КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И. К. Ахунбаева

КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Б. Н. Ельцина

МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ

Диссертационный совет Д 14.21.637

На правах рукописи
УДК 612.824.3(23.03)

ШУВАЛОВА МАРИЯ СЕРГЕЕВНА

СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ В ВЫСОКОГОРЬЕ

03.03.01 – физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2022

Работа выполнена в лаборатории физиологии и психологии деятельности Института горной физиологии и медицины Национальной академии наук Кыргызской Республики

Научный руководитель: **Шаназаров Алмаз Согомбаевич**
доктор медицинских наук, профессор, директор Интегрированного научно-исследовательского центра Международной высшей школы медицины

Официальные оппоненты: **Тухватшин Рустам Романович**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Мамытова Эльмира Миталиповна
доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и клинической генетики Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Ведущая (оппонирующая) организация: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра нормальной физиологии (194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2)

Защита диссертации состоится «14» июня 2022 года в 16.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.21.637 по защите диссертации на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, Кыргызско-Российском Славянском университете им. Б. Н. Ельцина и Международной высшей школы медицины по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, в конференц-зале, идентификационный код онлайн трансляции защиты диссертации https://vc.vak.kg/b/d_1-k9i-rma-9tg

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б. Н. Ельцина (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44), Международной высшей школы медицины (720054, г. Бишкек, ул. Интергельпо, 1Ф) и на сайте http://kgma.kg.

Автореферат разослан «13» мая 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент А. Б. Сайдылдаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Сложнейший процесс продукции спинномозговой жидкости сосудистым сплетением головного мозга возможен только при адекватной церебральной микроциркуляции. Фундаментальные труды отечественных ученых [Миррахимов М. М.,1977; Джунусова Г. С., 2013; Мамытова Э. М., 2016; Балыкин М. В., 1995; Тухватшин Р. Р., 2018; Шидаков Ю. Х-М., 2019] подтверждают, что микроциркуляция в условиях высокогорья не остается статичной, она активно адаптируется к изменившимся параметрам барометрического давления, содержания кислорода во вдыхаемом воздухе и погодным условиям. Основой адаптации животных к высокогорной гипоксической гипоксии выступает установление гомеостаза путем напряжения физиологических систем [Данияров С. Б., 1977; Айдаралиев А. А., 1978; Шаназаров А. С., 1999; Зарифьян А. Г., 1982; Тыналиева Б. К., 1990; Джунусова Г. С., 2013]. При этом «цена» адаптации и насколько она биологически надежна, остается предметом изучения. Для оценки этого феномена в физиологии зачастую используются различные экспериментальные модели [Кононец И. Е., 1999], которые направлены на создание энтропии – нарушения упорядоченности функционирующих систем, начиная со структурного и ультраструктурного уровня и заканчивая организмом в целом, вплоть до поведенческих реакций и работоспособности животных.

Известно, что срыв механизмов адаптации во многом обусловлен микроциркуляторной дисфункцией, которая составляет основу последующего развития цитотоксического, ионного, вазогенного отеков, нарушения гематоэнцефалического барьера и геморрагической конверсии [Simard J. с соавт., 2021]. При этом ремоделирование микроциркуляторного русла лежит в основе клиники, лечения и прогноза черепно-мозговой травмы и ишемии головного мозга.

Несмотря на актуальность и важность этой проблемы вопросы ремоделирования макро- и микроподсистем церебрального кровообращения и сосудистого сплетения головного мозга при коллатеральном кровообращении в высокогорье не раскрыты. Остро стоит вопрос и о реституции изменений под действием нейропротективных средств.

В последние два десятилетия активно ведется экспериментальное и клиническое изучение нейропротективных возможностей глибенкламида – представителя второй генерации производных сульфонилмочевины. За это время раскрыто участие препарата в ингибировании SUR1-TRPM4 каналов клеток головного мозга при ишемии и черепно-мозговой травме в обычных условиях обитания. В то же время сведения о влиянии глибенкламида на компоненты сосудистого сплетения и микроциркуляцию головного мозга в условиях коллатерального кровообращения в высокогорье отсутствуют.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами) основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Исследование проведено в рамках проекта 2.3.3. «Горная травматология: лечение, профилактика осложнений» по Программе развития Кыргызско-Российского Славянского университета, утвержденной Министерством науки и образования Российской Федерации.

Цель исследования. Установить физиологические закономерности ремоделирования сосудистого сплетения и микроциркуляции головного мозга и эффект действия глибенкламида при функциональной перегрузке этих структур (церебральных нарушениях) в условиях высокогорья.

Задачи исследования:

1. Изучить физиологию сосудистого сплетения желудочков, макро- и микроциркуляторных подсистем кровеносного русла, электролитного гомеостаза головного мозга, поведенческой активности и работоспособности интактных крыс в высокогорье.
2. Установить физиологические особенности сосудистого сплетения головного мозга в условиях коллатерального церебрального кровотока (при билатеральной окклюзии общих сонных артерий), изменение электролитного состава тканей головного мозга и поведенческую активность в низко- и высокогорье.
3. Определить изменения сосудистого сплетения головного мозга в условиях коллатерального церебрального кровотока, вызванного черепно-мозговой травмой, выявить их сопряженность с изменениями электролитного гомеостаза и поведенческой активности в высокогорье.
4. Выявить особенности ремоделирования макро- и микроциркуляторных подсистем головного мозга в условиях коллатерального кровообращения (ишемии и черепно-мозговой травмы) в высокогорье.
5. Выяснить влияние глибенкламида на сосудистый и клеточный компонент сосудистого сплетения и микроциркуляцию головного мозга при коррекции церебральных нарушений в высокогорье.

Научная новизна полученных результатов. Впервые установлено, что сосудистая сеть сосудистого сплетения головного мозга реагирует на субтотальную ишемию иначе, чем микроциркуляторное русло головного мозга, а гиперфункция эпендимоцитов выступает как внутриклеточная приспособительная реакция. В сосудистой сети сосудистого сплетения головного мозга активируются артериоло-венулярные анастомозы, снижается риск развития отека соединительнотканной стромы, повышается емкость капиллярного русла. В микроциркуляторном русле головного мозга преобладают реологические изменения крови с одновременным резким спазмом артериол, утолщением их стенки и формированием сосудов замыкающего типа.

Впервые установлено, что при ишемии головного мозга в условиях высокогорья происходит уплощение эпендимиального покрова сосудистых сплетений головного мозга и расширение апикальной и базолатеральной поверхностей эпителия. В ткани головного мозга в 2 раза возрастает уровень Na^+ в сравнении с интактными животными с одновременным неэквивалентным увеличением ионов K^+.

Впервые показано, что черепно-мозговая травма в высокогорье вызывает более активное раскрытие резервного капиллярного русла, усиление вазомоции, нарушение ликвороэнцефалического барьера с отслоением эпендимиальной выстилки желудочков головного мозга. Происходит резкая отечная трансформация эпендимоцитов сосудистого сплетения с эктопией в сторону полости желудочков, возрастает содержание Na^+ в клетках без существенного колебания K^+.

Глибенкламид препятствует развитию гемореологических изменений и снижает уровень Na^+ в тканях головного мозга, уменьшая выраженность цитотоксического и вазогенного отеков в низкогорье. В высокогорье препарат резко уменьшает поступление Na^+ в ткани головного мозга и повышает уровень K^+, нормализует метаболизм, снижает «случайную некротическую гибель» клеток. Глибенкламид восстанавливает конгруентные соотношения между кровеносными сосудами и эпендимоцитами, ингибирует плазморрагии и кровоизлияния, снижает отечность эпендимоцитов. Позитивно влияет на поведенческую активность животных при черепно-мозговой травме и ишемии головного мозга в высокогорье.

