

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина
МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ГОРНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

М.С. Шувалова

**СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ
И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ
ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ
В ВЫСОКОГОРЬЕ**

Бишкек 2021

STATE EDUCATIONAL INSTITUTION
OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION
KYRGYZ-RUSSIAN SLAVIK UNIVERSITY
named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin

FACULTY OF MEDICINE

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE KYRGYZ REPUBLIC
INSTITUTE OF MOUNTAIN PHYSIOLOGY AND MEDICINE

M. S. Shuvalova

**CHOROID PLEXUS
AND MICROCIRCULATION
OF THE BRAIN
FOR CEREBRAL DISORDERS
IN THE HIGHLANDS**

Bishkek 2021

УДК 612.824.3(23.03)
ББК 28.903
Ш 95

Рецензенты:

М.М. Мамытов, Герой Кыргызской Республики, академик НАН КР,
Сотрудники кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф.

М.Я. Субботина ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России:

С.В. Залавина, д-р мед. наук, заведующий кафедрой, профессор,

Т.В. Сажина, д-р мед. наук, профессор,

Н.Н. Дубинина, канд. биол. наук, доцент,

И.М. Саматова, канд. мед. наук, доцент,

Н.В. Саломеина, канд. мед. наук доцент,

А.В. Тимушкин, д-р пед. наук, профессор кафедры физической культуры
и спорта Балашовского института (филиала) ФГБОУ ВО

«Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

Рекомендовано к изданию НТС КРСУ им. Б.Н. Ельцина

Шувалова М.С.

Ш 95 СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО
МОЗГА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ В ВЫСОКОГОРЬЕ. –
Бишкек: Изд-во КРСУ, 2021. – 226 с. DOI: 10.36979/978-9967-19-824-1-
2021

ISBN 978-9967-19-824-1

В монографии обобщены результаты исследования благотворного влияния ингибитора SUR1-Kir6.2 и SUR1-TRPM4 каналов – глибенкламида на изменения нейродинамики сосудистых сплетений желудочков головного мозга, макро- и микроциркуляторных подсистем церебрального кровообращения, электролитного гомеостаза головного мозга при его субтотальной ишемии и черепно-мозговой травме в высокогорье. Обсуждены механизмы развития и пути профилактики цитотоксического, ионного, вазогенного отеков и геморрагической конверсии головного мозга в условиях низкогорья и высокогорья.

Книга адресована специалистам в области горной физиологии, медицины и биологии.

УДК 612.824.3(23.03)

ББК 28.903

© ГОУВПО КРСУ, 2021

© Шувалова М.С., 2021

ISBN 978-9967-19-824-1

*С благодарностью моему Учителю,
Юсуфу Хаджи-Махмудовичу Шидакову
посвящаю*

*With gratitude to my Teacher,
I dedicate it Yusuf Shidakov*

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и определений	10
Введение	11
Глава 1. Характеристика объекта, материала и выбранных методов проведенного исследования	14
1.1. Общие данные	14
1.2. Объект исследования	15
1.3. Моделирование ишемии головного мозга	17
1.4. Моделирование черепно-мозговой травмы	18
1.5. Методы исследования.....	19
1.5.1. Методы изучения микроциркуляции	19
1.5.2. Метод «открытого поля»	21
1.5.3. Метод изучения мышечной силы (физической работоспособности) по В.В. Сперанскому	24
1.5.4. Методика определения электролитов в ткани головного мозга	24
1.5.5. Статистический анализ полученных данных.....	25
Глава 2. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга в условиях обычной среды обитания и при действии факторов высокогорья	26
Глава 3. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при церебральных нарушениях в низко- и высокогорье	39
Глава 4. Подходы к профилактике осложнений черепно-мозговой травмы и ишемии головного мозга.....	45
Глава 5. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга крыс в условиях высокогорья.....	49

Глава 6. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при субтотальной ишемии в низкогорье.....	53
Глава 7. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при субтотальной ишемии в условиях высокогорья.....	62
Глава 8. Влияние глибенкламида на состояние сосудистого сплетения и микроциркуляцию головного мозга при его СИГМ в условиях низкогорья	78
Глава 9. Влияние глибенкламида на сосудистое сплетение и микроциркуляцию головного мозга при его ишемии в высокогорье	86
Глава 10. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при черепно-мозговой травме в низкогорье.....	94
Глава 11. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при черепно-мозговой травме в высокогорье	103
Глава 12. Влияние глибенкламида на сосудистое сплетение и микроциркуляцию головного мозга при черепно-мозговой травме в низкогорье	116
Глава 13. Влияние глибенкламида на сосудистое сплетение и микроциркуляцию головного мозга при черепно-мозговой травме в высокогорье.....	125
Итоги	132
Заключение	134
Приложение	137
Литература	154
Обсуждение результатов исследования	179
Reviewers.....	187

Content.....	188
Introduction.....	190
Conclusions.....	193
Summary.....	195
Literature (transliteration).....	197

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДТП	– дорожно-транспортное происшествие
ИГМ	– ишемия головного мозга
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ССГМ	– сосудистое сплетение головного мозга
МЦР	– микроциркуляторное русло
ГЛБ	– гематоликворный барьер
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
AQP-4	– аквапорин-4
NO	– оксид азота
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
СМЖ	– спинномозговая жидкость
TRPM4	– транзиторийный рецепторный потенциал меласта- нина-4
SUR1	– рецептор сульфонилмочевины-1
АВА	– артериоло-венулярные анастомозы
ЦНС	– центральная нервная система
ЯЦО	– ядерно-цитоплазматическое отношение
СИГМ	– субтотальная ишемия головного мозга
БОУСА	– билатеральная окклюзия общей сонной артерии
pO_2	– парциальное давление кислорода
ЦСЖ	– цереброспинальная жидкость
НКСС1	– катион-хлоридный котранспортер человека
K_{ATP}	– АТФ-чувствительные калиевые каналы
БАВ	– биологически активные вещества

ВВЕДЕНИЕ

Ишемия головного мозга (ИГМ), как следствие мозгового инсульта, и черепно-мозговая травма (ЧМТ) в совокупности уносят в современном мире более чем 12 млн жизней ежегодно [31, 43, 73, 81, 130, 145]. В Российской Федерации травматизм занимает второе место среди причин смертности трудоспособного населения, в структуре которых черепно-мозговая травма находится на лидирующем месте. В мире повреждения черепа и головного мозга составляют 30 % от числа всех травм, и ежегодно их число возрастает, по данным ВОЗ, не менее чем на 2 % [102]. Травматическая эпидемия набирает обороты и в Кыргызстане. Так, за последние 10 лет в стране только в результате ДТП погибло 11553 человека. Выходит, от черепно-мозговой травмы только в результате ДТП в Кыргызстане за это время погиб 3851 человек [59, 60].

