

безусловно, наложила авария на ЧАЭС, всех последствий которой мы еще и не в состоянии осознать.

В этой связи, в первую очередь необходимо воздействовать на экосистему Белгородской области разработкой методов сбалансировки микроэлементов через употребление пищевых добавок, решением проблемы питьевой воды с жестко регламентированными стандартами, ограждением региона даже от минимальных выбросов радиоактивных отходов. С другой стороны, необходимо ввести профилактическую диагностику заболеваний ЩЖ, обращая особое внимание на детей, беременных женщин и новорожденных, а также на женщин в возрасте 40-50 лет. Все эти факторы могут, по-видимому, значительно приостановить рост заболеваний злокачественными опухолями ЩЖ в регионе.

Литература

1. Балаболкина М. И. Эндокринология. – М.: Медицина, 1998. – 380 с.
2. Бронштейн М. Э. Проблемы эндокринологии. – 1997. – № 3. С. 31-33
3. Бронштейн М. Э. Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 5. – С. 34-38.
4. Ван Миддлсворт Л. Проблемы эндокринологии. – 1992. – № 25. – С. 56-58
5. Василенко И. Я. Гигиена и санитария. – 1987. – № 5 – С. 65-66.
6. Григорьев Г. Н. География Белгородской области. – Белгород: Изд-во БелГУ. – 1996. – 80 с.
7. Герасимов Г. А. Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 5. – С. 8-11.
8. Дедов И. И., Трошина Е. А., Александрова Г. Ф. Метод. рекомендации. РАМН. – М.: «М» – 1999. – 48 с.
9. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е. Проблемы эндокринологии. – 1997. – № 5. – С. 23-24
10. Каретников Ю. П. Проблемы эндокринологии. – 1986. – № 3. – С. 14-17.
11. Краевский Н. А., Смольяников А. В., Саркисов Д. С. Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека. – 1993. – 687 с.
12. Лейтес С. М., Лаптева Н. Н. Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Медицина, 1967. – 544 с.
13. Пальцев М. А., Коган Е. А., Тунцова О. И. и соавт. Архив пат. 1998. – № 3. С. 5-10.
14. Радиационные аспекты чернобыльской аварии / Под ред. Ю. А. Израэля. – Санкт-Петербург, – 1993. Т. 1. – 382 с.
15. Сидоренко С. И. До-, интра- и послеоперационная морфологическая диагностика рака и предраковых процессов щитовидной железы: Авт. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 1998, 24 с
16. Серов В. В., Пальцев М. А. Лекции по общей патологической анатомии. – М.: Медицина, 1996. – 277 с.
17. Чазова Н. Л., Перчук Б. Д., Гольдбурт Н. Н. и соавт. // Архив пат. – 1997. – № 1. С. 33-36.
18. Domjanov I, Linder J. Anderson's Pathology. – London. – 1998. – V. 2. – 2900 v.
19. Taubenberger J. K., Merino M. J. Medeiros L. J. Hum. Pathol. 23:1072. 1991.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПРОРЫВЕ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Л. А. Павлова, Т. В. Павлова

Кафедра патологии медицинского факультета БелГУ

В настоящее время уделяется большое внимание изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при различных физиологических и патологических состояниях (5, 6, 9, 10). Черепномозговые травмы, опухоли мозга, нарушения мозгового кровообращения различного генеза, инфекционные и вирусные процессы, заболевания с гипертермическим и гипертензионным синдромом (3), эндокринные и метаболические нарушения (9), психоэмоциональные процессы (7)

– вот далеко не полный перечень состояний транзиторно или хронически нарушающих целостность барьера. Предполагаемые основы прорыва ГЭБ: открытие водных каналов в цитоплазме эндотелия мозговых капилляров, усиление трансэндотелиального пиноцитоза, нарушение плотных межклеточных контактов (5). При этом нарушается соотношение плазменных протеинов и жидкости в межклеточном пространстве с последующим развитием церебрального отека (14).