Практическая значимость полученных результатов. Получены приоритетные данные по коррекции нарушений сосудистого сплетения и микроциркуляции головного мозга препаратом глибенкламид, что имеет важное значение для последующих клинических испытаний препарата в лечении церебральных расстройств, возникших в высокогорье.

Экономическая значимость полученных результатов. Клинические испытания и внедрение глибенкламида в лечебную практику снизит затраты государства и пациентов на дорогостоящие препараты и хирургическое вмешательство при лечении нарушений церебрального кровообращения.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Характер функционирования сосудистого сплетения и уровень микроциркуляции головного мозга в условиях высокогорья определяется ремоделированием сосудистого русла и клеточного компонента сосудистого сплетения, а также изменением электролитного баланса.

2. Церебральные нарушения в высокогорье приводят к спазму просвета артериол и активации артериоло-венулярных анастомозов с возрастанием частоты развития отечных явлений, которые угнетают поведенческую активность исследуемых групп животных.

3. Эффект глибенкламида связан с влиянием на сосудистое русло, гемореологию и эпендимоциты сосудистого сплетения, электролитный обмен, поведенческую активность и работоспособность животных.

Личный вклад соискателя. Автором определены методы исследования, виды экспериментального моделирования, осуществлен подбор животных и выполнены серии экспериментов в низкогорье и высокогорье; проведен забор биологического материала с последующей статистической обработкой. Эти результаты стали основой диссертационной работы.

Апробации результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены на II Международной научно-практической конференции «Экопрофилактика, оздоровительные и спортивно-тренировочные технологии» Бишкекской секции «Горная среда обитания и жизнедеятельность человека»; VII Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека», посвященной 30-летию Ульяновского государственного университета; X Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА–2019», Российская Федерация, г. Новосибирск; на Конференции студентов, ординаторов и аспирантов, посвященной 190-летию со дня рождения И.М. Сеченова и 170-летию со дня рождения И. П. Павлова; на Международной научно-практической конференции молодых ученых Ташкентской медицинской академии «Медицинская наука XXI века. Взгляд будущего”, г. Ташкент, 2020 г.

Внедрение результатов исследований. Результаты диссертационной работы используются в педагогическом процессе Кыргызско-Российского Славянского университета по курсу учебных предметов на кафедрах физиологии и гистологии.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. Результаты диссертационного исследования отражены в 17 научных работах, из них 9 – в рекомендованных изданиях НАК КР, 2 – в зарубежных журналах, индексируемых системой РИНЦ, в 1 учебном пособии и 1 монографии. Все публикации соответствуют теме диссертационной работы.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, методической главы, главы результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, включающего 116 источников на русском языке, 139 источников на английском языке и приложения. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 39 оригинальными фотоснимками, 15 рисунками (диаграммами), 6 формулами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации представлена актуальность темы проведенного исследования, обоснование необходимости его проведения, цель, задачи,

научная новизна, практическая и экономическая значимости работы и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» приводятся данные о функционировании сосудистого сплетения и микроциркуляции головного мозга в условиях обычной среды обитания и при действии факторов высокогорья, подчеркивается современный взгляд на состояние этих структур при церебральных нарушениях в низко- и высокогорье; анализируются принципиальные подходы к профилактике осложнений черепно-мозговой травмы и ишемии головного мозга.

Рассматриваются адаптационные перестройки сосудистого и клеточно-стромального компонентов сосудистого сплетения головного мозга как материальной основы, а не секрета, являющегося продуктом деятельности этих структур.

Глава 2 «Методология и методы исследования»

Экспериментальные вмешательства осуществлялись согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ МЗ РФ от 19 июня 2003 №267) и Европейской конвенцией о защите животных (директива 86/609 ЕЕС). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при НПО «Профилактическая медицина» Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики.

Объект исследования – 106 белых беспородных (нелинейных) крыс-самцов, массой 210-290г (табл. 2.1.1.1).

Таблица 2.1.1.1 – Распределение животных в эксперименте

Серии	
низкогорье (г. Бишкек, 760 м над ур.моря)	**высокогорье** (Туя-Ашуу, 3200 м над ур.моря)
Группы	
I группа – интактные животные	Iа – группа – интактные животные
II группа – животные с субтотальной ишемией головного мозга	IIа группа – животные с субтотальной ишемией головного мозга
III группа – животные с субтотальной ишемией головного мозга на фоне коррекции глибенкламидом	IIIа группа – животные с субтотальной ишемией головного мозга на фоне коррекции глибенкламидом
IV группа – животные с черепно-мозговой травмой	IVа группа – животные с черепно-мозговой травмой
V группа – животные с черепно-мозговой травмой на фоне коррекции глибенкламидом	Vа группа – животные с черепно-мозговой травмой на фоне коррекции глибенкламидом

Предмет исследования: изучение в эксперименте на животных сосудистого сплетения III, IV, боковых желудочков и макро- микроциркуляторных подсистем головного мозга при функциональных

перегрузках. Функционирование сосудистого сплетения и макро-микроциркуляторных подсистем головного мозга исследовалось в высокогорье (перевал Туя-Ашу, высота 3200 м.над ур.моря), время пребывания животных в высокогорье – 12 часов (аварийная стадия адаптации).

Для оценки надежности биологической адаптации сосудистого сплетения и микроциркуляции головного мозга использовались экспериментальные модели коллатерального кровообращения (метод субтотальной ишемии по В. Д. Розвадовскому (1985) и черепно-мозговой травмы (ударная модель по Y. Tang (1997)). Проводилось исследование возможностей глибенкламида для коррекции нарушений церебральной микроциркуляции в высокогорье. Препарат (микронизированный глибенкламид в дозе 0,1 мг/кг веса животного *per os)* вводили через 12 часов и 24 часа после воспроизведения экспериментальных моделей животным.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методы изучения микроциркуляции. Для изучения микроциркуляции использовался микроскопический метод, который сочетали с инъекцией сосудов. Это единственный метод, позволяющий изучить ангиоархитектонику сосудистого русла, геометрию его сосудов, выявить количество сосудов, их диаметры, углы отхождения малых от более крупных, что в совокупности дает исчерпывающие сведения о состоянии микроциркуляции. Готовые срезы окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Гистологические препараты изучались под микроскопом Olympus B×40 (Япония). Морфометрию проводили с помощью приложения для измерения микроскопических объектов Top View.

2.2.2. Метод «открытого поля». О функциональном состоянии животных судили по показателям поведения крыс в тесте «Открытое поле» на 1-е и 3-и сутки эксперимента. Регистрировались двигательная активность, ориентировочная реакция, исследовательское поведение (Захаров Г. А. с соавт., 2011).

2.2.3. Метод изучения мышечной силы (физической работоспособности) по Сперанскому В.В.. Функциональный тест на физическую работоспособность крыс проводили по методике Сперанского В.В. (Вишневский А. А., 2007).

2.2.4. Метод определения электролитов в ткани головного мозга. Содержание электролитов определяли на пламенном фотометре ПФМ-УХЛ 4.2. методом А. Г. Руммель и А. Ф. Баженовой (1967) в модификации Захарова Г. А. (2012) в участках головного мозга, содержащих сосудистое сплетение желудочков.