Большое количество ДТП в Кыргызстане связано с особенностью передвижения по горным дорогам, для которых характерно наличие серпантинных, подъемов и уклонов, внезапных крутых поворотов с крайне ограниченной видимостью. Часто единственная полоса дороги проходит между отвесной стеной скалы и крутым обрывом. Осложняют передвижение сложные погодные условия, характеризующиеся резким изменением атмосферной температуры, как следствие этого – густые туманы, обледенелые дорожные покрытия, снежные заносы. Кроме перечисленного, на больших высотах снижается атмосферное давление, уменьшается плотность воздуха. В целом, в структуре причин смертности в Кыргызстане травматизм занимает второе место.

Не меньшую актуальность в Кыргызстане составляют и инсульты головного мозга, где смертность от этой патологии в несколько раз выше, чем в европейских странах [61]. При этом по уровню смертности от сосудистых заболеваний головного мозга Россия находится на первом, а Кыргызстан на втором месте [152].

В связи с изложенным, актуальным вопросом в науке является поиск новых средств защиты от осложнений ИГМ и ЧМТ, который в условиях высокогорья остается нерассмотренным.

Механизмы нарушения, клиника, результаты лечения и профилактика осложнений ИГМ и ЧМТ зависят не только от степени и характера повреждения церебральных сосудов и вещества мозга, но и от состояния спинномозговой жидкости, вырабатываемой сосудистыми сплетениями головного мозга (ССГМ). Кровеносная сеть ССГМ имеет все звенья микрогемодиализаторного русла (МЦР), в ней, как в зеркале, отражается состояние кровоснабжения головного мозга.

МЦР ССГМ в отличие от такового в других органах имеет ряд характерных черт. Прежде всего, это однонаправленность работы, что обеспечивается не только плотным контактом эндотелиальных клеток, но и скреплением этих контактов белком бета-катенином [26, 44]. Однако физиология этих структур в условиях высокогорья не изучена и, не имея представления о физиологии, невозможно построить гипотезу адаптации сосудистого сплетения и микроциркуляции головного мозга к высокогорью, тем более при церебральных нарушениях.

В частности, нельзя оценить реальность адаптивных реакций рецепторных структур нейроцитов, нейроглии, сосудистой сети и сосудистых сплетений желудочков головного мозга в условиях высокогорной гипоксической гипоксии. Без такой оценки невозможно интерпретировать закономерности физиологической адаптации сосудистого сплетения, макро- и микроциркуляторных подсистем церебрального кровообращения головного мозга. Одним из простых способов экспрессии SUR1-TRPM4 каналов является определение содержания Na^+ в тканях головного мозга, что при церебральных нарушениях в высокогорье не изучено.

Особой актуальностью отличается изучение поведенческих реакций человека и животных на больших горных высотах, так как под действием гипоксической гипоксии они существенно изменяются. Между тем, в литературе отсутствуют сведения о состоянии поведенческих реакций и двигательной активности при

различных дополнительных вмешательствах в условиях высокогорья.

Не вызывает сомнений необходимость решения изложенных актуальных проблем для последующего выяснения особенностей функционирования центральной нервной системы и ее регуляторных механизмов в условиях высокогорной гипоксической гипоксии.

Таким образом, актуальность наших исследований определяется решением (в определенной мере) отмеченных острых проблем высокогорной физиологии сосудистого сплетения и микроциркуляции головного мозга, особенно для Кыргызстана, где горы занимают 93 % его территории.

Глава 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТА, МАТЕРИАЛА И ВЫБРАННЫХ МЕТОДОВ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1. Общие данные

Работа в низкогорье выполнена на базе Лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов (зав. Лабораторией академик Ю.Х.-М. Шидаков) Кыргызско-Российского Славянского университета (КРСУ), Кыргызстан, Бишкек:

- 1) высота – 760 м над ур. моря;
- 2) атмосферное давление ($P_{\text{атм}}$) – 755 мм рт. ст.;
- 3) парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе (PiO_2) – 150 мм рт. ст.;
- 4) парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе (PaO_2) – 100 мм рт. ст.;
- 5) отношение PaO_2/PiO_2 – 0,6666;
- 6) насыщение гемоглобина кислородом 95 %

и высокогорной базе Института горной физиологии НАН КР (перевал Туя-Ашуу:

- 1) высота – 3200 м над ур. моря;
- 2) атмосферное давление – 528 мм рт. ст.;
- 3) PiO_2 – 109 мм рт. ст.;
- 4) PaO_2 – 67 мм рт. ст.;
- 5) PaO_2/PiO_2 – 0,615 мм рт. ст.;
- 6) SaO_2 – 86 %).

Исследование проведено в разрезе проекта 2.3.3. «Горная травматология: лечение, профилактика осложнений» по Программе развития КРСУ, утвержденной Министерством науки и образования Российской Федерации.

1.2. Объект исследования

Объектом исследования послужили 106 белых, беспородных (нелинейных) крыс-самцов массой 210–290 г.

