

УДК [616.831-005.4-092:615.015](23.03)]

**ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
НА СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС,
ПОДВЕРГШИХСЯ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ**

М.С. Шувалова

Показаны морфологические особенности ремоделирования сосудистых сплетений головного мозга при острой церебральной ишемии в условиях высокогорья и ее коррекции. Применение препарата, производного сульфанилмочевины (глибенкламид), уменьшает отек астроцитов и вещества мозга. Улучшается морфологическая картина сосудистого сплетения. После применения препарата уменьшается падеж животных.

Ключевые слова: морфология; сосудистые сплетения головного мозга; ишемия; глибенкламид.

**БИЙИК ТООНУН ШАРТЫНДА МЭЭНИН ИШЕМИЯСЫ МЕНЕН
ЖАБЫРКАГАН КЕЛЕМИШТЕРДИН МЭЭСИНИН ЧИЕЛЕНИШКЕН КАН
ТАМЫРЛАРЫНА ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК ТҮЗӨТҮҮНҮН ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ**

Бул макалада бийик тоонун шартында курч церебралдык ишемияда мээнин кан тамырларынын чиеленишин ремоделдөөнүн жана аны түзөтүүнүн морфологиялык өзгөчөлүктөрү көрсөтүлгөн. Туунду сульфонил мочевины (глибенкламид) препаратын колдонуу мээнин астроциттерин жана клеткаларынын шишип кетишин азайтат. Кан тамырлардын чиеленишинин морфологиялык көрүнүшү жакшырат. Препаратты кабыл алгандан кийин жаныбарлардын кырылышы азаят.

Түйүндүү сөздөр: морфология; мээнин кан тамырларынын чиелениши; ишемия; глибенкламид.

**EFFECT OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION ON THE CONDITION
OF CHOROID PLEXUS OF THE RAT'S BRAIN,
WHO UNDERWENT BRAIN ISCHEMIA IN THE MOUNTAINS**

M.S. Shuvalova

The article shows the morphological features of the remodeling in the choroid plexuses of the brain during acute cerebral ischemia in highlands and its correction. The use of the drug, a derivative of sulfonyleurea (glibenclamide) reduces the swelling of astrocytes and brain matter. The morphological picture of the choroid plexus is improved. After the use of the drug decreases the mortality of animals.

Keywords: morphology; choroid plexus of the brain; ischemia; glibenclamide.

Актуальность. Сосудистые заболевания головного мозга являются актуальной проблемой современной медицины и причиной высокой инвалидизации и смертности. Они занимают третье место в мире в структуре общей смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1]. Причем, Россия по этому показателю занимает первое, а Кыргызстан – второе место [2–5]. Среди цереброваскулярных нарушений главенствующую

роль играет ишемия головного мозга (ИГМ), которая развивается несмотря на развернутую сеть внутри- и межсистемных анастомозов и значительные возможности окольного кровообращения [2]. Чрезвычайная актуальность проблемы вынуждает специалистов от медицины и смежных наук вести огромное количество экспериментальных и клинических разработок [3–5].

Важным направлением в рамках этих исследований является поиск новых лекарственных средств защиты от осложнений ишемии головного мозга [1, 2]. Наряду с новыми препаратами в неврологическую практику внедряются лекарственные средства, давно используемые для других целей. Например, глибенкламид, который, по данным литературы, в обычных условиях окружающей среды обладает нейропротективным эффектом [6–8]. В то же время остается неясным его действие в экстремальной среде обитания человека, например, на разных горных высотах.

В обычных условиях показано, что ишемия клеток центральной нервной системы стимулирует экспрессию на мембранах астроцитов неселективных Ca^{2+} и АТФ-зависимых катионных каналов особого типа (NCCa-АТФ). При истощении запасов АТФ повышается проницаемость этих каналов для Na и молекул воды, что может играть определенную роль в патогенезе отека мозга и повышении летальности [7, 8]. Подобно K^+ АТФ-зависимым каналам β -клеток поджелудочной железы, проницаемость NCCa-АТФ регулируется рецепторами к сульфонилмочевине 1-го типа (SUR1) и может быть заблокирована препаратами сульфанилмочевины, например, глибенкламидом. На модели ишемического инсульта у грызунов инфузии глибенкламида действительно предотвращали расширение зоны инфаркта мозга и снижали смертность в 2 раза [8]. Следовательно, нейропротективный эффект после окклюзии кровеносных сосудов мозга реализуется путем предупреждения отека нервных клеток, а не за счет стимуляции окольного церебрального кровообращения.

