

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ АССИММЕТРИИ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ

Мыщик А.В., Акулинин В.А.

Омская государственная медицинская академия, Омск, РФ

elysei@mail.ru

Современные методы нейровизуализации позволяют при жизни определять расположение, размеры и динамику развития локальных интрацеребральных процессов [1]. Большой интерес для практической неврологии и нейрореаниматологии представляет зона «ишемической полутени», диагностируемая при любой очаговой патологии головного мозга и связанная с нарушением мозгового кровообращения и ишемией [2, 3, 4]. Высокая избирательная чувствительность нейронов различных отделов головного мозга человека к ишемии послужила основанием для целенаправленного исследования их состояния в постишемическом периоде.

Нейроморфологическая верификация состояния нейронов перифокальной зоны повреждения является одним из основных способов достижения достоверности и надежности интерпретации клинических данных и результатов, полученных при помощи современных нейрофизиологических и нейрорентгенологических методов [5]. Однако, морфологические исследования мозга человека при ишемии проведены в основном на секционном материале, поэтому трактовка результатов структурного анализа крайне затруднена вследствие выраженных посмертных изменений. В связи с этим, особое значение приобретает исследование биоптатов, взятых во время операций на головном мозге.

Формирующееся при опухолях головного мозга поражение нервной ткани в перифокальной зоне, как в следствии генерализованной внутричерепной гипертензии, так и в следствии локального воздействия опухоли является своеобразной моделью дозированной прогрессирующей хронической ишемии мозга человека [6]. Установлено, что тяжесть вторичной ишемии напрямую коррелирует со степенью внутричерепной гипертензии, определяемой при помощи клинических и инструментальных методов обследования, в частности магнитно-резонансной томографии, а выраженность неврологического дефицита связана с тяжестью поражения нейрональной популяции и межнейронных контактов в перифокальной зоне поражения [7].

Приводимые в литературе данные по изучению структурных изменений неокортекса достаточно полно характеризуют изменения при гипоксии, ишемии и в постишемическом периоде, однако большинство этих работ выполнено на аутопсийном материале или на лабораторных животных без использования морфометрического анализа или косвенными методами.

Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования закономерностей структурно-функциональных постишемических изменений головного мозга человека, проявляющихся количественными системными изменениями нейрональной популяции различных уровней его организации.

Целью настоящего исследования было выявление механизмов структурно-функциональной реорганизации популяции нейронов перифокальной зоны коры головного мозга человека при хронической ишемии различной степени тяжести, вызванной опухолью головного мозга.

Для морфологического исследования использовали интраоперационный материал, взятый у онкологических больных (n=15) с различной степенью внутречерепной гипертензии/ишемии (группа I – сильная степень, n=5; группа II - средняя степень, n=5; группа III - легкая степень, n=5), которая определялась по совокупности клинических признаков и результатов дополнительных диагностических исследований, в частности магнитно-резонансной томографии. Контролем служил мозг лиц, погибших в результате несчастных случаев. Аутопсийный материал (n=5) забирали спустя 5-11 часов после смерти.

Материал фиксировался в 4% растворе параформа в фосфатном буфере при pH 7,4 и заключался в парафин. Затем изготавливались серийные фронтальные срезы толщиной 5 μ через все слои коры головного мозга. Срезы окрашивали тионином для количественной морфометрии. На препаратах с помощью микроскопа Leica DM 1000 проводили общую оценку структурно-функционального состояния основных типов пирамидных и непиримидных нейронов на уровне всех слоев коры. Для морфометрического исследования использовались цифровые микрофотографии размером 235 x 176 μ , площадью 41360 μ^2 и размером изображения 2048 x 1536 пикселей.

Проверку статистических гипотез проводили с использованием программы MedCalc[®] при помощи парного непараметрического U-критерия Манна-Уитни, который был выбран из за достаточной устойчивости к ошибкам первого и второго рода, в том

числе при небольшом числе значений признака [8]. Кроме того, при множественном сравнении трех групп использовали однофакторный дисперсионный анализ [9].

При обзорном светооптическом исследовании в перифокальной зоне коры головного мозга выявлялись мелкоочаговые и диффузно-очаговые изменения популяции нейронов. Для обратимо измененных нейронов было характерно наличие: очагового хроматолиза, острого набухания клетки, сателлитоза, гидропических изменений с вакуолизацией и гиперхромных изменений цитоплазмы. Для необратимо поврежденных нейронов – распад ядра и ядрышка с гомогенизацией цитоплазмы, вакуолизация цитоплазмы, кариолиз, формирование клеток-теней, значительное сморщивание и деформация клетки, свидетельствующие о ее выраженной дегидратации.