Животные содержались в условиях вивария Кыргызско-Российского Славянского университета на стандартном рационе питания. Условия пребывания соответствовали санитарным правилам от 06.04.73 №1045-73 Министерства здравоохранения. Уход за животными, кормление их производились персоналом вивария согласно основным нормам кормления животных в соответствии с Приказом от 10.03.66 № 163 Министерства здравоохранения СССР.

Экспериментальные вмешательства и выведение животных из эксперимента осуществлялись согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ МЗ РФ от 19 июня 2003 № 267).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при НПО «Профилактическая медицина» МЗ КР.

Животные были поделены на 2 серии (низкогорную и высокогорную), включающих по 5 групп опытов (таблица 1).

Субтотальная ишемия головного мозга и черепно-мозговая травма моделировались в низкогорье весной (март-апрель), в одно и то же время (11:00–14:00). Моделирование черепно-мозговой травмы проводилось одновременно (в те же дни), что и моделирование ИГМ. Через 1 час и повторно через 24 часа после воспроизведения экспериментальной модели животным вводили микронизированный глибенкламид в дозе 0,1 мг/кг *per os* [20].

Следует заметить, что в подавляющем большинстве исследований последних пятнадцати лет, основанных на использовании глибенкламида, применяли его микронизированную форму [41, 126, 158, 226]. Микронизированный глибенкламид – высокотехнологичная измельченная особым образом форма глибенкламида, обеспечивающая оптимальный фармакокинетический и фармакодинамический профиль, которая существенно приближает время наступления эффекта.

Таблица 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	Ia – группа – интактные животные
II группа – животные с субтотальной ишемией головного мозга	IIa группа – животные с субтотальной ишемией головного мозга
III группа – животные с субтотальной ишемией головного мозга на фоне коррекции глибенкламидом	IIIa группа – животные с субтотальной ишемией головного мозга на фоне коррекции глибенкламидом
IV группа – животные с черепно-мозговой травмой	IVa группа – животные с черепно-мозговой травмой
V группа – животные с черепно-мозговой травмой на фоне коррекции глибенкламидом	Va группа – животные с черепно-мозговой травмой на фоне коррекции глибенкламидом

На 1-е и 3-и сутки оценивались двигательная и поведенческая активность по методике «Открытое поле», мышечная сила (по методике С.В. Сперанского).

Подобным образом осуществлялись все манипуляции с животными в условиях высокогорья. Крыс вывозили ранним утром на высокогорную базу на перевале Туя-Ашуу (3200 м над ур. моря). Сразу же после приезда на базу животных оперировали, воспроизводили ЧМТ, имитируя церебральные нарушения, возникшие при передвижении в дороге. Эксперимент проводился летом с 11:00 до 15:00. После произведенных манипуляций животных спускали в условия низкогорья (г. Бишкек), где продолжили введение препарата и наблюдение за физиологическими параметрами исследуемых объектов.

На 3-и сутки животные выводились из эксперимента путем передозировки хлороформа. После чего проводилось взятие ткани мозга для изучения электролитного состава, а также изымался мозг для приготовления микропрепаратов.

Материалом для исследования послужило сосудистое сплетение головного мозга. Оценивались параметры микроциркуляции головного мозга интактного организма, а также на фоне возникших церебральных нарушений в условиях низко- и высокогорья.

В качестве экспериментальных моделей церебральных нарушений были выбраны ишемия головного мозга и модель черепно-мозговой травмы.

1.3. Моделирование ишемии головного мозга

В качестве модели экспериментальной ишемии головного мозга был выбран метод субтотальной ишемии по В.Д. Розвадовскому (1985), согласно которому были перевязаны обе общие сонные артерии. Это одна из общепринятых моделей воспроизведения острой церебральной ишемии (Е.И. Бонь с соавт., 2018; С.А. Лукина с соавт., 2014; П.Ю. Поварнина с соавт., 2012; И.Г. Короткевич, 2008; И.Е. Кононец, 1999), при которой кровоснабжение мозга значительно изменится, но не прекратится за счет включения окольных анастомозов вилизиева круга.

По данным К.А. Hossmann (1988), эта модель приводит к развитию острой церебральной ишемии и является пусковым механизмом для патохимических реакций, в конечном счете приводя к повреждению нейронов и глии [142].

Ход оперативного вмешательства. В области трахеи пересекалась кожа, тупым путем раздвигались мышцы, далее определялись общие сонные артерии по их характерной пульсации, проводилось отделение нервных стволов и отсепарированные общие сонные артерии перевязывались с обеих сторон наглухо стерильной шелковой лигатурой. После этого рана послойно ушивалась.

Оперативное вмешательство осуществлялось под общим обезболиванием путем внутримышечного введения препарата Калипсол в дозе 0,6 мл. После такого способа введения через 15–20 минут у животного наступал глубокий сон, который продолжался в течение 30–40 минут.

Оперированное животное помещалось в клетку. Через 1 час после операции вводили микронизированный глибенкламид *per os*. Повторное введение препарата повторяли в той же дозе через 24 часа.

1.4. Моделирование черепно-мозговой травмы



Рисунок 1.1 – Аппарат для моделирования ЧМТ в эксперименте (фото автора)

Для воспроизведения черепно-мозговой травмы использовалась ударная модель ЧМТ *weight drop method* по Y. Tang (1997). Инженером на базе Лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов был сконструирован специальный аппарат (рисунок 1.1), который представляет собой горизонтальную станину с закрепленным на ней столиком для фиксации животного. Вертикально у данного аппарата присутствует металлическая труба высотой 1 м, внутри которой свободно перемещается груз массой 68 г. В стенках трубы на равном расстоянии (10 см) друг от друга расположены отверстия, используя которые груз можно фиксировать на разных уровнях трубы, тем самым регулируя силу удара.

В нижнем конце трубы имеется подвижный стержень, нижний конец которого накладывают на голову животного. При воспроизведении ЧМТ груз, находящийся в трубе, приводили в действие, убирая механический регулятор высоты. Груз, падая, наносил удар по стержню, через который энергия удара передавалась на голову животного.

