

С.И. Тертышный, В.Е. Гуленко

## Патоморфологические изменения в структурах гематоэнцефалического барьера при острых нарушениях мозгового кровообращения

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** патоморфология, гематоэнцефалический барьер, острые нарушения мозгового кровообращения.

Изучены патоморфологические изменения структур гемато-энцефалического барьера при острых нарушениях мозгового кровообращения. Показано, что с первых часов заболевания нарушается ауторегуляция сосудов с их дилатацией и формированием агрегатов из форменных элементов. В микрососудах отмечаются деструктивные изменения эндотелия, базальных мембран, перicyтов, астроцитарных отростков с формированием участков периваскулярного отека. Повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера способствует геморрагической трансформации и лимфо-макрофагальной инфильтрации периваскулярных зон.

### Патоморфологічні зміни в структурах гематоенцефалічного бар'єра при гострих порушеннях мозкового кровообігу

С.І. Тертишний, В.Є. Гуленко

Вивчено патоморфологічні зміни структур гемато-енцефалічного бар'єра при гострих порушеннях мозкового кровообігу. Показано, що з перших годин захворювання порушується ауторегуляція судин з їх дилатацією і формуванням агрегатів з форменних елементів. У микросудинах визначаються деструктивні зміни ендотелію, базальних мембран, перicyтів, астроцитарних відростків з формуванням ділянок периваскулярного набряку. Підвищення проникності гемато-енцефалічного бар'єра сприяє геморагічній трансформації і лімфо-макрофагальній інфільтрації периваскулярних зон.

**Ключові слова:** патоморфологія, гематоенцефалічний бар'єр, гострі порушення мозкового кровообігу.

*Патологія.* – 2012. – №1 (24). – С. 57–59

### Pathological changes in the structures of the blood-brain barrier in acute cerebral circulatory disorders

S.I. Tertyshny, V.E. Gulenko

Morphological changes of the blood-brain barrier were investigated in case of an acute brain disturbed circulation. Autocontrol of vessels with their dilatation and formation of aggregation from formal elements were shown from the onset of the disease. Destructive changes of the endothelium, basement membranes, pericytes, astrocytosal processes are marked in the microvessels with formation of the perivascular edema. Increase permeability of the blood-brain barrier promotes hemorrhagic transformation and lymphomicrophagical infiltration of the perivascular zones.

**Key words:** morphological changes, blood-brain barrier, acute brain disturbed circulation.

*Pathologia.* 2012; №1 (24): 57–59

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) играет важную роль в гомеостатической регуляции микросреды мозга, что необходимо для стабильной и скоординированной деятельности нейронов. ГЭБ участвует в избирательном транспорте питательных веществ и других необходимых компонентов из крови в паренхиму мозга [1]. При острой и хронической ишемии головного мозга нарушения ГЭБ играют ключевую роль в развитии неврологической дисфункции [2]. Несмотря на значительное количество научных исследований, посвященных морфофункциональному состоянию ГЭБ при различной патологии [3–6], многие вопросы, касающиеся структурных изменений ГЭБ при острых нарушениях мозгового кровообращения, в настоящее время изучены недостаточно.

#### Цель работы

Изучить патоморфологические изменения в структурах гематоэнцефалического барьера и связанные с ними изменения в окружающей мозговой паренхиме при острых нарушениях мозгового кровообращения.

#### Материалы и методы исследования

В работе использовали аутопсийный материал умер-

ших больных с внутримозговыми гематомами (n=15) и ишемическими инфарктами мозга (n=8). Для патогистологического исследования брали участки мозга, прилегающие к очагам кровоизлияний и инфарктам, а также участки мозга на отдалении от первичного очага. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Для электронной микроскопии использовали экспериментальный материал (15 белых крыс). В эксперименте моделировали острую ишемию головного мозга (n=7) путем двусторонней перевязки сонных артерий, а также внутримозговое кровоизлияние (n=8) путем введения в полушарие мозга аутокрови, заранее взятой из сонной артерии под ингаляционным эфирным наркозом. Для электронной микроскопии кусочки ткани мозга обрабатывали по общепринятой методике [7].

