

УДК 616—089.51+612.821.8

П. А. АЗНАУРЬЯН, Э. А. БАРДАХЧЬЯН

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ИЗМЕНЕНИИ
СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЫ МОЗГА КРОЛИКОВ
ПРИ ОБЩЕЙ ГИПОТЕРМИИ

Проведен анализ ультраструктурных и электрофизиологических изменений коры головного мозга в динамике общей гипотермии. Установлено, что снижение температуры тела животных до 35°C приводит к ультраструктурной перестройке капилляров изучаемых отделов коры, указывающих на развитие гипоксии.

Прогрессирующее снижение температуры тела сопровождается нарастанием дистрофических и дегенеративных изменений нейронов головного мозга и синаптического аппарата. Ведущими в развитии ультраструктурных сдвигов являются расстройства микроциркуляторной гемодинамики.

Проблема гипотермии приобретает все большую актуальность в связи с ее практическим применением в клинической медицине и, особенно, в хирургии. В клинике используется влияние гипотермии на реактивность, способность повышать резистентность организма к гипоксии и т. д. [6—8 и др.].

Однако наряду с полезными качествами холодовой фактор обладает и повреждающим действием. Отрицательный биологический эффект низких температур на функционирование различных образований мозга изучался ранее [4, 5].

В настоящей работе проведен анализ ультраструктурных и электрофизиологических изменений коры головного мозга в динамике общей гипотермии.

Методика

Опыты выполнены на 32 взрослых кроликах породы шиншилла. Серебряные шариковые электроды вводили эпидурально в зрительную область коры в пределах черепной проекции фокуса максимальной активности. Отведение было монополярным, при этом индифферентный электрод фиксировали на носовых костях черепа. В качестве раздражений использовали вспышки света с частотой 0,5 гц от лампы фотостимулятора фирмы «Орион». Потенциалы регистрировали с экрана двухканального катодно-лучевого осциллографа. Отклонение луча вверх соответствовало негативности под активным электродом. Для

целей электронно-микроскопического анализа кусочки мозга из сенсомоторной области коры погружали в 2% раствор четырехоксида осмия. После обезвоживания материал заливали в эпон. Ультратонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, изучали в электронном микроскопе УЭМВ-100К.

Охлаждение вызывали обкладыванием тела животного льдом. Степень гипотермии регистрировали электротермометром в прямой кишке.

Результаты и обсуждение

Снижение температуры тела до 35°C сопровождалось резким уменьшением просвета большинства капилляров за счет пролиферации эндотелиальных клеток. Изменение конфигурации эндотелия и просвета приводило к локальным расстройствам микроциркуляции в коре больших полушарий и, в свою очередь, отражалось на ультраструктуре нервных клеток, весьма чувствительных к гипоксии. С другой стороны, в слагаемых гемато-энцефалического барьера наблюдаются признаки, указывающие на повышение его проницаемости. Так, в эндотелиальных клетках резко возрастает число пиноцитозных пузырьков (рис. 1а), а в сосудистых отростках астроцитов, прилежащих к базальной мембране капилляров, появляются такие же везикулы и более крупные вакуоли, участвующие в метаболических акциях (рис. 1б). Кроме того, на люминальной поверхности эндотелиоцитов становятся более многочисленными микроворсинки, что также указывает на повышение проницаемости. Наконец, подтверждением гипоксического состояния в центральной нервной системе являются признаки микроклазматоза.

Сопоставление субмикроскопических нарушений в клетках глии позволяет установить большую чувствительность астроцитов. Если при температуре тела 35°C олигодендроциты выглядят неизмененными, то в астроцитах гликоген полностью исчезает, а в некоторых клетках регистрируются лизосомы, содержащие гранулы этого полисахарида. Следовательно, в сложном механизме уменьшения гликогена в ткани мозга известная доля принадлежит, по-видимому, аутофагоцитозу.