Для изучения отдельных механизмов регуляции взаимодействия забарьерных органов, а также путей коррекции возникающих нарушений разработан ряд моделей экспериментального прорыва ГЭБ: гяжелые травмы, воздушная и жировая эмболия мозга, иммобилизационный стресс (8), воздействие рентгеновских или альфа – лучей, экспериментальная тиаминовая недостаточность, системное введение амфетамина, таурина (15), фентоламина, винкристина, поликатиона протамин сульфата, (Daniela Jezova), 2, 4 динитрофенола (Luthert P. J.). Активно используется линия спонтанно гипертензивных крыс и животных солечувствительных линий, а также солевые инфузии в различных режимах (Oztas B., Kucuk M. – 2 источника). Судороги различного генеза делают ГЭБ проницаемым для нейроспецифических белков в спинномозговой жидкости или сыворотке крови, может рассматриваться в качестве индикатора повреждения нервной ткани (Ашмарин). Наибольшее практическое применение получил специфический белок нервной ткани S – 100 b (Rawson T.), в норме располагающийся внутриклеточно. Кроме того, судороги нарушают ГЭБ посредством повышения АД.

В качестве экспериментальной модели патологии было использовано состояние судорожного припадка, вызванного звуковым воздействием на крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ), специально селектируемой на чувствительность к звуку (Крушинский). Это приводило к развитию субдуральных кровоизлияний с преимущественной локализацией в венозной части сосудистого русла. Установлено, что аудиогенные судороги у бодрствующих крыс линии КМ сочетаются с выраженным повышением АД до 200-250 мм. рт. ст. (Власов).

Материалы и методы

Использовано 15 крыс весом 250 г 4-месячного возраста линии Крушинского-Молодкиной, отличающихся повышенной гиперсенситивной активностью при аудиогенном стрессе. Все животные подвергались 1,5 минутной звуковой экспозиции в закры-

той камере, при которой развивался стандартный эпилептиформный приступ со следующими фазами: латентной (1), двигательного возбуждения или вращательного припадка (2), клонических (3), тонических судорог (4), выхода.

Оценивалась длительность отдельных фаз. Кроме того, производилось измерение артериального давления непрямым методом плетизмографии с хвостовой артерии аппаратом Короткова в модификации Крушинского-Лапиной в межприступном периоде. Состояние животных оценивали по 25-балльной шкале неврологического дефицита (Саркисова), являющейся модификацией предложенной ранее 100-балльной шкалы для оценки неврологического дефицита у крыс, перенесших клиническую смерть. Неврологическое состояние представляло собой сумму баллов по всем показателям: дыхания, признаков птоза как характерного симптома очагового дефицита, тонуса мышц конечностей, наличия судорог вне периода воздействия, реакции на внешние стимулы, поведенческие реакции, внешний вид животных.

В зависимости от кратности аудиогенной экспозиции крысы были разделены на следующие равные группы: ежедневного стрессирования животных (1), прерывистой экспозиции через неопределенные промежутки для исключения формирования устойчивых рефлекторных связей (2), еженедельного воздействия с длительными периодами «покоя» (3).

У животных осуществлялся забор крови через подключичную вену на 7, 14 и 21 сутки с последующим определением в сыворотке нейроспецифического белка S – 100 b методами ELISA и иммуноблотинга. На 36 сутки животные были декапитированы под эфирным наркозом. Головной мозг был извлечен из черепной коробки и фиксирован в 10 % растворе формалина.

Результаты исследования

Титр антитела к нейроспецифическому белку S – 100 b в сыворотке крыс – КМ, взя-

той при 1 и 2 заборе, не обнаружен, и был крайне низким в последующем (2-4), возможно из-за низкой афинности реагентов.