2.2.5 Статистический анализ полученных данных проводился в программе SPSS 16.0. Достоверными считались отличия с уровнем значимости более 95 % (P<0,05).

В главе III представлены результаты собственных исследований и их обсуждение. Представлен анализ результатов состояния сосудистого сплетения

и микроциркуляции головного мозга в высокогорье у интактных животных, а также при предъявлении нагрузочных моделей на систему микроциркуляции и способов коррекции возникших нарушений. Показан характер реагирования компонентов сосудистого сплетения на высокогорную гипоксию и процесс формирования сбоев в системе адаптации на микроуровне.

3.1. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга в высокогорье

В высокогорье отмечается тенденция к расширению капилляров сосудистого сплетения головного мозга (ССГМ) с увеличением диффузионного расстояния. Внутриклеточная приспособительная регенерация органоидов клеток как основной субстрат гиперфункции эпендимоцитов существенно изменяется: увеличивается объем цитоплазмы эпендимоцитов (табл. 3.1.2), растет приток Na^+ в ткани головного мозга (табл. 3.1.3).

Таблица 3.1.2 – Сравнительные данные эпендимоцитов сосудистых сплетений головного мозга в низко- и высокогорье (нм^3)

Показатели / Высота	Объем клетки	Объем ядра	Объем цитоплазмы	ЯЦО
Низкогорье	7583,2± 379,8	520,5± 25,5	7062,7± 373,7	0,07± 0,004
Высокогорье	26114,2± 1633,4^^^	658,1± 35,5^^	25456,07± 1627,7^^^	0,03± 0,002^^^

Примечание: ^^^P<0,001; ^^P<0,01; ^P<0,05. ^ Различия размеров эпендимоцитов животных в высокогорье достоверны с данными животных в низкогорье.

Таблица 3.1.3 – Электролитный состав головного мозга в низкогорье и высокогорье (ммоль/100г)

Показатели / Группы	Na^+	K^+	K/Na
Низкогорье	10,9±0,2	35,05±1,1	3,2±0,7
Высокогорье	16,4±0,6^^^	35,4±1,2	2,2±0,09^^^

Примечание: ^P<0,05, ^^P<0,001, ^^^P<0,001. ^ Различия между показателями, полученными в высокогорных опытах по сравнению с низкогорными достоверны.

В соответствие с этими сдвигами наблюдается тенденция изменения психоэмоциональных реакций и двигательной активности в сторону их уменьшения, за исключением акта дефекации, увеличение которой свидетельствует об усилении эмоциональной активности животных.

3.2. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при субтотальной ишемии в низкогорье

При функциональной нагрузке методом воспроизведения СИГМ в низкогорье отмечается сужение диаметра функционирующих капилляров с увеличением их диффузионного расстояния (табл. 3.2.1), что сопровождается активизацией анастомозов между сосудистыми сетями ССГМ. Отсюда следует, что даже после билатеральной окклюзии общих сонных артерий (БООСА) кровоток в сосудистых сетях ССГМ сохраняется.

Таблица 3.2.1 – Изменение диаметра и диффузионного расстояния капилляров сосудистого сплетения головного мозга при его субтотальной ишемии в низкогорье (нм)

Показатели / Группы	Диаметр капилляров	Диффузионное расстояние
Интактные животные	23,84±0,3	28,5±0,5
Животные с СИГМ	11,4±0,4***	31,5±1,1*

Примечание: ***P<0,001; **P<0,01; *P<0,05. * Различия диаметра и диффузионного расстояния капилляров достоверны между данными здоровых и животных с ИГМ.

При СИГМ возрастает объем эпендимиальной клетки в 3,6 раза за счет увеличения ядерного компонента на 78% (P<0,001) и объема цитоплазмы клетки на 280% (P<0,001) в сравнении с данными группы контроля. В результате ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) снижается на 43% от исходных величин (P<0,01). Эти изменения сопровождаются повышением Na^+ в тканях мозга с 10,9±0,2 ммоль/100г сухой массы в норме до 23,2±1,7 ммоль/100г (P<0,001) при СИГМ и снижению K/Na соотношения на 47%.

В макроциркуляторной подсистеме артерии мышечно-эластического типа спазмируются, их интима сжимается и утолщается, что обеспечивает проталкивание крови, поступающей по коллатералям. Начинается процесс пролиферации подэндотелиального слоя, который имеет компенсаторное значение, направленное на обеспечение непрерывности кровотока в условиях его редукции. В микроциркуляторной подсистеме артериолы на редукцию кровотока отвечают резким сужением просвета и утолщением сосудистой стенки. В результате формируются сосуды замыкающего типа, что имеет адаптивное значение. Одновременное разрыхление сосудистой стенки с образованием вакуолей и щелей приводит к дистонии, атонии, облитерации, микроангиопатии, стенозу и ареактивности микроциркуляторного русла (МЦР), что нарушает механизмы ауторегуляции мозгового кровообращения.

БООСА вызывает у животных низкогорья снижение локомоторной активности по наружным квадратам в 4,5 раза (P<0,001) по сравнению с данными интактных животных. Количество выходов в центр поля сокращается в 3,1 раза (P<0,01), количество вертикальных стоек на 58% (P<0,001),

количество ухаживающих движений (груминг) парадоксально уменьшается на 52 % (P<0,01). Повышается эмоциональное напряжение животного, что выражается в учащении актов дефекации в 10 раз (P<0,001). Мышечная сила крыс, снижается до 3,6±0,4 против 10,8±0,7 в группе контроля (P<0,001).

3.3. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного при субтотальной ишемии в условиях высокогорья

При предъявлении функциональной нагрузки методом воспроизведения субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) в высокогорье капилляры ССГМ суживаются, а их диффузионное расстояние возрастает (таблица 3.3.1) по сравнению с данными, полученными у интактных животных с равным сроком пребывания в высокогорье.

Таблица 3.3.1 – Диаметр и диффузионное расстояние капилляров ССГМ при субтотальной ишемии головного мозга в высокогорье (нм)

Группы \ Показатели		Диаметр капилляров	Диффузионное расстояние
Низкогорье	Интактные	23,84±0,3	28,5±0,5
	СИГМ	11,4±0,4***	31,5±1,1*
Высокогорье	Интактные	25,3±1,06	29,6±0,5
	СИГМ	16,4±0,5***^^^	32,06±0,9**

Примечание: ***P<0,001; **P<0,01; *P<0,05. * Различия достоверны между данными животных с субтотальной ишемией головного мозга и данными здоровых животных.
^^^P<0,001; ^^P<0,01; ^P<0,05. ^ Различия достоверны между данными, полученными в высокогорье по сравнению с результатами в низкогорье.

При СИГМ в высокогорье отмечается перекалибровка сосудов ССГМ, что обеспечивает гиперфункцию и гипертрофию эпендимоцитов (табл. 3.3.2): они уплощаются в результате снижения высоты и увеличения ширины, что приводит к увеличению апикальной и базолатеральной поверхностей эпителия.