Следствием очаговых расстройств кровообращения в коре больших полушарий являются ультраструктурные нарушения в нейронах. Значительно чаще встречаются пикноморфные нейроны со сморщенными ядрами и высокой осмиофилией цитоплазмы. Митохондрии в них выглядят резко набухшими, кристы редуцированы или плохо контурируются. Интересно, что аппарат Гольджи и лизосомы не изменяются. Однако в цитоплазме или дендритах иногда встречаются ламеллярные структуры, присутствие которых свидетельствует о дегенеративных процессах (рис. 1в).

В результате незначительной гипотермии площадь синаптических бутонов не изменяется, однако число и характер распределения синап-

тических везикул в аксоплазме нарушаются. В первую очередь, обращает внимание с постоянством регистрирующееся уменьшение количества синаптических пузырьков, особенно в области синаптической щели (рис. 1в). С другой стороны, довольно часто встречаются ден-



Рис. 1. Ультраструктура сенсомоторной зоны коры больших полушарий (температура тела 35°C). а—увеличение количества пиноцитозных пузырьков (пп) в эндотелии. Ув. 24500; б—появление везикул и вакуолей (указаны стрелками) в отростке астроцита. Ув. 13500; в—аксо-дендритический синапс. Уменьшение числа синаптических пузырьков (сп) в аксоне и появление крупных мульталамеллярных телец (млт) в дендрите. Ув. 13500; г—корковый первичный ответ (увеличение латентного периода).

дриты, контактирующие с 2—3 и более аксонными терминалями. Значительно реже встречаются синапсы, в которых синаптические пузырьки находятся в состоянии агглютинации, а митохондрии набухают. Наконец, можно наблюдать такие контакты, в которых видны многочисленные активные зоны.

При изучении первичного ответа установлено увеличение латентного периода вследствие уменьшения скорости проведения афферентного залпа (рис. 1г). Вместе с тем происходит увеличение суммарной амплитуды за счет положительной фазы, что связано с постсинаптическим возбуждением клеточных элементов 3—4 слоев коры [10, 14].

Таким образом, подводя итоги электронно-микроскопических наблюдений, необходимо подчеркнуть наличие инициальных сдвигов, регистрирующихся уже при минимальном снижении температуры тела. Будучи обратимыми, они, тем не менее, вероятно, могут служить ультраструктурной основой последующих изменений электрогенеза или выраженных альтераций мозга при глубокой гипотермии. Локальные расстройства микроциркуляции вызывают гипоксию, которая, в свою очередь, становится причиной субмикроскопических нарушений слагаемых центральной нервной системы.

Важнейшим моментом является также уменьшение количества синаптических везикул в окончаниях аксонов. Снижение холинергической медиации компенсируется за счет появления межнейронных контактов различной информативности: к ним относятся множественные синапсы между дендритом и аксонами, а также многочисленные активные зоны между пре- и постсинаптическими отделами нейронов.

Снижение температуры тела до 30°C не изменяет характера реакции эндотелиальных клеток капилляров, которая по своей направленности аналогична периоду умеренной гипотермии. Соответствующая перестройка их резко уменьшает просвет сосудов и, следовательно, редуцирует емкость сосудистого русла.

Изменение кровоснабжения мозга следует связать с новым уровнем функционального состояния нейронов и их метаболизма. Наиболее чувствительными органеллами являются митохондрии, которые претерпевают стереотипные трансформации. Вначале происходит резкое набухание, просветление матрикса, деструкция крист, потеря двухконтурности наружной мембраны и разрушение ее на отдельных участках. Некоторые митохондрии изменяют конфигурацию, другие — размеры. Нарушение энергетического обмена мозга и дефицит макроэргов стимулирует другой процесс — деление митохондрий (рис. 2а). Одновременно более многочисленными становятся лизосомы в нервных и глиальных клетках (рис. 2б), а также восстанавливаются запасы гликогена.

Состояние синаптического аппарата в целом не претерпевает существенных изменений по сравнению с предыдущим периодом. Несмотря на некоторое увеличение числа синаптических везикул (рис.