В неврологическом статусе состояние животных может быть оценено как тяжелое – 7-24 балла. Дыхательные движения были учащены, сопровождалось участием вспомогательной мускулатуры. У некоторых животных определялись признаки штоза. Тонус мышц конечностей слабо понижался, судорог вне периода воздействия отмечено не было. Крысы были гипоактивными, со сниженной реакцией на внешние стимулы. Внешний вид неопрятный.

Характерным моментом является изменение судорожной готовности крыс к звуковому стрессу на протяжении эксперимента. Наблюдалось как изменение латентного периода перед наступлением вращательного припадка, так и тяжесть развивающегося судорожного припадка: развитие признаков, соответствующих 3 и 4 фазам по Крушинскому (см. графики). При ежедневной прозвонке (1) судорожная готовность грызунов постепенно снижалась, о чем свидетельствует постепенное увеличение латентного периода с некоторым снижением к концу эксперимента, смертность в данной группе была наименьшей. Во 2-й группе наблюдалось более резкое, по сравнению с 1-й группой увеличение периода покоя. В 3-й группе – периоды спада и повышения с общей тенденцией к увеличению длительности латентного периода перед резким двигательным возбуждением. Эти данные нуждаются в детальном изучении на предмет выявления связи между транзиторным прорывом ГЭБ и соответствующих структурно-метаболических перестроек и развития рефлекторных связей при повторяющемся аудиогенном стрессе.

Артериальное давление в межприступном периоде соответствовало фоновому: 90-110 на протяжении всего эксперимента (см. график). При случайном выборе в момент аудиогенного стресса замечено повышение его до 200-240, что соответствовало литературным данным (Кошелев).

В эксперименте погибло по 2 крысы из 2 и 3 группы. При аутопсии в всех животных замечено резкое полнокровие венозного синуса (поперечно между полушариями), видимый рисунок капиллярной сетки с диapedезным пропитыванием, обширные паренхиматозные-субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния, гематома в основании мозга (1). Мозг одной крысы был интактен.

При микроскопическом исследовании в этой группе резко выражены перикапиллярный и периневральный отеки. Изменения в нейронах носили мозаичный характер. Так, в части из них выявлен кариорексис и кариолизис. В части из них параллельно выявлен и цитозис. Следует подчеркнуть, что такие нейроны располагались не поодиночке, а группами, что является одним из признаков некротических, а не апоптотических изменений. В этих же участках наблюдались расширенные сосуды со стазом эритроцитов, частичным их гемолизом и склонностью к СЛАДЖу и началом образования красных тромбов, хотя четкой выраженной картины последних не наблюдалось. Здесь выявлены, в отдельных сосудах, диapedезные кровоизлияния, а в единичных участках – достаточно массивные кровоизлияния с нарушением целостности сосудистой стенки.

В других случаях явления альтерации наблюдались лишь в отдельных нейронах. В этих участках в сосудах не наблюдались или были выражены в меньшей степени полнокровие и стаз. В других участках светооптически нейроны были не изменены. Повреждение саттелитной и свободной глии было выражено в меньшей степени. Здесь также наблюдался перинуклеарный отек. Альтеративные изменения были выражены незначительно.

У крыс линии «Vistar» макроскопически мы наблюдали лишь полнокровие. Микроскопически мы здесь также наблюдали периневральный и перикапиллярный

отеки, однако выраженные в меньшей степени, чем в предыдущей группе. В отдельных нейронах как коры большого мозга, так и мозжечка, выявлен пикноз ядер, а также коагуляция и эозинофилия цитоплазмы. Подобные изменения скорее близки к апоптотическим. Однако выявлены небольшие группы пирамидных клеток коры, что свидетельствует о ламинарном некрозе. Эти изменения чаще развивались на границе бассейнов передней и среднемозговой артерий, где в силу особенностей рахитектоники имеются благоприятные условия для гипоксии (слабого анастомозирования сосудов.) В сосудах полнокровие наблюдалось лишь в отдельных сосудах, больше же для этой группы было характерно их запустение. Подобные изменения характерны для ишемической энцефалопатии. При экспериментально созданной хронической ишемии мозга при нарушениях в поддержании постоянного уровня кровяного давления возникают изменения в нейронах, прежде всего в пирамидных клетках коры и клетках Пуркинье мозжечка. В этих клетках развиваются кальциевые повреждения с развитием апоптоза и реже некроза. Механизм может быть связан с продукцией этими клетками нейротрансмиттеров (глутамата, аспартата), способных вызвать ацидоз и раскрытие ионных каналов. Ишемия же может вызвать активизацию c-fos в этих клетках, ведущую к апоптозу.