Ударные модели ЧМТ успешно применяются в том числе в экспериментах на крысах (В.И. Цымбалюк с соавт., 2008; В.В. Белошицкий, 2008; С.Е. Creeley et al., 2004; М. Maegele et al., 2005) [91,120, 167].

Данная модель ЧМТ обеспечивает создание очагового повреждения, в том числе, ушиба мозга, сопровождающегося формированием эпидуральных и/или субдуральных гематом, приводя к значимым модуляциям микроциркуляторного русла головного мозга, что непременно отражается на локомоторной и психоэмоциональной активности, координации движений и когнитивных функциях [13].

1.5. Методы исследования

1.5.1. Методы изучения микроциркуляции

Для детального изучения системы микроциркуляции был выбран микроскопический метод [75, 78], который в сочетании с инъекцией сосудов позволяет изучить ангиоархитектонику сосудистого русла, геометрию его сосудов, выявить количество сосудов, их диаметры, углы отхождения малых от более крупных, что в совокупности дает основания судить о состоянии гемореологии [53].

Части животных проводили инъекцию сосудистого русла раствором черной туши на 10%-м формалине (1:4) [79]. Перфузию кровеносных сосудов проводили посмертно, вводя взвесь туши через брюшную аорту. Мозг, взятый для гистологического исследования, дополнительно фиксировался в 10%-м растворе нейтрального формалина, обезжовивался в спиртах возрастающей крепости и заливался в парафин. Из парафиновых блоков готовились срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивались гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Готовые просветленные и гистологические препараты изучались под микроскопом Olympus Vx40 (Япония). Одновременно проводили серийное микрофотографирование с помощью цифрового

фотоаппарата, подключенного к компьютеру, а также протоколировали результаты.

Просветление инъецированных препаратов проводилось с целью получения картины сосудистой системы головного мозга. На препаратах обычно отчетливо выступают ветвления сосудов, густота сосудистой сети. Все эти особенности сосудистой системы видны на фоне сохранившихся мягких тканей. Для получения просветленных препаратов сосуды предварительно наливали черной тушью. Инъецированный орган фиксировался в 10%-м формалине 3 суток. После фиксации препарат помещали сначала в смесь равных объемов глицерина с водой на 2–10 дней, затем в 75%-й водный раствор глицерина на 5–8 дней. Последний сменяли 3 раза до наступления хорошего просветления объекта. Препараты хранили в плоской банке в 75%-м глицерине, к которому добавляли несколько кристалликов тимола. Проглицериненные препараты с инъецированными сосудами сохраняются до 10 лет и более.

Морфометрию компонентов ССГМ проводили с помощью приложения для измерения микроскопических объектов Top View.

Объем эпендимоцитов вычисляли по формуле

$$V_{\text{эп}} = abc,$$

где $V_{\text{эп}}$ – объем эпендимиальной клетки;

a – длина эпендимоцита;

b – ширина эпендимоцита;

c – высота эпендимоцита (в кубической клетке соответствует длине).

Объем ядра эпендимоцитов вычисляли по формуле

$$V_{\text{яд}} = \frac{4}{3} \pi r^3,$$

где $V_{\text{яд}}$ – объем ядра эпендимиальной клетки;

r – среднее значение радиуса клетки.

Объем цитоплазмы эпендимиальной клетки вычисляли по формуле

$$V_{\text{цит}} = V_{\text{эп}} - V_{\text{яд}},$$

где $V_{\text{цит}}$ – объем цитоплазмы;

$V_{\text{эп}}$ – объем эндимиальной клетки;

$V_{\text{яд}}$ – объем ядра.

Ядерно-цитоплазматическое отношение определяли по формуле

$$\text{ЯЦО} = \frac{V_{\text{яд}}}{V_{\text{цит}}},$$

где ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение;

$V_{\text{яд}}$ – объем ядра;

$V_{\text{цит}}$ – объем цитоплазмы.

Диффузионное расстояние капилляров рассчитывалось по формуле

$$D_p = \frac{D_v - D_k}{4} + \frac{1}{2} D_k,$$

где D_p – диффузионное расстояние;

D_v – диаметр ворсинки сосудистого сплетения;

D_k – диаметр капилляра сплетения.

1.5.2. Метод «открытого поля»

На сегодняшний день доказанным, часто используемым методом определения поведенческой активности животных в эксперименте является тест «Открытое поле».

В литературе встречается большое количество авторов, использовавших этот тест для оценки поведения животного (И.В. Городецкая с соавт., 2013; Е.М. Инюшкина с соавт., 2019; M. Seibenhener et al., 2015 и др.) [25, 38, 197]. Методика открытого поля позволяет количественно оценить общую активность животных, а также исследовательское и эмоциональное поведение.

M. Seibenhener et al. (2015) характеризуют лабиринт «открытого поля» как «быстрый и относительно простой тест, который предоставляет разнообразную поведенческую информацию, начиная от общих амбулаторных способностей и заканчивая

данными, касающимися эмоциональности испытуемого животного» [197].

E. Choleric et al. (2001) связывают популярность теста в научно-исследовательских кругах тем, что «психологические и физиологические концепции, лежащие в основе тестов, как правило, прямолинейны и хорошо понятны». Так, исследователями было отмечено, что грызуны проявляют страх перед открытой, хорошо освещенной и незнакомой им площадкой, который проявляется реакциями как со стороны двигательной (бегство), так и эмоциональной сфер (вегетативные реакции в виде повышенного уровня мочеиспускания и дефекации). Эти реакции продиктованы филогенезом, заложены в программу физиологического ответа животного и составляют основу использования лабиринта «открытого поля» в тестировании поведенческой парадигмы [119].

Тестирование животных проводили в звукоизолированном помещении со слабым рассеянным освещением. «Открытое поле» представляло собой площадку размером 50 × 50 см, расчерченную на 25 квадратов и ограниченную темным барьером высотой 40 см. Центр поля условно составляли 9 квадратов, куда помещали животное в начале тестирования. Деревянный пол (арена) установки снабжен 16 отверстиями диаметром 4 см. Во время проведения эксперимента все поле освещалось лампой в 100 Вт, расположенной на высоте 1 м над центром поля.