В обычных условиях окружающей среды существует два критических уровня мозгового кровотока: первый (20 мл/100 г/мин) – для биоэлектрической активности клетки, второй (15 мл /100 г/мин) – для клеточных насосов и поддержания ионного гомеостаза. Клетки с объемным кровотоком, находящиеся между двумя этими уровнями, образуют зону ишемической “полутени”. При этом функция клеток временно приостанавливается, нарушается, но структурных необратимых повреждений еще нет. При лечении ишемии мозга происходит борьба за восстановление функции этой зоны ишемической “полутени” [9, 10].

Критические уровни мозгового кровотока в условиях высокогорной гипоксической гипоксии Кыргызстана не определены. Установлено лишь увеличение объемной скорости мозгового кровотока у человека, собаки и крысы в горах Тянь-Шаня и Памира. Что касается отека головного мозга, то он на больших горных высотах встречается не только у пациентов с ИГМ, но и у здоровых субъектов [11].

Целью настоящего исследования явилось выяснение влияния глибенкламида на ремоделирование микроциркуляторного русла и сосудистых сплетений желудочков при ишемии головного мозга в условиях высокогорной гипоксической гипоксии.

Материалы и методы. Исследование проведено на белых беспородных крысах-самцах весом 270–310 г, предварительно разделенных на две серии – животных с ишемией головного мозга (ИГМ) и здоровых крыс. ИГМ моделировалась перевязкой обеих общих сонных артерий. Операция проводилась под общим наркозом (Калипсол 0,6 мл в/м). Через трое суток животные выводились из эксперимента путем передозировки хлороформа. Содержание, экспериментальные вмешательства и выведение из эксперимента животных осуществлялись 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 BX40 (Япония), готовились фотоснимки с помощью программы TourView, одновременно производилось протоколирование полученных данных.

Результаты и обсуждение. Прежде чем затронуть вопросы влияния фармакологической коррекции на ремоделирование сосудистого сплетения желудочков головного мозга при церебральной ишемии в условиях высокогорья, мы считаем необходимым осветить изменения его при ишемии и ее коррекции в условиях низкогогорья (г. Бишкек, 760 м над ур. моря).

На рисунке 1 представлено сосудистое сплетение IV желудочка при ИГМ с коррекцией ее глибенкламидом в условиях низкогогорья (г. Бишкек, 760 м над ур. моря).

IV желудочек имеет обычную форму, однако его размеры увеличены за счет расширения его полости, межпетлевые промежутки расширены в области крыши IV желудочка и, напротив, плотно прилегают друг к другу и эпендимиальному покрову в области дна названного желудочка. Границы между петлями ворсинок сосудистого сплетения сложно различимы. Возможно, это явление связано с застоем спинномозговой жидкости в полости желудочка. Содержимое желудочка прозрачное и представлено в виде прозрачного, белого фона. Эпендимиальный покров крыши IV желудочка отстает от прилежа-

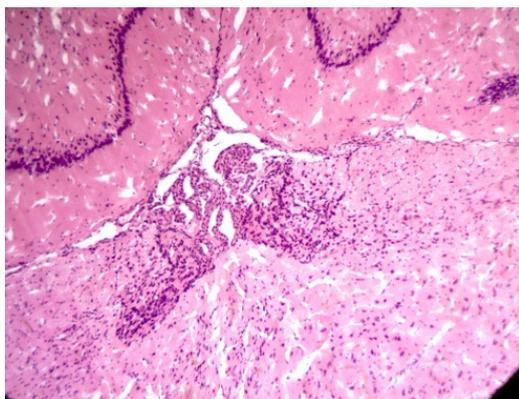


Рисунок 1 – Сосудистое сплетение IV желудочка, гематоксилин эозин, ок. 10, об. 10