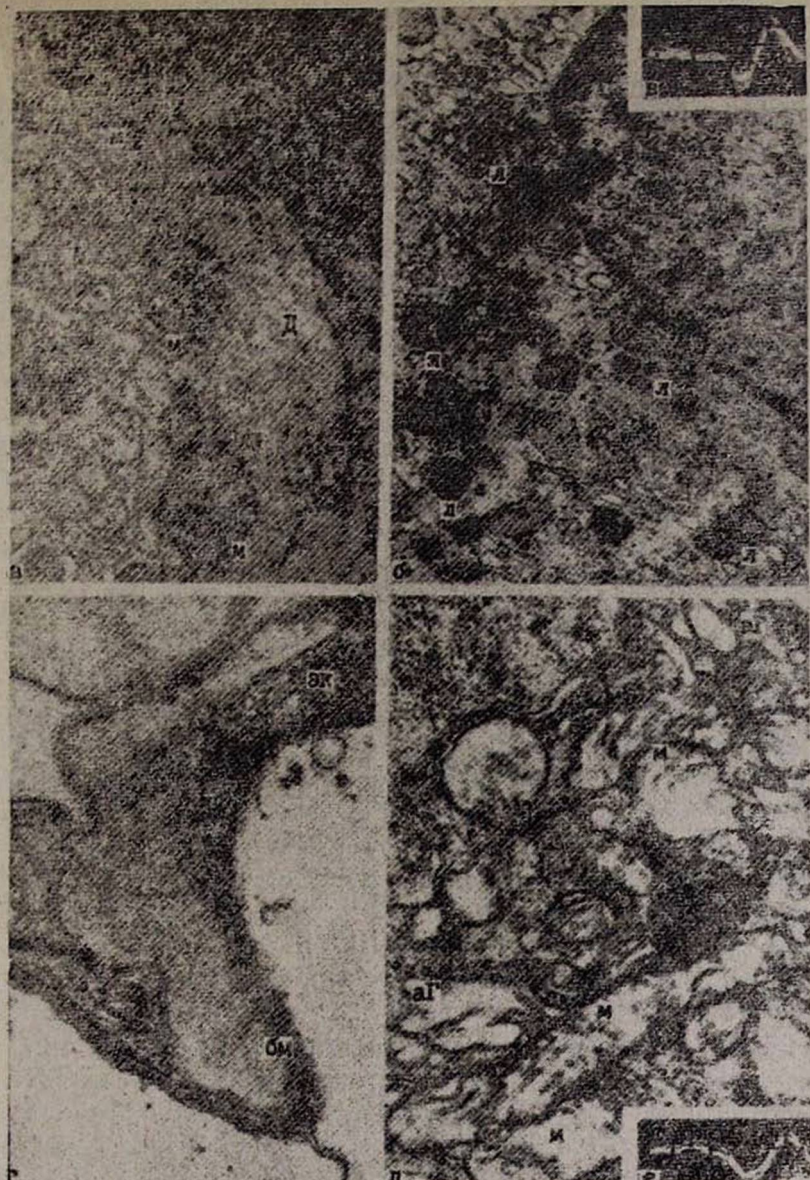


Рис. 2. Ультраструктура сенсомоторной зоны коры больших полушарий при гипотермии (а-в—температура тела 30°C, г-е—25°C) а—геление митохондрий (м) в дендрите (Д). Ув. 18000; б—увеличение количества лизосом (л) в астроците. Ув. 12000; в—корковый первичный ответ (увеличение латентного периода и уменьшение негативной фазы ответа); г—резкая деструкция эндотелиальной клетки (эк) и обнажение базальной мембраны (бм). Ув. 17500; д—связь цистерн аппарата Гольджи (аГ) с митохондриями (м) (стрелки). Ув. 21500; е—корковый первичный ответ (увеличение латентного периода, уменьшение суммарной амплитуды и исчезновение негативной фазы ответа).

2 а), выход медиатора бывает затруднен в связи с отсутствием синаптической щели.

Электрофизиологически выявляется увеличение латентного периода, однако суммарная амплитуда уменьшена (рис. 2 в). Следовательно, происходит диссоциация компонентов ответа: уменьшение негативной фазы при стабильной позитивной фазе ответа.