Перед началом эксперимента животное помещалось в «центре поля» и включался секундомер. В процессе эксперимента вели наблюдения за животными на 1-е и 3-и сутки эксперимента, следили за их поведением и двигательной активностью. Опыты проводили в утренние часы на протяжении 3-х минут на одного животного, в течение этого времени отмечали число пересеченных квадратов за каждую минуту (горизонтальная исследовательская активность), регистрировали количество вставаний на задние лапы (вертикальная поведенческая активность), латентный период – выход животных из центра поля и число актов дефекации. Это исследование позволяет определить двигательную и поведенческую активность, а также оценить адаптацию в новых условиях.

Показатели поведения в тесте «открытое поле»:

1. Горизонтальная активность в центре и периферии арены.

- высокая горизонтальная активность свидетельствует о слабой тревожности грызунов и об отсутствии стресса;
- частое посещение центральной части арены свидетельствуют о слабой тревожности.

2. Заглядывания в норки в полу арены. Количество заглядываний обратно пропорционально уровню стресса. Исследовательское поведение, соответствующее спокойному состоянию грызунов. Уровень исследовательской активности животного принято считать чрезвычайно чувствительным показателем уровня стресса (А. Калугев, 1998).

3. Вертикальная активность (стойки на задних лапах, rearing) с опорой и без опоры на борт арены. Высокая вертикальная активность обратно пропорционально уровню стресса.

4. Груминг (grooming). У грызунов груминг специфически активируется при действии стресса и поэтому считается одним из его поведенческих маркеров (Celis, Torre, 1993). Так, например, сильный стресс приводит к снижению двигательной и исследовательской активности грызунов на фоне заметно возросшего груминга (Dunn et al., 1995; Stone et al., 1995). К аналогичным эффектам приводят и многие другие факторы, включая гормоны и мозговые пептиды, действие которых направлено на те же механизмы мозга, что и стресс (там же). Груминг у грызунов активируется также при отказе животного от решения чрезмерно сложной задачи (Крушинский, 1986), при действии слабого звуко/светового стресса или после помещения животного в незнакомую для него среду (Barros et al., 1992, 1994).

5. Дефекация. Уровень дефекации считается индексом «эмоциональности» животного. Для определения уровня дефекации (и, соответственно, эмоциональности) многие исследователи подсчитывают число болюсов, оставленных животным во время пребывания в экспериментальной установке. Однако следует учесть, что вид корма, степень наполненности кишечника, а также

различные фармакологические агенты могут существенно влиять на активность желудочно-кишечного тракта животного. Поэтому мы подсчитывали не число болюсов, а число актов дефекации. Уровень дефекации отражает страх, который испытывают животные при помещении их в новую потенциально опасную среду. Повышенная «эмоциональность» крысы сопровождается высоким уровнем дефекации и низким уровнем подвижности и наоборот, то есть негативная корреляция показателей дефекации и горизонтальной двигательной активности. Дефекация усиливается при усилении аверсивности среды (яркий свет, сильный шум).

1.5.3. Метод изучения мышечной силы (физической работоспособности) по В.В. Сперанскому

Работоспособность органа (системы) организма определяется, как способность решать поставленную задачу за определенный период времени [83].

В нашей работе физическая работоспособность животных определялась по описанной методике (В.В. Сперанский, 1965; А.А. Вишневецкий, 2007; И.Г. Короткевич, 2008; В.М. Петров, 2012), когда крысу помещали на горизонтальную, сетчатую, металлическую пластину с прикрепленной цепочкой грузов и поднимали животное за хвост до тех пор, пока растущая тяжесть грузов на заставляла ее выпустить пластину из лапок. При этом вес сетки составлял 51,6 г, вес 1 груза – 55 г, а общее количество грузов – 23 г. При обработке полученных данных для более точного результата нами учитывалось среднее количество груза, которое поднимало животное после 3-х последовательных измерений.

1.5.4. Методика определения электролитов в ткани головного мозга

Определение основных электролитов (Na^+ и K^+) в ткани мозга проводилось на пламенном фотометре ПФМ-УХЛ 4.2, методом, предложенным А.Г. Руммель и А.Ф. Боженовой (1967). Согласно этой методике, приготовленные кусочки свежей ткани головного

мозга взвешивались на торсионных весах, а затем высушивались в термостате до постоянного веса при температуре 105 °С в течение 72-х часов. После высушивания материал помещали во флаконы по 15 мл и заливали 0,5 мл концентрированной азотной кислотой. После чего флаконы с кислотным экстрактом помещали в термостат на 15 мин ($t = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$), а затем естественным путем охлаждали. Далее разводили кислотный экстракт дистиллированной водой из расчета 1:100 мл и фотометрировали на пламенном фотометре.

Расчет содержания Na^+ и K^+ проводился с помощью специальных калибровочных графиков в системе координат, где по оси абсцисс отмечали экстинкцию электролитов, а по оси ординат – концентрацию электролитов в стандартных растворах.

Расчет количества электролитов в ткани мозга производился по формуле

$$\Theta_{\tau} = \frac{\text{Пф} \times 100}{\text{Вст} \times 10} : \text{Zав} \times 100,$$

где Θ_{τ} – показатель электролитного баланса в ткани головного мозга;

Пф – показатель фотометра;

Вст – вес высушенной ткани;

Zав – атомный вес исследуемого электролита.

Учет содержания электролитов в ткани мозга проводился в ммоль/л/100 г ткани.

1.5.5. Статистический анализ полученных данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе SPSS 16.0.

Нормальность распределения оценивали согласно критерию Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения данных использовали параметрический t-критерий Стьюдента. В случае ненормального распределения данных статистическую обработку проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни. Достоверными считались отличия с уровнем значимости более 95 % ($p < 0,05$).