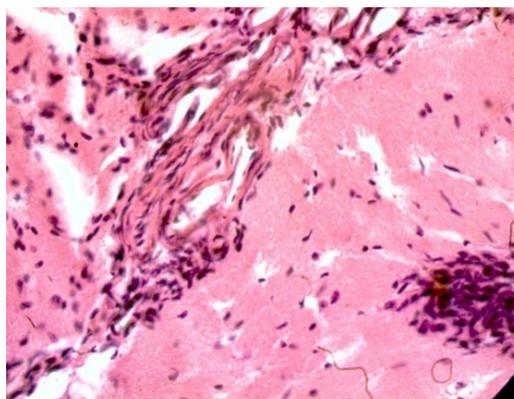


Рисунок 2 – Участки склерозирования ткани сосудистого сплетения IV желудочка, гематоксилин-эозин, об. 10, ок. 10

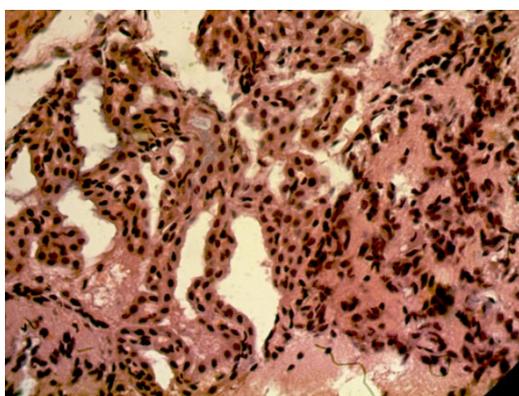


Рисунок 3 – Состояние ворсинок сосудистого сплетения IV желудочка, гематоксилин-эозин, ок. 10, об. 40

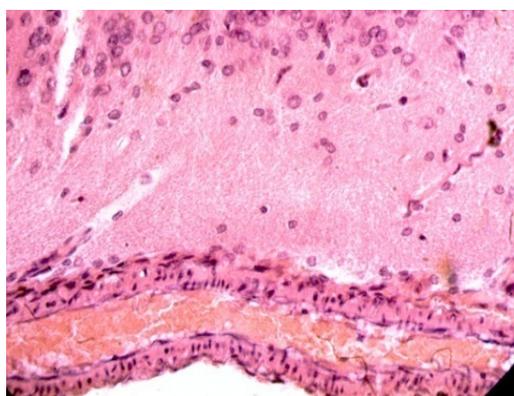


Рисунок 4 – Кровеносный сосуд мягкой мозговой оболочки с прилежащим молекулярным слоем, гематоксилин-эозин, ок.10, об. 40

щего вещества мозжечка. На наш взгляд, это может быть обусловлено высоким давлением отечной жидкости на ворсинки сосудистого сплетения.

В латеральной части сосудистого сплетения IV желудочка отмечаются участки склерозирования ткани сплетения (рисунок 2), эти участки имеют вид тяжей с нечеткими, малоразличимыми структурами.

Петли сосудистого сплетения в этой части отечно присутствуют в большом количестве фибробласты, что само по себе говорит о начальной стадии склерозирования ткани. Капилляры слабо окрашены и плохо визуализируются, в просвете канала имеются элементы плазморрагии. В прилежащих участках продолговатого мозга наблюдаются лимфоидные скопления клеток, что может свидетельствовать о нейровоспалении.

Нарушается состояние кровеносных сосудов. Так, вены мягкой мозговой оболочки становятся растянутыми за счет венозного застоя крови в них, который в конечном итоге приводит к образованию кровяных сгустков (тромбов) в просвете вены, тем самым еще больше нарушая состояние гемодинамики мозга. Стенка вены извилистая, гофрированная. Ядра мышечной оболочки располагаются беспорядочно, а эндотелиальные клетки местами, словно частокол, выступают в просвет. На таком шероховатом эндотелии происходит адгезия тромбоцитов с образованием тромботических масс, на других же участках эндотелий стенки сдушивается.