На фоне диффузной разреженности нейронов выявлялись участки с деструктивно измененными (набухание, отек, цитолиз) и относительно сохранными нейронами. Имел место неравномерный, слабо выраженный мелкоячеистый спонгиоз, отмечались мелкоочаговые пролиферативные изменения глиальных клеток, явления мелкоочагового глиофиброза.

По данным морфометрического анализа, при ишемии головного мозга сильной степени (группа I) в перифокальной зоне коры общая численная плотность мелких пирамидных нейронов (слой III) уменьшалась на 29-54% (95% доверительный интервал), а крупных (слой V) – на 15-28% в сравнении с контролем ($p < 0,001$). В группе II – на 19-27 и 10-14% ($p < 0,01$), а группе III - на 10-17 и 6-9% ($p < 0,05$). Различия между группами были также статистически значимы ($p < 0,01$). Больше всех страдала популяция мелких пирамидных нейронов коры головного мозга при ишемии сильной степени. Кроме того, мелкоклеточные нейронные популяции в перифокальной зоне пациентов этой группы содержали на 15-40% ($p < 0,05$) больше необратимо измененных нейронов, чем пациенты со средней и легкой степенью ишемии.

В зависимости от степени ишемии преобладали нейроны с гипергидратационными изменениями (слабая степень ишемии), гиперхромные не сморщенные (средняя степень ишемии), гиперхромные сморщенные нейроны и клетки-тени (сильная степень ишемии) (рис. 1-2).

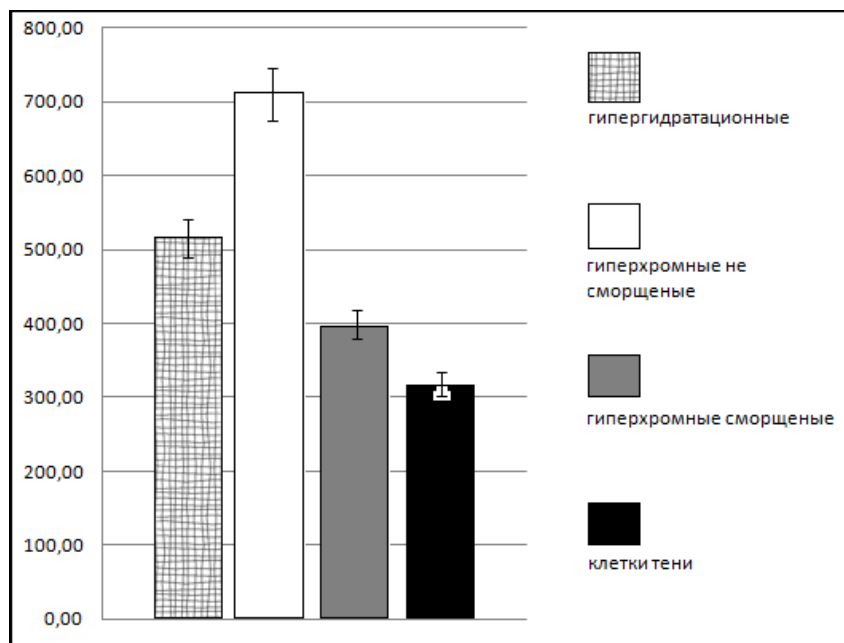


Рис. 1. Площадь реактивно измененных нейронов ($\mu\text{км}^2$) слоя III коры головного мозга пациентов со слабой степенью выраженности вторичной ишемии, при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

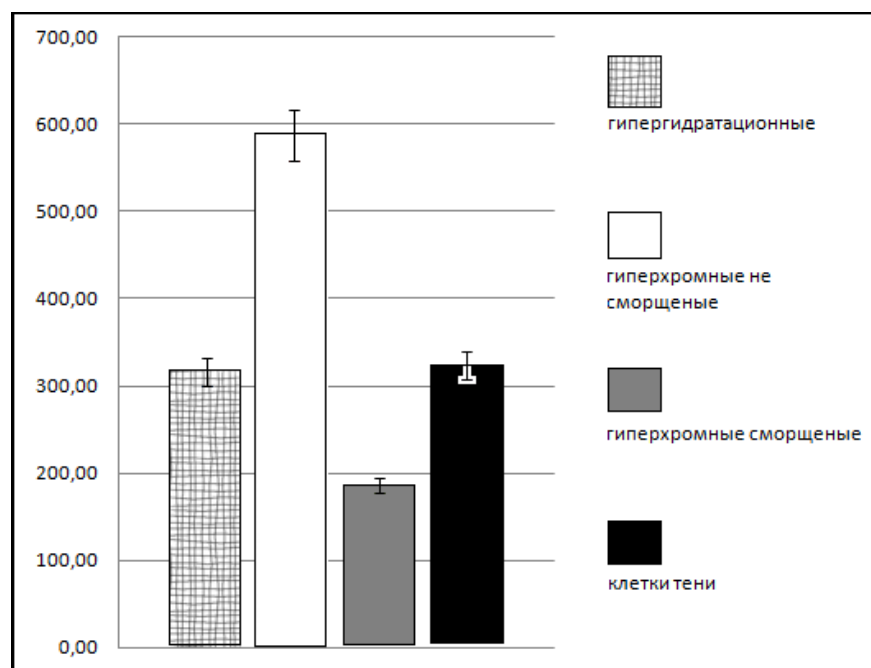


Рис. 2. Площадь реактивно измененных нейронов ($\mu\text{км}^2$) слоя III коры головного мозга пациентов со средней степенью выраженности вторичной ишемии, при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