Глава 2

СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ОБЫЧНОЙ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ И ПРИ ДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ВЫСОКОГОРЬЯ

На определенном этапе эмбриогенеза стенка мозгового пузыря в соответствующем месте не образует нервной ткани и остается в виде однослойной эпителиальной выстилки (эпендимы), к которой извне тесно прилегает богатая сосудами мягкая мозговая оболочка. Образованная этими слоями стенка вдается внутрь желудочка в виде богатых сосудами складок и становится сосудистым сплетением головного мозга (ССГМ). Оно является уникальным анатомическим образованием, которое представляет собой не только звено в системе микроциркуляции, но и, как отметил Е.К. Сепп, функционирует как железа, секреторирующая спинномозговую жидкость, а эпителий сосудистых сплетений по данным А.А. Автандилова (1962) и A.D. Monnot с соавт. (2013) входит в функциональную основу продукции ликвора, обеспечивая гематоликворный барьер головного мозга.

Сосудистые сплетения желудочков головного мозга осуществляют такие значимые функции, как поддержание постоянства уровня внутричерепного давления, механическую и иммунобиологическую защиту мозга, его метаболизм и доставку биологически активных веществ. Исходя из вышеизложенного, в настоящее время за сосудистыми сплетениями признается весьма существенная роль в физиологии и патологии центральной нервной системы [88, 134].

Сосудистое сплетение включает в себя три основных компонента. Образующей структурой сосудистого сплетения являются кубовидные эпителиальные клетки (хороидные эпендимоциты) [137, 184]. Авторы определяют эти клетки как клетки кубической

формы, которые являются продолжением эпендимы желудочков головного мозга и окружают фенестрированные капилляры сплетения [18, 41, 184].

A. Monnot и W. Zheng рассматривают хороидное сплетение как поляризованную ткань, базолатеральная сторона которой обращена к крови, а апикальные микроворсинки эндотелиоцитов находятся в непосредственном контакте с ликворной средой. Хороидные эпендимоциты выполняют широкий спектр функций в развитии мозга, старении, транспорте питательных веществ, эндокринной регуляции и патогенезе некоторых нейродегенеративных расстройств [175]. Однако важнейшей функцией эпендимоцитов сосудистого сплетения является участие в формировании гематоликворного барьера. Эпителиальные клетки сосудистого сплетения по данным N. David обладают основной особенностью, заключающейся в наличии плотного соединения между собой. Плотные соединения между эпендимоцитами препятствуют проникновению большинства веществ через клеточный слой в спинномозговую жидкость [124]. Эта особенность обеспечивает функциональную стабильность гематоликворного барьера. Очевидно, что структурные нарушения хороидных эпендимоцитов закономерно повлекут за собой сбой функциональных характеристик микроциркуляции как сосудистых сплетений желудочков, так и в целом микроциркуляции головного мозга.

Сосудистые сплетения желудочков являются неотъемлемой частью микроциркуляции головного мозга, но на сегодняшний день эти образования мозга являются наименее изученной структурой [47, 95]. По имеющимся сведениям, сосудистое русло сосудистого сплетения включает все звенья микроциркуляции, среди которых наиболее важную роль играет капиллярное звено.

Микроциркуляторное русло сосудистых сплетений состоит из конечных отделов ворсинчатых ветвей задней мозговой артерии и ворсинчатых ветвей внутренней сонной артерии, которые хорошо анастомозируют между собой [23]. Артериолы распадаются на большое количество капиллярных петель с широким просветом, которые входят в ворсины. Кровь из капилляров

собирается в венулы и вены, осуществляющие её отток преимущественно в верхнюю и нижнюю хориоидальную вены [40, 50].

Артерии и вены сосудистых сплетений по типу строения сходны с кровеносными сосудами мягкой мозговой оболочки. Сосуды в ворсинах занимают всегда центральное положение; вокруг них располагается концентрический слой соединительной ткани с нежными эластическими и коллагеновыми волокнами, а к наружи – эпителий сплетения [23]. Эндотелий капилляров очень тонкий и пористый. В эндотелии сосудов обнаружено большое содержание щелочной фосфатазы и карбонатной ангидразы [134]. Большинство авторов отмечена высокая плотность расположения капиллярных сосудов в сплетениях, что создает наиболее благоприятные условия для обмена между кровью и ликвором, а в случае кровяного стаза весь орган представляется образованным исключительно из сосудов [9, 219].

Капилляры сосудистого сплетения не обладают свойствами гематоликворного барьера (ГЛБ), они являются фенестрированными и негерметичными. Обеспечением прочности ГЛБ занимают плотные соединения эпендимальных клеток сосудистых сплетений [121]. ГЛБ, в свою очередь, контролирует прохождение фильтрата в паренхиму. В здоровых условиях эндотелий предотвращает утечку парацеллюлярной плазмы через плотные соединения [123, 136]. Однако структурная организация эндотелия мозговых капилляров позволяет кислороду и углекислому газу свободно диффундировать в обоих направлениях, поддерживая адекватный газообмен [136, 135, 178].

Стромальный компонент сосудистого сплетения представлен рядом клеток и межклеточным веществом, состоящим из коллагеновых и ретикулярных волокон [47, 23]. Среди клеточного компонента стромы выделяют эпителиальные клетки, фибробласты, тучные клетки, макрофаги и дендритные клетки [47]. При формировании воспалительного очага в стромальный компонент сосудистого сплетения начинают проникать и другие клетки гематогенного происхождения: лимфоциты и гранулоциты [32, 47, 132].

Комплекс, состоящий из эндотелия, базальной мембраны и конечных ножек астроцитов образует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [208]. Деструкция ГЭБ вследствие нарушения базальной пластинки эндотелия или астроцитов лежит в основе микроциркуляторной дисфункции. Астроциты так же, как и эпендимоцитарные клетки, являются глиальными клетками, и ранее бытовала теория о том, что именно астроцитарные отростки, находясь в непосредственно близости к эндотелиальным клеткам капилляров, обеспечивают поддержание ГЭБ.