Ворсинки сосудистого сплетения IV желудочка (рисунок 3) плотно прилежат одна к другой, частично спаяны со стенкой, в этих участках

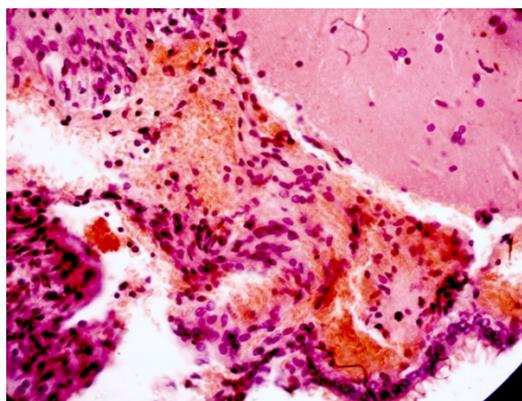


Рисунок 5 – Гиперемия сосудистого сплетения IV желудочка, гематоксилин-эозин, ок. 10, об. 40

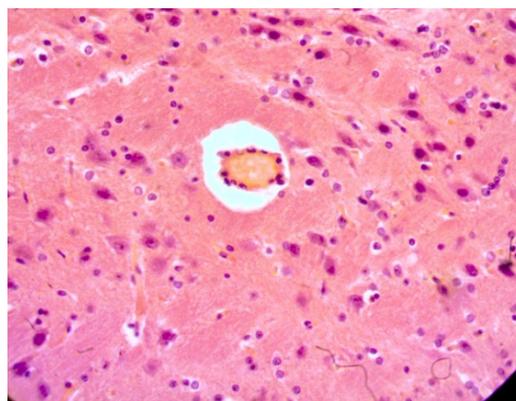


Рисунок 6 – Явления паравазального отека мозга с набуханием астроцитов, гематоксилин-эозин, ок. 10, об. 40

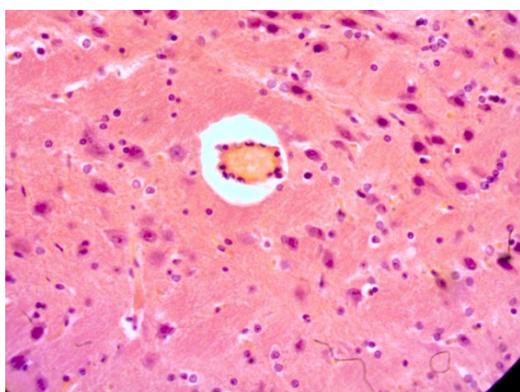


Рисунок 7 – Сосудистое сплетение бокового желудочка, гематоксилин-эозин, ок. 10, об. 40

в веществе мозга наблюдается скопление лимфоидных клеток.

Границы клеток кубического эпителия нечеткие, стерты, ядра же этих клеток, напротив, хорошо прокрашиваются. По нашему мнению, данное явление можно объяснить нарушением водного баланса в ткани ворсинок с накоплением межтканевой отечной жидкости. На отдельных участках отмечается нарушение целостности ворсинок. Это является причиной нарушения секреции спинномозговой жидкости.

Несколько иная картина отмечается при ишемии головного мозга и ее коррекции в условиях высокогорья (рисунок 4).

В молекулярном слое отмечается появление ишемизированных участков ткани мозга, при окраске гематоксилин-эозином они прокрашиваются слабо. Кровеносные сосуды мягкой мозговой оболочки характеризуются нарушением целостности эндотелиального покрова на отдельных участ-

ках, с явлениями адгезии эритроцитов, что может быть связано с повышенным давлением на стенки артериол (кровоснабжение из системы позвоночных артерий). Так, гиперемия кровеносных сосудов сплетения (рисунок 5) (несмотря на ишемию головного мозга, вызванную двусторонней окклюзией сонных артерий) визуализируется в зоне кровоснабжения задней мозговой артерии, капилляры заполнены кровью. Сосудистое сплетение здесь характеризуется плотно прилежащими ворсинками, а в просвете сосудов отмечаются явления капиллярного гематокрита с точечными плазморагиями. Ядра мышечной оболочки артериол вытянутой формы. Наблюдается отек клеток – астроцитов (рисунок 6), что не противоречит литературным данным [6–8].