Таблица 3.3.2 – Изменение эпендимоцитов при субтотальной ишемии головного мозга в условиях высокогорья по сравнению с данными, полученными в низкогорье (нм^3)

Группа \ Показатели		Объем клетки	Объем ядра	Объем цитоплазмы	ЯЦО
Низкого	Контроль	7583,2±379,8	520,5±25,5	7062,7±373,7	0,07±0,004
	СИГМ	27805,2± 2603,4***	927,7± 74,4***	26877,5± 2568,6***	0,04± 0,004***
Высокогорье	Контроль	26114,2± 1633,4^^^	658,1± 35,5^^	25456,07± 1627,7^^^	0,3± 0,002^^^
	СИГМ	38776,9± 2301,4***^^	2441,1± 148,8***^^^	36335,8± 2230,8***^^	0,07± 0,005***^^

Примечание: ***P<0,001; **P<0,01;*P<0,05. * Различия достоверны между данными, полученными при ИГМ по сравнению с результатами интактных животных.
^^^P<0,001; ^^P<0,01; ^P<0,05. ^ Различия достоверны между данными аналогичных опытов в высокогорье и низкогорье.

В высокогорье СИГМ вызывает рост Na^+ в 2 раза в сравнении с данными здоровых животных в горах и составляет 33,8±2,4 ммоль/100г против 16,4±0,6 ммоль/100г (P<0,001). Возрастает уровень K^+ на 25% (P<0,001), что приводит к снижению K/Na соотношения на 40% (P<0,001).

Ремоделирование в макроциркуляторной подсистеме в высокогорье затрагивает эндотелиальную, мышечную и адвентициальную оболочки сосудистой стенки, паравазальное окружение, реологию крови и имеет выраженный гетерогенный характер. В просвете одних кровеносных сосудов наблюдается стаз крови, в других – прилипание к стенке лейкоцитов, в третьих – прерывистая инъекция туши, в четвертых – тромбы, в пятых – просто пустоты. В отдельных сосудах просвет не виден вследствие облитерации, в других он приобретает причудливые формы по причине гипотонии и атонии.

В капиллярном звене микроциркуляции головного мозга сосуды пустые, обтурированные клеточными элементами или загустевшей плазмой крови. Встречаются функционирующие капилляры, содержащие цельную кровь. Паравазальное окружение характеризуется инфильтрацией прилежащей ткани мозга лейкоцитами и отечной жидкостью.

Обнаруженные изменения отражаются на поведении животных. У крыс снижается локомоторная активность по наружным квадратам на 62% (P<0,001), выходы в центр поля – на 90% (P<0,01), груминг – на 25% (P<0,01); количество стоек увеличивается на 63% (P<0,01), заглядывания в норки – на 14% по сравнению с данными интактных животных в высокогорье; мышечная сила снижается на 54% (P<0,001).

3.4. Влияние глибенкламида на состояние сосудистого сплетения и микроциркуляцию головного мозга при ишемии в условиях низкогорья

Глибенкламид увеличивает диаметр капилляров на 69% (P<0,001) и уменьшает диффузионное расстояние капилляров на 10% (P<0,05) по сравнению с данными опытов без применения препарата. На этом фоне капилляры ССГМ сохраняют типичное строение стенки, просвет равномерно заполнен кровью.

Под действием препарата модифицируется эпителий ССГМ (табл. 3.4.1).

Таблица 3.4.1 – Влияние глибенкламида на эпендимоциты сосудистых сплетений желудочков головного мозга при СИГМ ($нм^3$)

Группы / Показатели	Без применения глибенкламида	С применением глибенкламида
Объем клетки	27805,2±2603,4	28502,3±1315,7
Объем ядра	927,7±74,4	705,8±53,02*
Объем цитоплазмы	26877,5±2568,6	27796,4±1309,4
ЯЦО	0,04±0,004	0,03±0,002*

Примечание: ***P<0,001; **P<0,01; *P<0,05. * Различия достоверны между результатами опытов с применением и без применения глибенкламида.

Судя по достоверному уменьшению объема ядра, эпендимоциты при СИГМ на фоне применения глибенкламида функционируют с меньшим напряжением.

В подсистеме макроциркуляции эффект глибенкламида выражается уменьшением спазма артерий мышечно-эластического типа, пролиферацией подэндотелиального слоя, нарушением целостности эндотелия и отеком медии сосудистой стенки.

Препарат предотвращает поступление Na^+ (табл. 3.4.2), а за ним ионов хлора и воды в ткани с последующим развитием отека, что сопряжено с блокадой SUR1-TRPM4 каналов [Simard J.M. с соавт., 2017].

Таблица 3.4.2 – Влияние глибенкламида на концентрацию Na^+, K^+ и K/Na коэффициента в ткани головного мозга при СИГМ в низкогорье (ммоль/100г)

Группы / Показатели	Контроль	Без фармакологической коррекции	С фармакологической коррекцией
Na^+	10,9±0,2	23,2±1,7	11,01±0,4***
K^+	35,05±1,1	38,4±1,5	33,6±3,07
K/Na	3,2±0,7	1,7±0,1	3,06±0,2***

Примечание: *P<0,05, **P<0,001, ***P<0,001. *Различия достоверны между данными с применением и без применения глибенкламида.

Возникающие изменения в тканях отражаются на поведенческой активности и работоспособности животных, которые преобразуются под действием глибенкламида (табл. 3.4.3).

Таблица 3.4.3 – Влияние глибенкламида на двигательную, поведенческую и психоэмоциональную активность у крыс с СИГМ (M±m)

Группа / Показатели	ИГМ	
	Без применения препарата	С применения препарата
Наружные квадраты	8,4±1,3	24,7±2,9***
Внутренние квадраты	0,7±0,2	2,2±0,5*
Стойки	2,0±0,3	4,5±0,7**
Норки	2,3±0,4	5,0±0,8**
Груминг	1,7±0,3	3,6±0,6*
Дефекация	4,0±0,7	0,8±0,4***
Работоспособность	3,6±0,4	8,4±0,9***

Примечание: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 Данные достоверны в сравниваемых группах.

3.5. Влияние глибенкламида на сосудистое сплетение и микроциркуляцию головного мозга при его ишемии в высокогорье

Глибенкламид оказывает существенное влияние на эпендимиальный покров ССГМ (табл. 3.5.1).

Таблица 3.5.1 - Влияние глибенкламида на эпендимоциты сосудистых сплетений желудочков головного мозга при СИГМ в высокогорье (нм^3)

Группы / Показатели	Низкогорье		Высокогорье	
	До коррекции	После коррекции	До коррекции	После коррекции
Объем клетки	27805,2± 2603,4	28502,3± 1315,7	38776,9± 2301,4	19296,6± 1176,5***
Объем ядра	927,7±74,4	705,8± 53,02*	2441,1±148,8	1465,9± 110,3***
Объем цитоплазмы	26877,5± 2568,6	27796,4± 1309,4	36335,8± 2230,8	17830,7± 1128,3***
ЯЦО	0,04±0,004	0,03±0,002*	0,07±0,005	0,08±0,004

Примечание: ***P<0,001; **P<0,01; *P<0,05. *Различия достоверны в группе с фармакологической коррекцией по сравнению с результатами без применения препарата.

В макроциркуляторной подсистеме кровеносного русла мозга редукция кровотока после БООСА вызывает утолщение интимы, пролиферацию субэндотелиального слоя, переориентацию пространственной организации гладкомышечных клеток.

Отмечается благотворное действие препарата на двигательную и поведенческую активность животных. Так, под действием глибенкламида у животных возрастает локомоторная активность на 133% (P<0,001) по сравнению с животными без коррекции, количество стоек увеличивается в названной группе в 3 раза, груминга – в 4,3 раза (P<0,05); работоспособность крыс повышается в 2,6 раза (P<0,001).