В условиях хронической церебральной ишемии легкой и средней степени, изменения нейрональной популяции перифокальной зоны коры головного мозга человека

проявлялись развитием универсальной защитной реакции нервных клеток в виде появления большого количества гиперхромных не сморщенных нейронов, с преобладанием их числа во II и III слоях. Структурные изменения в большинстве нейронов носили обратимый характер.

Содержание нормохромных нейронов в перифокальной зоне коры головного мозга у пациентов изученных групп статистически значимо отличалось ($p < 0,01$). Наибольшее их количество было в группе III (42-68%, 95% доверительный интервал), а наименьшее – в группе I (8-20%).

Церебральная ишемия тяжелой степени приводит к изменению нервных клеток преимущественно по гипохромному типу с переходом в клетки-тени, сморщенные нейроны и выраженному дефициту общей численной плотности нейронов во всех слоях, что позволяет говорить о низкой информационной емкости коры головного мозга, существенным нарушениям кортико-кортикальных и корково-подкорковых взаимоотношений при быстро прогрессирующей хронической ишемии тяжелой степени.

Нейро-глиальные отношения в перифокальной зоне также отличались у больных сравниваемых групп: при статистически значимом отличии площади нейронов у больных группы I и II в сравнении с группой III ($p < 0,01$), площадь глиальных клеток в исследуемых группах статистически значимо не различалась ($p > 0,1$). При тяжелой степени ишемии вокруг большинства погибших нейронов отмечался гиперсателлитоз.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что структурно-функциональное состояние популяции нейронов и клеток глии в перифокальной зоне коры головного мозга больных с различной степенью выраженности ишемии существенно отличается. С увеличением степени гипертензионного синдрома, а, следовательно, и ишемии в перифокальной зоне уменьшается общая численная плотность нейронов, увеличивается содержание необратимо измененных нейронов и активированных глиальных клеток. Все это приводит к снижению вероятности восстановления межнейронных взаимоотношений и интегративно-пусковой деятельности популяции нейронов перифокальной зоны коры головного мозга после оперативного устранения очага повреждения головного мозга.

Выявленные неравномерные очаговые изменения цитоархитектоники коры большого мозга в перифокальной зоне можно рассматривать как структурные механизмы формирования участков с выраженной асимметрией нейронной сети и

учитывать при объяснении закономерностей реорганизации межнейронных отношений в поврежденном мозге человека.

Литература:

1. Horstmann A., Frisch S., Jentsch R.T., Müller K., Villringer A., Schroeter M.L. Resuscitating the heart but losing the brain: brain atrophy in the aftermath of cardiac arrest / *Neurology*. 2010 Jan 26;74(4):306-12.
2. Е.Н. Кондаков, В.Б. Семенютин, Б.В. Гайдар. – СПб., 2001. – 213 с.; Защита мозга от ишемии: состояние проблемы / Е. Бабаян, В.Л. Зельман, Ю.С. Полушин, А.В. Щеголев // *Анестезиология и реаниматология*. – 2005. – №4. – с. 4-14.
3. Мороз В.В., Чурляев Ю.А. Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. – М., 2006. – 403 с.
4. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. В 2 т. Т. 1 / Под ред. А.Н. Коновалова – М.: Антидор, 1998. – 550 с.
5. Assenza G., Zappasodi F., Squitti R., Altamura C., Ventriglia M., Ercolani M., Quattrocchi C.C., Lupoi D., Passarelli F., Vernieri F., Rossini P.M., Tecchio F. Neuronal functionality assessed by magnetoencephalography is related to oxidative stress system in acute ischemic stroke / *Neuroimage*. 2009 Feb 15;44(4):1267-73. Epub 2008 Oct 17.
6. Stocchetti N., Chiericato A., De Marchi M., Croci M., Benti R., Grimoldi N. High cerebral perfusion pressure improves low values of local brain tissue O₂ tension (PtiO₂) in focal lesions / *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:162-5.
7. Busl K.M., Greer D.M. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms / *NeuroRehabilitation*. 2010 Jan;26(1):5-13.
8. Mann H. B., Whitney D. R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. // *Annals of Mathematical Statistics*. – 1947. – № 18. – P. 50-60.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва – М., МедиаСфера, 2002. – 305 с.