Астроцитарные клетки принимают участие в построении и ликвороэнцефалического барьера. Однако эпендимоциты сосудистых сплетений являются основополагающей структурой ликвороэнцефалического барьера, а астроцитарные клетки способствуют индукции физиологических свойств эпендимоцитов [191]. Таким образом, астроциты головного мозга и эпендимоциты сосудистых сплетений находятся в тесном структурно-функциональном взаимодействии, при этом эндотелий церебрального сосудистого русла выступает как своеобразный «информатор» астроцитов [107]. Следовательно, астроциты выступают в качестве своеобразного связующего звена между кровеносным руслом головного мозга и сосудистыми сплетениями желудочков. При этом такую роль выполняют астроциты, у которых на концевых ножках, окружающих капилляры мозга, экспрессируется водный канал аквапорин-4 (AQP-4), в то время как астроциты, просто взаимодействующие с нейронами, этим свойством не обладают [188].

Концевые ножки последних поддерживают связь между нейронами и микрососудами и участвуют в регуляции церебральной гемомикроциркуляции [106, 149].

Церебральная микроциркуляция транспортирует и распределяет кислород и нутриенты для удовлетворения высоких и постоянно меняющихся метаболических потребностей мозговой ткани. Анатомио-физиологические особенности сосудов диаметром < 100 мкм [113], где в основном происходит большая часть метаболического обмена, отличаются ограниченной доступностью

для экспериментального изучения. Поэтому многие вопросы мозговой микроциркуляции остаются нерешенными.

А.М. Чернух описывает микроциркуляторный отдел системы кровообращения как специализированный эффектор, обеспечивающий реализацию функциональных возможностей крови: трофической, регуляторно-интегративной, защитной. Именно микроциркуляторная единица реализует функциональные отправления сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, пищеварительной и нейрогуморальных систем [93].

Система микроциркуляции головного мозга уникальна и состоит из густой сети артериол, венул и капилляров, которые пронизывают паренхиму мозга [63]. Гемореология головного мозга поддерживается также сосудистыми сплетениями желудочков головного мозга, являющимися своеобразными инвагинациями мягкой мозговой оболочки с ее обильной системой микроциркуляции [165, 217].

Уникальная анатомия сосудистой системы отвечает оптимальному обеспечению потребностей головного мозга соразмерно его функциональной активности [129]. Обширная сеть анастомозов между пияльными сосудами гарантирует непрерывное перераспределение кровотока с менее активных участков в активную область мозга. Непрерывное разветвление проникающих в вещество мозга артерий сопровождается формированием плотной сети капилляров. Пространственная решетчатая сеть позволяет его звеньям располагаться в пределах 10–20 мкм от нейронов [164, 166]. Соответствие плотности капиллярной сети между нервными клетками сохраняется во всех слоях мозга.

Тканевой кровотоком обеспечивается градиентом давления на пути поперек сосудистого сопротивления микроциркуляторного русла, который в значительной степени определяется диаметром сосудов и вязкостью крови [155]. Чрезвычайная изменчивость фокальной активности мозга и, следовательно, вариабельность региональных метаболических потребностей удовлетворяется точным пространственным и временным контролем местного кровотока. При этом связь потока с нейронной активностью

обеспечивается механизмами, интегрированными в нейроваскулярную единицу, что может быть опосредовано как прямыми (сама нейрональная активность непосредственно регулирует кровоток), так и обратными (метаболические последствия повышенной активности регулируют кровоток) связями [190].

Особенностью микроциркуляторного русла головного мозга является то, что в стенке капилляра нет мышечного слоя, его роль выполняет сократительная клетка-перицит, расположенная в стенке сосуда и встроенная в базальную мембрану [183]. Перициты имеют сократительный аппарат и своими отростками концентрически окружают капилляры, тем самым регулируя просвет капилляров [183, 192]. Релаксация перицитов предшествует или обеспечивает функциональную гиперемия [183].

Как было отмечено выше, в регуляции микроциркуляторной подсистемы кровеносного русла головного мозга принимают участие астроциты, поддерживающие связь между нейронами и микрососудами. Кальциевые сигналы, запускаемые в астроцитах, приводят к активации циклооксигеназы и высвобождению сосудорасширяющих простагландинов из концевых ножек, окружающих капилляры [106, 149].

Астроцитарный механизм считается одним из основных механизмов перевода нейрональной активности в вазоактивную регуляцию. Другие механизмы, включающие метаболические и паракринные взаимодействия внутри элементов тесно интегрированной нейроваскулярной единицы, также присутствуют, и вклад каждого из них варьирует между областями мозга.

Интересной особенностью астроцитарной сети являются зазорные соединения между концевыми ножками, интегрированными в стенку капилляра. Индуцированная кальциевая сигнализация может быстро распространяться по микроциркуляторному руслу, обеспечивая скоординированный ответ в данной области [149]. Капиллярные перициты легко реагируют на местное высвобождение сосудорасширяющих простагландинов. Показано, что эндотелиальные клетки, электрически связанные с другими эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками через

целевые соединения [147, 162, 186, 196], распространяют деполаризацию мембран и кальциевые волны вдоль сосудистой сети, высвобождая в результате оксид азота (NO) – мощный фактор координированной микрососудистой регуляции [148].

Интересно, что сами эритроциты в просвете капилляров также могут играть активную роль в регуляции капиллярного потока, высвобождая АТФ в ответ на фокальный ацидоз, гипоксию или механические стимулы [109, 168, 210, 229]. Высвобождение АТФ может быть инициировано открытием паннексисовых каналов или зависимых от напряжения анионных каналов в эритроцитах [168]. АТФ, связываясь с пуринергическими рецепторами, может высвободить NO или простагландины из эндотелия, вызывая местную вазодилататорную реакцию, соответствующую потребности в кислороде в застойном микроокружении [229]. По данным D.L. Price с соавт. (2002), астроциты имеют большое количество K^+ каналов (Kir4.1 и rSloKCa) и пространственно буферизируют K^+ в периваскулярном пространстве. Астроциты выполняют и другие важные функции в регуляции водного и ионного гомеостаза в головном мозге и вносят важный вклад в развитие цитотоксического отека головного мозга во время церебральных нарушений [185].