#### Результаты и их обсуждение

В остром периоде мозговых инсультов еще до развития видимых повреждений нейронов регистрировали значительные микроциркуляторные расстройства. Частое развитие дислокационных процессов при внутримозговых кровоизлияниях и инфарктах мозга приводило к

нарушению микроциркуляции в участках, отдаленных от первичного очага. Учитывая, что микрососуды являются основным компонентом ГЭБ, можно сделать предположение о глобальном нарушении морфофункционального состояния ГЭБ (на уровне всего головного мозга) при развитии острых нарушений мозгового кровообращения. При этом с первых часов происходило нарушение ауторегуляции сосудов, что морфологически проявлялось дилатацией микрососудов с увеличением их просвета более чем на 20% от исходного уровня. В микрососудах повсеместно отмечали изменения в виде агрегатов форменных элементов и сладжей. В мелких артериолах диаметром 20–25 мкм у умерших в течение 1–1,5 суток от начала заболевания выявляли эритроцитарные агрегаты, состоящие из неповрежденных эритроцитов, тесно прилегающих друг к другу с четкими клеточными контурами. Наряду с эритроцитами просвет микрососудов заполнялся плазмой крови, толщина таких сосудов была неравномерной по периметру. В участках утолщения располагались набухшие эндотелиальные клетки, иногда без четких контуров. Утолщенные стенки сосудов были гомогенными и бледно окрашенными, что свидетельствовало о процессах плазматического пропитывания. Указанные изменения отмечали повсеместно, во всех отделах головного мозга, однако в разных его участках эти изменения обусловлены разными патогенетическими механизмами.

При электронной микроскопии в микрососудах отмечали изменения от минимально выраженных, на отдалении от первичных очагов, до значительных, с разрушением базальной мембраны и некротическими изменениями эндотелиальных клеток в зонах, прилежащих к участкам ишемического некроза или гематомы. Микрососуды, находящиеся на отдалении от первичного очага, были свободно проходимы, в их просвете лежали неизмененные эритроциты, ядра эндотелиальных клеток были незначительно изменены с глыбчатыми скоплениями хроматина у ядерной мембраны. В центральной части ядер эндотелиальных клеток отмечено диффузное расположение незначительного количества хроматина в виде зерен и мелких глыбок. Цитоплазматический сектор клеток был умеренно увеличен с появлением скоплений мелких лизосом и вакуолей. Базальная мембрана по периметру сосуда в некоторых участках была незначительно утолщенной, гомогенной с размытыми контурами. Утолщение базальной мембраны чаще регистрировали в проекции расположения эндотелиальных клеток. В некоторых участках наблюдали очаговое или диффузное уплотнение базальной мембраны в виде увеличения ее электронной плотности. Периваскулярное пространство представлено умеренно расширенными астроцитарными отростками с низкой электронной плотностью. Значительные зоны периваскулярного отека находились со стороны наиболее измененных участков базальной мембраны, что косвенно свидетельствовало о значительной проницаемости ГЭБ именно в этих участках.

В зонах со значительными микроциркуляторными расстройствами ультраструктурные изменения стенки сосудов и периваскулярного пространства были также

более выраженными. Цитоплазма эндотелиальных клеток частично вакуолизирована и включала разрушенные органеллы в виде электронноплотного детрита, ядра клеток незначительно уменьшены в размерах, с начинающимся лизисом хроматинового материала. Со стороны базальных мембран отмечен широкий диапазон изменений, от минимально выраженных до значительных с вакуолизацией, утолщением, извилистым контуром по периметру. Значительное утолщение базальных мембран сопровождалось вакуолизацией с последующим снижением электронной плотности, что в дальнейшем заканчивалось лизисом. Таким образом, ультраструктурные изменения базальной мембраны микрососудов более выражены в непосредственной близости от первичных полушарных очагов (инфаркты или гематомы). Данные специализированной литературы [8] свидетельствуют о том, что гель базальной мембраны, который образован гликозаминогликанами, создает молекулярный и электростатический фильтр, обеспечивающий селективную проницаемость мембраны для отрицательно заряженных молекул, а ее протеоглики обладают осмотической активностью, которая также регулирует проницаемость. Выявленные изменения косвенно могут свидетельствовать о различной степени нарушения проницаемости ГЭБ, в частности, базальной мембраны сосудов как составной части ГЭБ. Вариации площади базальной мембраны, как считают авторы [9], могут отражать изменение степени полимеризации глюкозаминогликанов и влиять на уровень проницаемости ГЭБ.