Таким образом, при снижении температуры тела до 30°C церебральная гемодинамика соответствует новому метаболическому режиму нервных клеток. Характерным признаком следует считать компенсаторную реакцию митохондрий, связанную с их делением. В условиях энергетического дисбаланса это, по-видимому, единственный путь предоставления клетке богатых энергией макроэргов [2]. Возросшее содержание лизосом объясняется пролонгированным гипоксическим состоянием мозга, возникающим в результате нарушения микроциркуляции. Подобное допущение правомочно, поскольку известно, что гипоксия у крыс, находящихся в камерах с низким содержанием кислорода (10% O₂ и 90% N₂), сопровождается такой же ультраструктурной перестройкой [17, 18].

Более глубокая гипотермия (25°C) вызывает значительные повреждения эндотелия. Пролиферация эндотелиальных клеток и почти полная обтурация просвета капилляров сменяются вазодилатацией и, что особенно важно, повышением проницаемости гемато-энцефалического барьера. Последнее обусловлено не усилением микропиноцитоза, а разрушением эндотелиальных клеток и базальной мембраны (рис. 2 г). Вместе с тем обращает внимание исчезновение гликогена из астроцитов. Поскольку альтерационный процесс начинается со стороны люминальной поверхности, т. е. ориентирован в направлении «кровь—ткань», есть основания полагать причастность к нему биологически активных веществ гуморального происхождения.

В этот период в нейронах существенно уменьшается содержание рибосом и ядерного хроматина, отчего клетки выглядят в целом менее осмиофильными (рис. 2 д). Представленные результаты согласуются с ранее полученными светооптическими данными о снижении РНК в нервных клетках коры больших полушарий собак [11]. Депрессию белкового и углеводного обмена в мозге, вероятно, необходимо связать с угнетением функции системы гипофиз—кора надпочечников [12].

Другим существенным моментом является связь цистерн пластинчатого комплекса Гольджи с митохондриями и контакт последних с лизосомами. Как видно на рис. 2 д, митохондрии в обоих случаях альтерируются (они набухают, целостность их наружных мембран нарушается за счет лизиса). Экстрализосомальное действие протеолитических ферментов приводится многими авторами при различных воздействиях [2, 3, 13], однако повреждающий эффект при контакте аппарата Гольджи и митохондрий с ними описан лишь при внутривенном введении гистамина [15]. Следовательно, можно предположить, что при глубоком охлаждении в структурах мозга увеличивается содержа-

ние этого амина и он оказывает триггирующее влияние на ферменты, упакованные в мембранах Гольджи. Как известно, цитохимически активность кислой фосфатазы показана не только в лизосомах, но и в комплексах Гольджи [16], слагаемые которых весьма активны в ферментативном отношении.

Таким образом, наиболее общими нарушениями при глубокой гипотермии являются дистрофические и дегенеративные изменения клеток головного мозга. Наиболее вероятной причиной уменьшения гликогена является ингибирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

В синапсах резко уменьшается число синаптических пузырьков, аксоплазма пресинаптического волокна по сравнению с предыдущими сроками становится электроннопрозрачной. Значительные участки ее остаются свободными, иногда содержат отдельные мелкие вакуоли и филаментозный материал. Указанные изменения ультраструктуры концевых окончаний представляют дегенерацию по светлomu типу и весьма характерны для стадии глубокой гипотермии. Подобной субмикроскопической перестройке соответствует нарастающее увеличение латентного периода, уменьшение суммарной амплитуды и исчезновение негативного компонента (рис. 2е).

Резюмируя общую картину ультраструктурных нарушений в коре больших полушарий при общей гипотермии, следует подчеркнуть постепенный характер их развития и различную чувствительность слагаемых центральной нервной системы. В сложной цепи причинно-следственных взаимоотношений ведущими являются расстройства микроциркуляторной гемодинамики.

Кафедра патологической физиологии и ЦНИЛ
Ростовского медицинского института

Поступила 10/I 1978 г.

