерии и вены находятся в состоянии облитерации, другие – в состоянии спазма, третьи – слабо или вовсе не содержат инъекционную массу и элементы крови. Встречаются очаги колликвационного некроза, окруженные элементами макроглии, а также нейровоспаления с лейкоцитарной, лимфоцитарной, нейтрофильной инфильтрацией и астроцитозом. В таких случаях отмечается резкое набухание реактивных глиальных клеток (астроцитов) и отек мозга.

Сосудистые сплетения третьего и боковых желудочков теряют пространственную организацию архитектоники. Они уменьшаются в размерах, уплотняются, более интенсивно воспринимают красители. Кубический эпителий, окаймляющий соединительно-тканые выросты, уплощается, местами теряет свою целостность. Многие кровеносные сосуды сплетения запустевают, не содержат инъекционную смесь и кровь. На этом фоне наблюдается молодая соединительная ткань, что можно оценивать как склероз сосудистого сплетения. В некоторых опытах сосудистое сплетение подвергается инфаркту.

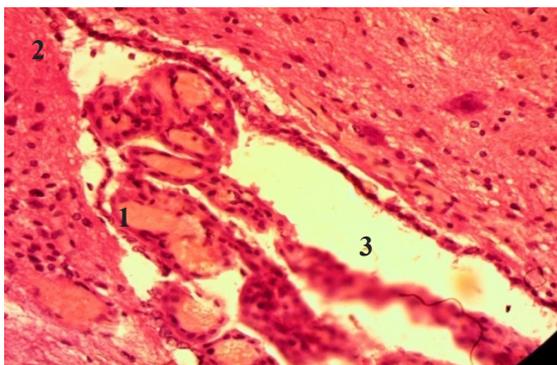


Рисунок 4 – Полнокровные сосудов сосудистого сплетения IV желудочка головного мозга крысы при ишемии в высокогорье (гематоксилин-эозин, ок. 10, об. 40).  
1 – кровеносный сосуд (вена); 2 – полость желудочка, заполненная детритом; 3 – эпендима

СМЖ, окружающая сосудистое сплетение, теряет свою прозрачность, мутнеет, скорее всего из-за примесей белкового экссудата или других продуктов воспалительного процесса. В целом, налицо картина нарушения обмена воды и ионов между внеклеточной жидкостью и нейроглией, что приводит к отеку нервной ткани. Нарушение экскреторной функции сосудистого сплетения, изменение количества и качества СМЖ усугубляют последствия ИГМ в условиях высокогорья.

В итоге падеж животных после билатеральной окклюзии общих сонных артерий в условиях

высокогорья был выше, чем в предгорье. Отсюда следует, что актуальность лечения и предупреждения осложнений ишемии головного мозга в горных регионах является объектом наших предстоящих исследований и публикаций.

#### Литература

1. *Нарбеков О.Н.* Высокогорная легочная гипертензия / О.Н. Нарбеков, Г.С. Мейманалиев, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Шам, 1996. 266 с.
2. *Нарбеков О.Н.* Высокогорное легочное сердце / О.Н. Нарбеков, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Кыргызстан, 1991. 240 с.
3. *Шидаков Ю.Х.-М.* Высокогорная кардиоангиология / Ю.Х.-М. Шидаков, Х.Д. Каркобаатов, Ф.А. Текеева. Бишкек: Бийиктик, 2001. 228 с.
4. *Johnston S.C., Mendis S., Mathers C.D.* Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling // *LancetNeurol.* 2009. P. 56–59.
5. *Шувалова М.С.* Ремоделирование сосудистого сплетения желудочков головного мозга при нарушении церебрального кровотока / М.С. Шувалова, А.С. Шаназаров // Сб. материалов II междунар. науч.-практ. конф., посв. 85-летию Балашовского института ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского». Саратов, 2018. С. 351–356.
6. *Привес М.Г.* Анатомия человека / М.Г. Привес, Н.К. Лысенков, В.И. Бушкович. М.: Медицина, 1985. С. 504, 514, 522.