Выраженные изменения также наблюдали в астроцитах и перипитах, которые, наряду с эндотелиальными клетками, являются важными структурно-функциональными единицами ГЭБ. Наряду с отеками изменениями астроцитарных отростков, которые окружали сосуды, в перикарионе астроцитов обнаруживали очагово-деструктивные запустения. Мембраны гранулярной эндоплазматической сети подвергались локальной коагуляции, отмечено уменьшение фиксированных рибосом, цистерны эндоплазматической сети трансформировались в вакуоли разных размеров. Степень выраженности описанных изменений варьировала от минимальной в одних клетках до значительной в других астроцитах. Во многих клетках такого рода изменения наблюдались лишь в части цитоплазмы, в некоторых астроцитах формировались значительные деструктивные изменения цитоплазмы и ядра. В 1 сутки после экспериментальной гематомы, как правило, существенных деструктивных изменений в ядрах астроцитов не обнаруживали. Ядра астроцитов были с низкой электронной плотностью, с диффузным распределением хроматина. В более поздние сроки (3 суток) вблизи к полушарному очагу наблюдали разрушение некоторых астроцитов: ядро при этом подвергалось пикнозу, цитоплазматические органеллы лизировались, разрушалась цитолемма клетки. Около клеток постоянно выявлялись зоны перипителлярного отека, которые имели тенденцию к увеличению. При этом ядра глиальных клеток увеличивались, становились светлыми, хроматин конденсировался в ядрах в виде крупных равномерных глыбок.

В перипитах в ранние сроки экспериментального воздействия и у погибших животных отмечен внутриклеточный отек, повреждение органелл, формирование в цитоплазме вакуолей и миелоноподобных структур. Через 3–6 суток в цитоплазме сохранных перипитов появлялись скопления лизосом, которые, сливаясь, формировали значительные по размеру фагосомы. На участие перипитов в процессах фагоцитоза также указывают исследования последних лет [10]. В окружающем нейроне сохранялись явления отека, отмечена вакуолизация миелинизированных аксонов с частичным разрушением осевых цилиндров.

Признаки повышенной проницаемости сосудов, что свидетельствует о раннем функциональном нарушении ГЭБ, наблюдали на светооптических препаратах. Вблизи к полушарному очагу (инфаркту или гематоме) отмечено значительное отечное разрыхление мозговой паренхимы. В микрососудах этих участков обнаружены процессы плазматического пропитывания стенки, отмечено значительное увеличение эндотелиальных клеток, которые выбухали в просвет сосуда. В микрососудах диаметром 10–15 мкм значительное увеличение объемов эндотелиальных клеток приводило к перекрытию их просветов до 75–90%. В сосудах большего диаметра отмечено сегментарное набухание эндотелиальных клеток, которое не приводило к существенному нарушению проходимости. В окружности таких сосудов нередко выявляли более или менее обширные зоны паравазального геморрагического пропитывания. Это свидетельствует о значительном повышении проницаемости ГЭБ. По данным авторов [11], такое повышение проницаемости ГЭБ является предшественником геморрагической трансформации у больных с инсультами, что часто регистрировали в наших наблюдениях. Геморрагические периваскулярные очаги выявляли в коре больших полушарий вблизи первичных очагов, а также в стволовых отделах мозга; они обусловлены дислокационными процессами. В непосредственной близости от полушарных очагов повышенная проницаемость сосудов приводила к формированию периваскулярной инфильтрации из макрофагов и лимфоцитов. Такие инфильтраты отмечены в окружности как мелких артериол, заполняя полости периваскулярного отека, так и вокруг крупных артериол.