3.6.Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при черепно-мозговой травме в низкогорье

При черепно-мозговой травме (ЧМТ) уменьшается просвет функционирующих капилляров на 23% (P<0,01) с тенденцией к увеличению их диффузионных расстояний. Общим проявлением является гиперемия сосудистого компонента ССГМ. Во всех ССГМ отмечается застой крови в венах, что сочетается с явлениями разделения крови на форменные элементы и плазму. Стенки вен деформируются и подвергаются плазморрагии. Стенки артерий спазмируются, что вызывает активацию артериоло-венулярных анастомозов. В результате этого взвесь туши, инъецированной через брюшную аорту, проникает в венозные звенья ССГМ.

Реакция клеток эпендимиального покрова ССГМ на ЧМТ показана в табл. 3.6.1.

Таблица 3.6.1 – Изменение эпендимоцитов сосудистых сплетений головного мозга при ЧМТ в низкогорье (нм^3)

Показатели / Группа	Объем клетки	Объем ядра	Объем цитоплазмы	ЯЦО
Контроль	7583,2± 379,8	520,5±25,5	7062,7±373,7	0,07±0,004
ЧМТ	28724,05± 2084,8***	1796,2± 84,7***	26927,8± 2110,2***	0,07±0,005

Примечание: ***P<0,001; **P<0,01; *P<0,05. * Различия достоверны между данными в группе с ЧМТ и здоровыми животными.

ЧМТ вызывает набухание эпендимоцитов за счет увеличения объема основных компонентов клеток, что связано с повышенным входом Na^+ в клетку. При ЧМТ в низкогорье уровень Na^+ в мозге составляет 22,8±0,7 ммоль/100г против исходного 10,9±0,2 ммоль/100г (P<0,001), K^+ остается без достоверных колебаний. Дистабилизация электролитного гомеостаза приводит к снижению K/Na соотношения на 47% (P<0,001).

У крыс с ЧМТ на макроциркуляторном уровне в зоне приложения травмы обнаруживается спазм и облитерация артерий. Сосудистая стенка охвачена вакуолями, щелями и отеком, отмечаются *Vasa Vasorum*, заполненные тушью и кровью.

Изменение сосудистого русла, ССГМ, электролитного гомеостаза отражаются на поведенческой активности животных (таблица 3.6.4), но они не такие однозначные, как это наблюдается при СИГМ.

Таблица 3.6.2 – Изменение двигательной, поведенческой и эмоциональной активности у крыс с ЧМТ в низкогорье (M±m)

Группа / Показатели	Контроль	ЧМТ
Наружные квадраты	37,4±2,3	12,2±3,4***
Внутренние квадраты	2,2±0,3	1,1±0,4
Стойки	4,8±0,5	3,8±1,2
Норки	2,8±0,3	3,0±0,8
Груминг	3,6±0,4	2,6±1,5
Дефекация	0,4±0,2	1,3±0,6
Работоспособность	10,8±0,7	5,8±0,6**

Примечание: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001. Разница между данными животных с ЧМТ и интактных крыс достоверна.

3.7. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при черепно-мозговой травме в высокогорье

При ЧМТ в высокогорье сужается просвет капилляров ССГМ на 42% (P<0,001), уменьшается диффузионное расстояние на 5 % (P<0,05) в сравнении с низкогорьем. То есть, сужение капилляров компенсируется сокращением их диффузионных расстояний, это возможно в результате раскрытия резервного капиллярного русла. Отмечается усиление вазомоции сосудистого русла ССГМ. Истощение функциональных резервов ССГМ ведет к возникновению очагов геморрагий, отеков и клеточной инфильтрации в соединительнотканной строме.

В результате отека размеры эпендимоцитов при ЧМТ в высокогорье значительно превышают данные, полученные в низкогорье (таблица 3.7.1).

Таблица 3.7.1 – Состояние эпендимоцитов сосудистого сплетения головного мозга при ЧМТ в высокогорье (нм^3)

Группа \ Показатели		Объем клетки	Объем ядра	Объем цитоплазмы	ЯЦО
Низкогорье	Контроль	7583,2± 379,8	520,5±25,5	7062,7±373,7	0,07±0,004
	ЧМТ	28724,05± 2084,8***	1796,2± 84,7***	26927,8± 2110,2***	0,07±0,005
Высокогорье	Контроль	26114,2± 1633,4^^^	658,1±35,5^^	25456,07± 1627,7^^^	0,3± 0,002^^^
	ЧМТ	35464,3± 1413,6***^	2344,9± 104,7***^^^	33119,4± 1369,9***^	0,07± 0,003***

Примечание: ***P<0,001; **P<0,01; *P<0,05. *Различия достоверны между данными, полученными у здоровых животных и с ЧМТ в высокогорье. ^^^P<0,001; ^^P<0,01; ^P<0,05. ^Различия достоверны между данными аналогичных экспериментов в высокогорье и низкогорье.

ЧМТ в высокогорье вызывает увеличение Na^+ на 21% (P<0,001), без достоверных колебаний K^+. В итоге соотношение K/Na в тканях мозга снижается на 36% от исходных значений (P<0,001).

В подсистеме макроциркуляции на месте нанесения травмы появляются интраваскулярные, васкулярные, периваскулярные обратимые и необратимые изменения (рисунки 3.7.7, 3.7.8).

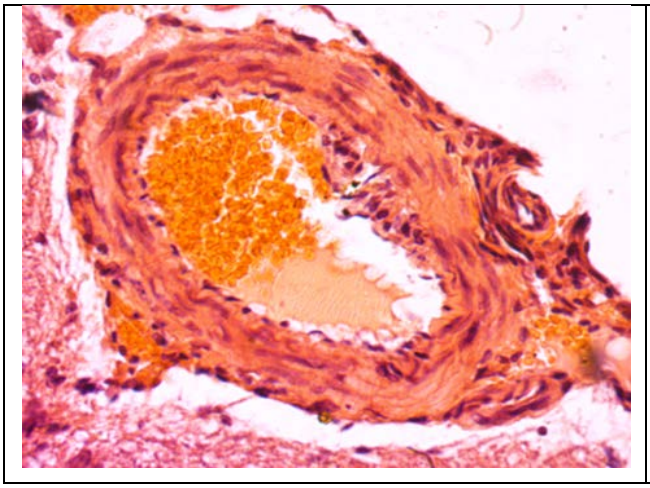

Рисунок 3.7.7 – Артерия мягкой мозговой оболочки вне места нанесения удара. Наблюдается внутрисосудистые (расслоение крови, адгезия эритроцитов к сосудистой стенке), сосудистые (повреждения эндотелия, отек медии, субадвентициальные кровоизлияния, плазменное пропитывание) (гематоксилин-эозин, ув. 400).

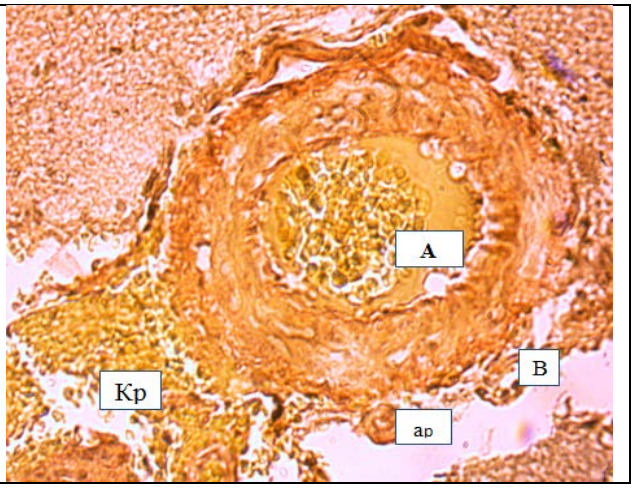

Рисунок 3.7.8 – Крупная внутримозговая артерия, в просвете которой содержится сепарированная кровь, пристеночная адгезия свернувшейся плазмы (А). Эндотелиальные и мышечные клетки сосудистой стенки слабо выявляются. Артериолы спазмированы (ар), венулы дилатированы (В). Отмечаются паравазальные изменения и отек (Кр) (Ван-Гизон, ув.400).