Визуализируется разрастание молодой соединительной ткани, кровеносные сосуды мозга определяются слабо.

Обращает на себя внимание наличие жировой ткани среди петель сосудистого сплетения наряду с соединительно-тканевыми включениями. На границе сосудистого сплетения и вещества мозга отмечается скопление лейкоцитов, макрофагов и лимфоидных клеток, что подтверждает наличие нейровоспаления.

Другие же артериолы, получающие кровь из системы сонных артерий, напротив, дистоничные, имеют суженный просвет, местами спавшийся, с начальными явлениями облитерации (см. рисунок 5). Отмечается запустевание артериол, снижение оксигенации и транспорта нутриентов к тканям мозга вызывает ишемию, что подтверждается нашими снимками, в виде снижения прокрашивания тканей мозга.

В отдельных участках визуализируется паравазальный отек вещества головного мозга, при

этом отмечается резкое набухание глиальных клеток (рисунок 6).

Совсем иная картина изменений наблюдается при микроскопии боковых желудочков (рисунок 7). Названные образования получают кровь через задние мозговые артерии берущие начало из системы сонных артерий. Двусторонняя окклюзия сонных артерий не может не отразиться на состоянии боковых желудочков, что и подтверждают наши данные.

Так, кровеносные сосуды сплетения бокового желудочка выглядят пустыми, малокровными, отмечаются зоны ишемии не только сосудистого сплетения, но и вещества мозга. Ишемизированные участки обложены валом клеток лимфоцитарного ряда, позволяя думать о нейровоспалении. Отмечаются явления облитерации просвета сосудов.

Вывод

Подводя итог вышенаписанному, мы пришли к выводу, что высокогорная гипоксическая гипоксия в целом осложняет картину ишемических расстройств головного мозга, существенно изменяя морфологическую организацию сосудистых сплетений желудочков головного мозга. Применение глибенкламида в лечебных целях полностью не препятствует ремоделированию названных сплетений, однако отмечается положительный эффект его применения, заключающийся в снижении отечных явлений головного мозга.

Литература

1. Крылова В.Ю. Хроническая ишемия мозга / В.Ю. Крылова, Т.И. Насонова, Н.С. Турчина // Международный неврологический журнал. 2007. № 3 (13).
2. Hachinski V. World stroke day proclamation / V. Hachinski // Stroke. 2008. Vol. 39. № 10. P. 2409–2420.
3. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России / Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 9. С. 3–5.
4. Путилина М.В. Хроническая ишемия мозга. Важность симптоматической терапии в повышении качества жизни больных / М.В. Путилина // Справочник поликлинического врача. 2012. № 4. С. 71–75.
5. Румянцева С.А. Проблемы профилактики ишемии мозга у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Взгляд невролога / С.А. Румянцева, С.П. Свищева, О.Р. Кузнецова, Е.В. Силина // Атмосфера. Нервные болезни. 2009. № 2. С. 3–6.
6. Chen M., Simard J.M. Cell swelling and a nonselective cation channel regulated by internal Ca²⁺ and ATP in native reactive astrocytes from adult rat brain // J. Neurosci. 2001. Vol. 21. P. 6512–6521.
7. Chen M., Dong Y., Simard J.M. Functional coupling between sulfonylurea receptor type 1 and a nonselective cation channel in reactive astrocytes from adult rat brain // J. Neurosci. 2003. Vol. 23. P. 8568–8577.
8. Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V. et al. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // Nat. Med. 2006. Vol. 12. P. 433–440.
9. 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.
10. Новикова Л.Н. Ультраструктура гематоликворного барьера в сосудистом сплетении боковых желудочков головного мозга кролика при острой ишемии / Л.Н. Новикова // Оригинальные исследования. Журнал ГрГМУ. 2009. № 2. С. 76–78.
11. Нарбеков О.Н. Высокогорная легочная гипертензия / О.Н. Нарбеков, Г.С. Мейманалиев, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Шам, 1996. 266 с.