Պ. Ա. ԱԶՆԱՎՈՐՅԱՆ, Է. Ա. ԲԱՐԻԱՆՅԱՆ

**ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՀԻՊՈԹԵՐՄԻԱՅԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ԺԱԳԱՐՆԵՐԻ
ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԶԳԱՅԱՇԱՐԺԱԿԱՆ ԿԵՂԵՎԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱՆԻՐԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԱՅԻՆ ՀԻՄՔԵՐԸ**

Անց են կացվել ընդհանուր հիպոթերմիայի պայմաններում գլխուղեղի անդրկառուցվածքային և էլեկտրաֆիզիոլոգիական փոփոխությունների վերլուծություն: Հայտնաբերվել է, որ կենդանիների մարմնի ջերմաստիճանի իջեցումը մինչև 35°C հանգեցնում է կեղևի ուսումնասիրվող հատվածների մազանոթների անդրկառուցվածքային վերակազմավորմանը, որը վկայում է թթվածնաքաղցի զարգացման մասին:

Մարմնի ջերմաստիճանի պրոգրեսիվ իջեցումը ուղեկցվում է սինապսային ապարատի և գլխուղեղի նեյրոնների սնուցախանգարման և կազմափոփոխության աճով: Անդրկառուցվածքային փոփոխությունների զարգացման մեջ գլխավորն են հանդիսանում միկրոշրջանառական հեմոդինամիկայի խախտումները:

ULTRASTRUCTURAL BASES OF CEREBRAL CORTEX
SENSOMOTOR CHANGES IN GENERAL HYPOTHERMIA

The authors made the analysis of ultrastructural and electrophysiologic changes in cerebral cortex in dynamics of general hypothermia. It was revealed, that lowering of body temperature up to 35°C brings about ultrastructural rearrangement of capillaries, pointing to the development of hypoxia.

Progressive lowering of body temperature is accompanied by decrease of dystrophic and degenerative changes of cerebral neurons and synaptic apparatus. Disturbances of microcirculatory hemodynamics appeared to be the leading ones in the development of ultrastructural changes.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бардахчян Э. А. Автореф. докт. дисс. Ростов-на-Дону, 1972.
2. Бардахчян Э. А., Бочков Н. И. Цитология и генетика, 1976, 10, 2, стр. 148.
3. Бардахчян Э. А., Брин В. Б. Кровосращение, 1977, 10, 3, стр. 39.
4. Булочник Е. Д., Свербилова Т. Л., Зяблов М. П., Курбатов М. Г., Козлов А. И., Азнаурьян П. А. Тезисы IX Всесоюзной конференции. Л., 1975, стр. 35.
5. Булочник Е. Д., Зяблов М. П., Курбатов М. Г., Козлов А. И., Азнаурьян П. А. Мат. VII Всесоюзной конференции по электрофизиологии центральной нервной системы. Каунас, 1976, стр. 60.
6. Бураковский В. И., Бухарин В. Л., Гольштейн Г. Г. и др. Грудная хирургия, 1963, 2, стр. 26.
7. Вишневский А. А., Дарбинян Т. Я., Портной В. Ф. и др. Экспер. хирургия и анестезиология, 1961, 3, стр. 3. Хирургия, 1964, стр. 31.
8. Вишневский А. А., Харнас Ф. Ш. Искусственное кровообращение и гипотермия в хирургии открытого сердца. М., 1968.
9. Гусельников В. И. Электрофизиология головного мозга. М., 1976.
10. Епифанцев А. В. Автореф. канд. дисс. М., 1975.
11. Еремина С. А. Автореф. докт. дисс. М., 1970.
12. Покровский А. А., Тутельян В. А. Лизосомы. М., 1954.
13. Ройтбак А. И. Автореф. докт. дисс. Тбилиси, 1954.
14. Сааков Б. А., Хоружая Т. А., Бардахчян Э. А. В кн.: Механизмы некоторых патологических процессов. Ростов-на-Дону, 1975, 6, стр. 217.
15. Holtzman E., Telchberg S., Abrahams S. J., Citkowitz E., Crain S. M., Kawal N., Peterson E. R. J. Histochem. Cytochem. 1973, 21, № 4, 349.
16. Yu M. C., Bakay L., Lee J. C. Acta neuropath. (Berl.), 1972a, 22, 222.
17. Yu M. C., Bakay L., Lee J. C. Acta neuropath. (Berl.), 1972b, 22, 235.