Двигательная активность крыс характеризуется снижением по наружным квадратам на 44% (P<0,001), а внутренним - с 2,0±0,4 до 0,0±0,3 квадратов (P<0,01), угнетением исследовательской активности в виде снижения стоек на 60% (P<0,001), заглядываний в норки – на 76% (P< 0,01) и груминга – на 55% (P<0,01); нарастанием эмоционального напряжения, выразившимся увеличением актов дефекации на 37% (P<0,05) в сравнении с интактной группой животных.

3.8. Влияние глибенкламида на сосудистое сплетение и микроциркуляцию головного мозга при черепно-мозговой травме в низкогорье

В ССГМ резко спазмированные и пустые кровеносные сосуды чередуются с полнокровными экземплярами, что свидетельствует об усилении перемежающейся функциональной активности их. В условиях, когда в макро- и микроциркуляторных подсистемах кровеносной системы головного мозга ЧМТ вызывает вазоспазм и кровеносные сосуды ССГМ лишены полноценного кровенаполнения, перемежающаяся их функциональная активность приобретает существенное адаптивное значение. При этом диффузионное расстояние капилляров укорачивается. Создаются конгруентные соотношения между кровеносными сосудами и эпендимоцитами, способствующие продукции СМЖ. В многоярусной гроздьевидной структуре ССГМ выделяются

участки с признаками отека соединительной ткани, но без плазморрагии и кровоизлияний.

Коррекция ЧМТ глибенкламидом приводит к снижению всех показателей: объема эпендимоцитов на 43% (P<0,001), объема ядра – на 42% (P<0,001), объема цитоплазмы – на 43% (P<0,001). Следовательно, эпендимоциты в опытах с применением глибенкламида функционируют с меньшим напряжением, чем в контроле без применения препарата.

Влияние глибенкламида на электролитный баланс головного мозга отражено в таблице 3.8.1.

Таблица 3.8.1 - Влияние глибенкламида на концентрацию Na^+, K^+ и K/Na коэффициента в ткани головного мозга при ЧМТ в низкогорье (ммоль/100г)

Группы / Показатели	Без фармакологической коррекции	С фармакологической коррекцией
Na^+	22,76±0,7	18,9±0,8**
K^+	38,9±1,8	30,8±0,8**
K/Na	1,7±0,6	1,6±0,05

Примечание: *P<0,05, **P<0,001, ***P<0,001. Различия достоверны между данными с применением и без применения глибенкламида.

Ремоделирование МЦР головного мозга на нашем материале условно подразделяется на три зоны. Кровеносные сосуды мягкой мозговой оболочки в *первой зоне* находятся в состоянии дистонии. В результате этого в просвете артерий и вен обнаруживается гравитационно расслоенная кровь, свернувшаяся плазма фибриновыми отростками прикрепляется к эндотелию сосудистой стенки. В паравазальном пространстве наблюдаются очаги кровоизлияния и клеточной инфильтрации. *Вторая зона,* названная нами «зоной гиперемии», представляет собой сосудистый вал, окружающий первую зону. Внутрисосудистые, сосудистые и внесосудистые преобразования характеризуются повышенным приливом крови. *Третья зона*, названная нами зоной реактивных изменений, отличается спазмом мелких артерий и артериол, преобразованиями венул и мелких вен, без видимой перестройки капилляров.

3.9. Влияние глибенкламида на сосудистое сплетение и микроциркуляцию головного мозга при черепно-мозговой травме в высокогорье

При ЧМТ, возникшей в высокогорье, глибенкламид увеличивает диаметр капилляров на 33% (P<0,001) в сравнении с данными опытов без применения препарата. Реакция ССГМ при ЧМТ на глибенкламид в высокогорье более отчетливая, чем в низкогорье. Отмечается гиперваскуляризация ССГМ за счет дилатированных капилляров без нарастания их диффузионных расстояний вследствие более близкого контакта с эпендимоцитами. Сокращение

диффузионного расстояния капилляров с одновременным растяжением базальной мембраны и активацией перицитов способствует усилению осевого кровотока и обмена веществ с паравазальным окружением. В качестве адаптивного устройства выступают артериоло-венулярные анастомозы, которые препятствуют застою крови в локальных расширениях синусоидальных капилляров и последующим отеком стромы ССГМ.

Объем эпендимоцитов снижается на 23% (P<0,001), объем цитоплазмы – на 25% с одновременным увеличением объем ядра (P<0,01), что приводит к нарастанию ЯЦО (P<0,001). Гипертрофия ядра, свидетельствующая о гиперфункции эпендимоцитов, вполне согласуется с дилатацией капиллярного звена ССГМ.

Описанные изменения на нашем материале совпадают с колебаниями уровня Na^+ и K^+ в тканях мозга (таблица 3.9.4).

Таблица 3.9.4 – Влияние глибенкламида на концентрацию Na^+, K^+ и K/Na коэффициента в ткани головного мозга при ЧМТ (ммоль/100г)

Группы / Показатели	Низкогорье		Высокогорье	
	Без коррекции	С коррекцией	Без коррекции	С коррекцией
Na^+	22,76±0,7	18,9±0,8**	26,7±0,7	25,4±2,9
K^+	38,9±1,8	30,8±0,8**	38,6±0,9	39,3±5,9
K/Na	1,7±0,6	1,6±0,05	1,4±0,04	1,5±0,1

Примечание: *P<0,05, **P<0,001, ***P<0,001. Различия достоверны между данными с применением и без применения глибенкламида.

В МЦР головного мозга отмечается активация волокнистых астроцитов, одна из главных функций которых – перенос нутриентов от капилляра к нервным клеткам.

Глибенкламид при ЧМТ в условиях высокогорья благотворно влияет на поведение и работоспособность животных. Это выражается увеличением локомоции животных по наружным квадратам в 2 раза (P<0,001), стоек - в 2,3 раза, заглядываний в норки - в 4 раза (P<0,01). Уровень дефекации, свидетельствующий о снижении эмоциональной напряженности, снижается на 70% (P<0,001). Под действием глибенкламида поведенческие реакции животных после ЧМТ в условиях высокогорья не отличаются от данных, полученных в низкогорье. Это значит, что эффект глибенкламида на поведенческие реакции животных при ЧМТ в условиях высокогорья более выражен, чем в низкогорье. В результате работоспособность животных под действием глибенкламида при ЧМТ в условиях высокогорья повышается в 2,04 раза (P<0,001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Пребывание интактных животных в высокогорье приводит к дилатации просвета, увеличению диффузионных расстояний капилляров, гипертрофии эпендимоцитов сосудистого сплетения, снижению K/Na отношения без существенных изменений поведения и работоспособности.