#### Выводы

Развитие острых нарушений мозгового кровообращения (инфаркта или гематомы) с первых часов сопровождается нарушением ауторегуляции сосудов с их дилатацией и формированием агрегатов из форменных элементов. Ультраструктурные изменения микро-

сосудов вблизи первичных очагов характеризовались выраженными деструктивными изменениями эндотелиальных клеток, базальных мембран, перипитов, астроцитарных отростков с формированием участков периваскулярного отека. Повышение проницаемости ГЭБ способствует геморрагической трансформации и лимфо-макрофагальной инфильтрации периваскулярных зон и может способствовать вторичным изменениям во всех структурах головного мозга.

Перспективы дальнейших исследований в изучении ГЭБ позволят оценить возможности компенсаторных и репаративных изменений структур ГЭБ при цереброваскулярной патологии, что необходимо для разработки патогенетически обоснованных лечебных мероприятий.

#### Список литературы

1. Willis C.L. Glia-induced reversible disruption of blood-brain barrier integrity and neuropathological response of the neurovascular unit / C.L. Willis // *Toxicol Pathol.* – 2011. – Vol. 39, №1. – P. 172–185.
2. Yang Y. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease / Y. Yang, G.A. Rosenberg // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42, №11. – P. 3323–3328.
3. Bell R.D. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease / R.D. Bell, B.V. Zlokovic // *Acta Neuropathol.* – 2009. – Vol. 118, №1. – P. 103–113.
4. In vivo optical imaging of ischemic blood-brain barrier disruption / A. Abulrob, E. Brunette, J. Slinn [et al] // *Methods Mol Biol.* – 2011. – Vol. 76, №3. – P. 423–439.
5. Identification of variations in blood-brain barrier opening after cerebral ischemia by dual contrast-enhanced magnetic resonance imaging and T1sat measurements / T.N. Nagaraja, K. Karki, J.R. Ewing [et al] // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, №2. – P. 427–432.
6. Kamouchi M. Brain pericytes: emerging concepts and functional roles in brain homeostasis / M. Kamouchi, T. Ago, T. Kitazono // *Cell Mol Neurobiol.* – 2011. – Vol. 31, №2. – P. 175–193.
7. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова – М: Медицина, 1996. – 544 с.
8. Марченко В.С. К концепции экзистоэнцефалической системы охлажденного мозга. Часть 6. Фрактальная геометрия функциональной архитектоники ультраструктурных элементов синаптического аппарата центральной терморегуляции при гипотермии и гибернации / В.С. Марченко, В.И. Грищенко, В.Г. Бабийчук и др. // *Проблемы криобиологии.* – 2003. – №3. – С. 6–19.
9. Бабийчук В.Г. Структурно-функциональное состояние гематоэнцефалического барьера при ритмическом действии положительных (12°C) и экстремально низких (-120°C) температур / В.Г. Бабийчук, В.С. Марченко, Л.Н. Марченко // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* – 2008. – Т. 4, №3. – С. 68–74.
10. Dalkara T. Brain microvascular pericytes in health and disease / T. Dalkara, Y. Gurses-Ozdemir, M. Yemisci // *Acta Neuropathol.* – 2011. – Vol. 122, №1. – P. 1–9.
11. Kassner A. Measuring permeability in acute ischemic stroke / A. Kassner, D.M. Mandell, D.J. Mikulis // *Neuroimaging Clin N Am.* – 2011. – Vol. 21, №2. – P. 315–325.

#### Сведения об авторах:

Тертышный С.И., д. мед. н., профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.  
Гуленко В.Е., магистр каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

#### Адрес для переписки:

Тертышный Сергей Игоревич. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Тел.: (0612) 99 52 04. E-mail: tertishniy@i.ua