Таким образом, в обеих группах у крыс выявлен отек головного мозга. В 1-й группе мы можем говорить об отеке-набухании головного мозга, изменениях более характерных для внутричерепных кровоизлияний (хотя и не для всех особей). Для 2-й группы свойственна картина ишемической энцефалопатии.

Литература

1. Ашмарин И. П., Стукалов В. П., Ещенко Н. Д. Биохимия мозга. – СПб: Изд-во С.-Петербургского ун-та, 1999. – 57-63 с.
2. Власов С. Г. Фармакологическая коррекция тонуса венозных сосудов в эксперименте: Автореф. дисс. – 1990.
3. Кошелев В. Б. Структурная перестройка кровеносного русла при экспериментальной артериальной гипертензии и адаптации к гипоксии: механизмы и регуляторные последствия: Автореф. докт. дисс. – М., – 1990.
4. Крушинский Л. В. Физиологическая генетика и генетика поведения. – 1974. – С. 230.
5. Марьянович В. С., Поляков К. В. Пути преодоления гематоэнцефалического барьера // Успехи физиологических наук. – 1991. – 2, 33-45 с.
6. Саркисова К. Ю. Связь между типом поведения, особенностями окислительного метаболизма мозга и устойчивостью к патологическим воздействиям: Дисс. Ин-т высшей нервной деятельности. – 1994.
7. Angel S. Starvation, stress and the blood-brain barrier. *Dis Nerv. Syst* 1969, 30, 94-97.
8. Belova T. J., Jonsson G.: Blood-brain barrier permeability and immobilisation stress. *Acta Physiol Scand* 1982, 116: 21-29.
9. Dorit Ben-Shachar, S. Yehuda, J. P. M. Finberg, I. Spanier, and M. B. H. Youdim. Selective Alteration in Blood-Brain Barrier and Insulin Transport in Iron-Deficient Rats. *J. Neurochemistry*, Vol 50, No 5, 1988.
10. Daniela Jezova, Barbro b. Johansson, Zdena Oprsalova, Milan Vidas. Changes in Blood - Brain Barrier Function Modify the Neuroendocrine Response to Circulating Substances. *Neuroendocrinology*. 1989, 49, 428-433.
11. Luthert P. J., Greenwood J., Pratt O E, Lantos P. L. The effect of a metabolic inhibitor upon the properties of the cerebral vasculature during a whole-head saline perfusion of the rat. *J. Exp Physiol*, 1987 Jan; 129-41.
12. Oztas B, Kucuk M. Reversible blood-brain barrier dysfunction after intracarotid hyperthermic saline infusion. - *Int. J. Hyperthermia* -1998. - Jul-Aug, 14/4/: 395-401
13. Pawson. T. Protein modules and signalling networks. - *Nature* 1995. –Vol 375, N 6515.
14. Pollay M., Roberts P. A. Blood-brain barrier a definition of normal and altered function. -*Neurosurgery*. - 1980 Jun, 6/6/ P 675-85.
15. Stummer W., Betz A. L., Shakuji P., Keep Rf. Blood-brain barrier taurine transport during osmotic stress and in focal cerebral ischemia - *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 1995 - Sep, 15, 852-9.
16. Ozlas B., Kucuk M. Intracarotid hypothermic saline infusion: a new method for reversible blood-brain barrier disruption in anesthetized rats. - *Neurosci Lett* -1995 May 12, 190 3: P. 203-6.