2. Билатеральная окклюзия общих сонных артерий в условиях высокогорья вызывает адаптивные, компенсаторные в макроциркуляторной подсистеме и частично патологические изменения в микроциркуляторной подсистеме церебрального кровообращения, активацию артериоло-венулярных анастомозов сосудистого сплетения.

3. Черепно-мозговая травма в условиях высокогорья вызывает более выраженное запустение артериол, венозное полнокровие, снижение K/Na коэффициента в тканях головного мозга без достоверных изменений поведения животных по сравнению с данными опытов в низкогорье.

4. Экспериментальные функциональные нагрузки (черепно-мозговая травма и ишемия головного мозга) в высокогорье обуславливают расширение всех звеньев макроциркуляторного русла с явлениями субарахноидальных кровоизлияний, отека и вакуолизации стенки. На уровне микроциркуляторного русла – спазм артериол в сочетании с венозным полнокровием.

5. Глибенкламид увеличивает диаметр капилляров сосудистого сплетения без нарастания их диффузионных расстояний, активирует работу артериоло-венулярных анастомозов, а также нейроглиальных астроцитов, снижая отечные явления головного мозга; положительный эффект глибенкламида на изменение сосудистого сплетения, микроциркуляцию, электролитный гомеостаз головного мозга, поведение и работоспособность животных в высокогорье более выражен, чем в низкогорье.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется провести клинические испытания микронизированной формы глибенкламида для внедрения в практику лечения и профилактики отека головного мозга, возникающего вследствие черепно-мозговой травмы и ишемии. Учитывая наши данные, рекомендуем изучить особенности фармакодинамики препарата глибенкламид на разных горных высотах с последующим внесением поправок относительно его применения в клинике.

2. При дорожно-транспортных происшествиях в случае черепно-мозговой травмы время транспортировки пациентов в специализированные медицинские учреждения превышает «терапевтическое окно», в течение которого можно предупредить отек мозга. Поэтому рекомендуется водителям пассажирского транспорта иметь в медицинской аптечке препарат глибенкламид и использовать его с целью снижения риска развития отека головного мозга.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Шувалова, М. С.** Ремоделирование микроциркуляции при ишемии головного мозга на фоне черепно-мозговой травмы [Текст] / Ю. Х.-М. Шидаков, Г. И. Горохова, М. С. Шувалова, М. Е. Калмурзаева // Вестник КРСУ. – Бишкек, 2015. – Т. 15. – №4. – С. 187-190. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23838392.

2. **Шувалова, М. С.** О сосудистых сплетениях желудочков головного мозга крысы [Текст] / М.С. Шувалова // Вестник КРСУ. – Бишкек, 2016. – Т. 17. – №3. – С. 190-193. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29114344.

3. **Шувалова, М. С.** Состояние сосудистого сплетения головного мозга крысы при его ишемии и фармакологической коррекции [Текст] / М. С. Шувалова // Вестник КРСУ. – Бишкек, 2017. – Т. 17. – №10. – С. 209-211. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32358159.

4. **Шувалова, М. С.** Изменения морфологической структуры сосудистых сплетений желудочков головного мозга крысы при ишемии [Текст] / М. С. Шувалова, Ю. Х-М. Шидаков // Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке: ежегодн. сб. науч. тр. – Бишкек, 2017. – С. 286-288.

5. **Шувалова, М. С.** Ремоделирование сосудистого сплетения желудочков головного мозга при нарушении церебрального кровотока [Текст] / М.С. Шувалова, А.С. Шаназаров // Сборник материалов II международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Балашовского института ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского. – Саратов, 2018. – С. 351-356. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_35692651_29183175.pdf

6. **Шувалова, М. С.** Изменения в эпендимоцитах и системе микроциркуляции сосудистых сплетений головного мозга при воздействии церебральной патологии [Текст] / М. С. Шувалова, Ю. Х-М. Шидаков, А. С. Шаназаров // Сб. науч. тр. международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 90-летнему юбилею заслуженного деятеля науки КР Баляна Г.А. – Бишкек, 2018. – С. 64-66.

7. **Шувалова, М. С.** Морфологические и морфометрические изменения сосудистого сплетения желудочков головного мозга при церебральной ишемии [Текст] / М.С. Шувалова, Ю. Х-М. Шидаков // Сб. статей республиканской научной конференции с международным участием, посвященной 25-летию КРСУ. – Бишкек, 2018. – Вып. 18. – С. 293-295.

8. **Шувалова, М. С.** Изменение морфологической картины сосудистого сплетения головного мозга крысы при церебральной ишемии в горах [Текст] / М. С. Шувалова, А. С. Шаназаров // Вестник КРСУ, Бишкек, 2019. – №1. – С.112-116. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37154045.

9. **Шувалова, М. С.** Влияние фармакологической коррекции на состояние сосудистого сплетения головного мозга крыс, подвергшихся ишемии головного мозга в условиях высокогорья [Текст] / М.С. Шувалова // Вестник КРСУ. – Бишкек, 2019. – Т. 19. – №1. – С. 117-121. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37154046.

10. **Шувалова, М. С.** Влияние глибенкламида на двигательную и поведенческую активность крыс с ишемией головного мозга в высокогорье [Текст] / М. С. Шувалова // Вестник КРСУ. – Бишкек, 2019. Т. 19. – №5. – С. 127-131. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38591233.

11. **Шувалова, М. С.** Влияние глибенкламида на гистофизиологию мозжечка и сосудистого сплетения IV желудочка при ишемии головного мозга [Тескт] / Д. З. Жанузаков, М. С. Шувалова // Вестник КРСУ. – Бишкек, 2019. – Т. 19. – № 9. – С. 74-80. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41211046.

12. **Шувалова, М. С.** Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при черепно-мозговой травме, возникшей в условиях высокогорья [Текст] / М. С. Шувалова, А. С. Шаназаров, Ю. Х-М. Шидаков // Ульяновский медико – биологический журнал. – Ульяновск, 2020. – №4. – С. 153-166. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44661385.

13. **Шувалова, М. С.** Влияние глибенкламида на сосудистое сплетение и микроциркуляцию головного мозга при субтотальной ишемии в высокогорье [Текст] / М. С. Шувалова, М. В. Балыкин, А. С. Шаназаров// Вестник КРСУ. – Бишкек, 2021. – Т. 21. – №1. – С. 189-193. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44838939.

14. **Шувалова, М. С.** Влияние глибенкламида на электролитный гомеостаз головного мозга при церебральных нарушениях в условиях высокогорья [Текст] / М. С. Шувалова, А. С. Шаназаров, М. В. Балыкин // Вестник КРСУ. – Бишкек, 2021. – Т. 21. – №1. – С. 194-198. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44838940.

15. **Шувалова, М. С.** Влияние глибенкламида на двигательную и поведенческую активность животных при черепно-мозговой травме в высокогорье [Текст] / М. С. Шувалова, Ю. М. Шидаков, А. С. Шаназаров // Бюллетень науки и практики. – Нижневартовск, 2021. – Т. 7. – № 6. – С. 30-37. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46233881.

16. Патология обмена веществ [Текст] / [И. А. Абдумаликова, Г. И. Горохова, Е. Г. Филипченко, М. Е. Калмурзаева, М. С. Шувалова]. – Бишкек: Изд-во КРСУ, 2019. – 244 с.

17. **Шувалова, М. С.** Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при церебральных нарушениях в высокогорье [Текст] / М.С. Шувалова. – Бишкек: Изд-во КРСУ, 2021. – 226 с.

Шувалова Мария Сергеевнанын «Бийик тоолуу аймакта церебралдык патологиядагы баш мээнин кан тамырлуу чиелениши жана микроциркуляциясы» аттуу темадагы 03.03.01 – физиология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: баш мээнин кан тамырлуу чиелениши, микроциркуляция, эксперимент, ишемия, баш сөөк-мээ травмасы, артериолдор, венулалар, капиллярлар, электролиттер.

Изилдөөнүн объектиси: баш сөөк-мээ травмасы жана баш мээнин ишемиясы менен: экспериментте түзүлгөн церебралдык бузуулуулары менен тукуму жок келемиштер.

Изилдөөнүн предмети: карынчалардын кан тамырлуу чиелеништери жана баш мээнин микроциркулятордук нугу.

Изилдөөнүн максаты: бийик тоолуу шарттарда бул структуралардын функционалдык ашыра жүктөлүшүндө (церебралдык бузулууларда) глибенкламиддин таасирлери жана баш мээнин кан тамырлуу чиеленишинин жана микроциркуляциянын ремоделдештирүүсүнүн физиологиялык мыйзам ченемдүүлүктөрүн аныктоо.

Изилдөөнүн методдору: физиологиялык, функционалдык, микроскопиялык, статистикалык.

Алынган жыйынтыктар жана алардын жаңычылдыгы. Биринчи жолу салыштырма изилдөө (жапыз жана бийик тоолуу аймактарда) жүргүзүлдү, кан тамырлуу чиеленишинин микроциркулятордук нугунун жана баш мээнин микроциркуляциясынын ремоделдештирүүсүнүн абалы бааланды. Бийик тоолуу аймакта кан тамырлуу чиеленишинин микроциркулятордук нугунун баш мээнин микроциркулятордук нугунан айырмачылыктары баш мээнин микроциркулятордук нугунда бириккен типтеги кан тамырлардын калыптанышы менен вазотүйүлүүнүн курч фонунда кан тамырлардын чиеленишинин капиллярдык нугунун көлөмүнүн жогорулашынан жана артериоло-венулярдык анастомоздордун активдешүүсүнөн байкалат деп аныкталды. Бул Na^+ и K^+ тун көрсөткүчтөрүнүн бир эле убакта ар тараптуу жылышуулары менен кан тамырлуу чиеленишинин эпендимиалдык кабынын ремоделдештирүүсүнө алып келет. Бийик тоолуу аймакта церебралдык бузулууларды коррекциялоого биринчи жолу глибенкламид колдонулду. Препарат кан тамырлардын жана эпендимоциттердин ортосундагы конгруенттик байланыштарды калыбына келтирери, плазморрагиялардын активдүүлүгүн басаңдатары, кан тамырлуу чиеленишинин эпендимиалдык клеткаларынын шишиктүүлүгүн төмөндөтөрү, айбанаттардын жүрүм-турумдук активдүүлүгүнө жакшы таасирин тийгизери көрсөтүлгөн.

Колдонуу боюнча сунуштар. Диссертациялык иштин жыйынтыктары Кыргыз-Россия Славян университетинин педагогикалык процессинде колдонулууда.

Колдонуу тармагы. Физиология, саламаттыкты сактоо.

РЕЗЮМЕ

диссертации Шуваловой Марии Сергеевны на тему «Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при церебральной патологии в высокогорье» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 - физиология

Ключевые слова: сосудистое сплетение головного мозга, микроциркуляция, эксперимент, ишемия, черепно-мозговая травма, артериолы, венулы, капилляры, эпендимоциты, электролиты, поведенческая активность.

Объект исследования: беспородные крысы с созданными в эксперименте церебральными нарушениями: черепно-мозговой травмой и ишемией головного мозга.

Предмет исследования: сосудистые сплетения желудочков и микроциркуляторное русло головного мозга.

Цель работы: установить физиологические закономерности ремоделирования сосудистого сплетения и микроциркуляции головного мозга и действия глибенкламида при функциональной перегрузке этих структур (церебральных нарушениях) в условиях высокогорья.

Методы исследования: физиологические, функциональные, микроскопический, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Впервые проведено сравнительное исследование (низко- и высокогорье), оценено состояние ремоделирования микроциркуляторного русла сосудистых сплетений и микроциркуляции головного мозга. Установлено, что в высокогорье отличия микроциркуляторного русла сосудистого сплетения от микроциркуляторного русла головного мозга проявляются в активации артериоло-венулярных анастомозов и повышении емкости капиллярного русла сосудистых сплетений на фоне резкого вазоспазма с формированием сосудов замыкающего типа в микроциркуляторном русле головного мозга. Это ведет к ремоделированию эпендимиального покрова сосудистого сплетения с одновременными разнонаправленными сдвигами показателей Na^+ и K^+. Впервые для коррекции церебральных нарушений в высокогорье использован глибенкламид. Показано, что препарат восстанавливает конгруэнтные соотношения между кровеносными сосудами и эпендимоцитами, ингибирует плазморрагии и кровоизлияния, снижает отечность эпендимиальных клеток сосудистого сплетения, оказывает благотворное действие на поведенческую активность животных. Эти эффекты более выражены в условиях высокогорья.

Рекомендации по использованию. Результаты диссертационной работы используются в педагогическом процессе Кыргызско-Российского Славянского Университета при проведении практических занятий по курсу учебных предметов на кафедрах физиологии и гистологии.

Область применения. Физиология, здравоохранение.

SUMMARY

of the dissertation of Mariia Sergeevna Shuvalova on the topic "Vascular plexus and microcirculation of the brain in cerebral pathology in the highlands" for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 03.03.01 – Physiology

Keywords: vascular plexus of the brain, microcirculation, experiment, ischemia, traumatic brain injury, arterioles, venules, capillaries, ependymocytes, electrolytes, behavioral activity.

The object of the study: mongrel rats with cerebral disorders created in the experiment: traumatic brain injury and cerebral ischemia.

Subject of research: vascular plexuses of the ventricles and the microcirculatory bed of the brain.

The aim of the work is to establish the physiological patterns of remodeling of the vascular plexus and microcirculation of the brain and the action of glibenclamide in the functional overload of these structures (cerebral disorders) in high-altitude conditions.

Research methods: physiological, functional, microscopic, statistical.

The results obtained and their novelty. For the first time, a comparative study was conducted (low-and high-altitude), the state of remodeling of the microcirculatory bed of the vascular plexuses and microcirculation of the brain was evaluated. It was found that in the highlands, the differences between the microcirculatory bed of the vascular plexus and the microcirculatory bed of the brain are manifested in the activation of arteriol-venular anastomoses and an increase in the capacity of the capillary bed of the vascular plexuses against the background of a sharp vasospasm with the formation of closing vessels in the microcirculatory bed of the brain. This leads to remodeling of the ependymal cover of the vascular plexus with simultaneous multidirectional shifts in Na^+ and K^+indicators. For the first time, glibenclamide was used to correct cerebral disorders in the highlands. It has been shown that the drug restores congruent relations between blood vessels and ependymocytes, inhibits plasmorrhagia and hemorrhages, reduces swelling of ependymal cells of the vascular plexus, has a beneficial effect on the behavioral activity of animals. These effects are more pronounced in high-altitude conditions.

Recommendations for use. The results of the dissertation work are used in the pedagogical process of the Kyrgyz-Russian Slavic University when conducting practical classes on the course of academic subjects at the departments of physiology and histology.

Scope of application. Physiology, health care.

Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92.
Тираж 100 экз.