Проблема микроциркуляции охватывает не только гемоциркуляцию, но и циркуляцию других биологических жидкостей, в том числе и СМЖ [93]. Спинномозговая жидкость (СМЖ), являясь биологической средой межоболочечного пространства, постоянно циркулирует в желудочках головного мозга, ликворных путях, а также в субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга. Количество СМЖ составляет 10 % от массы головного мозга и каждые 6 часов происходит полное обновление ликвора [46, 56]. Усиление или замедление этого процесса может стать губительными как для головного мозга, так и, в целом, для всего организма. Поэтому очевидно, что изменение ультраструктурных особенностей мембран эпендимоцитов сосудистых сплетений желудочков головного мозга приобретает в этом вопросе ключевое значение.

Качественные характеристики СМЖ демонстрируют большой спектр изменений, происходящих в организме [46, 56, 57, 82].

А.П. Фридман отмечает, что, согласно теории мембранного равновесия Donnan, когда две жидкости, одна из которых обогащена коллоидами, отделены полупроницаемой мембраной, ключевое значение отводится электролитам. Они регулируют качественный состав ткани и межклеточной жидкости головного мозга за счет присутствия электрического заряда [88].

В процессе секреции СМЖ важное значение приобретает Na^+ . К. Welch (1963) относит ионы Na^+ к одному из основных ионов, способствующих производству СМЖ [225], а по мнению Р.М. Quinton et al. (1973), именно работа $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ АТФ-азы способствует выталкиванию ионов Na^+ в СМЖ, тем самым поддерживая гомеостаз головного мозга [189]. R. Spector et al. (2015) в своих работах заключают, что «состав СМЖ как композиции многочисленных растворенных веществ и воды поддерживается трансклеточным транспортом Na^+ и K^+ и обеспечивает осмотический градиент для секреции молекул воды [209].

R.F. Husted et al. (1977) и H.C. Jones et al. (1988) своими исследованиями доказали, что концентрации ионов Na^+ и K^+ в СМЖ остаются относительно стабильными даже при изменении концентрации в плазме [144, 153].

Основные эффекты электролитов реализуются через работу Na/K -ионного насоса, адекватная работа которого поддерживает гомеостаз головного мозга.

Согласно закономерностям транскапиллярного обмена, в головном мозге, как и в любой ткани организма, происходит постоянное перемещение веществ, в том числе электролитов, из жидкостей (кровь, спинномозговая жидкость) в интрацеллюлярное пространство. Названное явление, по мнению М.К. Lehtinen et al. (2013), обеспечивается посредством интерстициальной жидкости, которая, по своей сути, является средой, в которой функционируют нейроны и другие клетки головного мозга. Вместе с интерстициальной жидкостью вода и растворенные в ней вещества, в том числе электролиты, входят и выходят из клетки [161].

Другая жидкость, присутствующая в структурах головного мозга – это спинномозговая жидкость (ликвор), она заполняет желудочки головного мозга и секретируется сосудистыми сплетениями. Качественный состав этих жидкостей схож, однако существенно отличается от состава плазмы крови [138, 154].

Регуляция состава и объема этих биологических жидкостей крайне важна для эффективного функционирования клеток головного мозга и достигается барьерами, препятствующими свободному обмену между ЦНС и кровью, а также механизмами, которые выделяют жидкость контролируемого состава в мозг, распределяют и реабсорбируют ее.

Гематоэнцефалический барьер формирует слой эндотелиальных клеток, которые выстилают микрососуды внутри паренхимы головного мозга. Эти клетки имеют между собой плотные соединения, которые прочно блокируют свободный транспорт молекул и ионов через эндотелиальный слой по парацеллюлярному пути [115, 116].

Вторым барьером головного мозга является гематоликворный барьер, который отделяет СМЖ от крови и поддерживается нормальным функционированием эпителиальных клеток сосудистых сплетений желудочков головного мозга, но не капиллярным эндотелием [108].

Сосудистое сплетение головного мозга является основной, но не единственной структурой, где секретируется спинномозговая жидкость [170–172, 223, 224, 230].

СМЖ, локализованная в желудочках головного мозга, является результатом секреции ее сосудистым сплетением, а также трансмембранным переносом сюда интрацеллюлярной жидкости. Взаимообмен внутрижелудочковой и интрацеллюлярными жидкостями управляются метаболической энергией, связанной с транспортировкой Na/K-АТФ-азой, Na/K-насосом [6, 67, 212].

На апикальной поверхности эпителиоцитов локализуются микроворсинки и реснички, сгруппированные в пучки, базальные тельца которых погружены в цитоплазму [47]. На этих структурах экспрессируется СМЖ, главным компонентом которой является

вода. Вода проникает через эпителий сосудистого сплетения при посредстве особых водных каналов – аквапоринов – по осмотическому градиенту, который создается благодаря активному транспорту электролитов, обеспечиваемому Na/K-АТФ-азой, карбоангидразой и несколькими другими транспортерами, которые могут участвовать и в реабсорбции катионов из ЦСЖ [47, 112].

Интрацеллюлярная жидкость головного мозга обменивается не только с СМЖ, находящейся в желудочках, но и с внутриклеточной жидкостью в эндотелиальных, нейрональных, астроцитарных, олиго- и дендроглиальных клетках мозга посредством NCCa-АТФ-каналов. Эти каналы не селективные: это проявляется тем, что через них происходит транспорт всех неорганических моновалентных катионов: Na^+ , K^+ , Cs^+ , Li^+ , Rb^+ , но в первую очередь Na^+ и K^+ . J.M. Simard и M. Chen связывают развитие отека после ишемии именно с задержкой внутри клетки Na^+ , которая возникает как следствие дисфункции неселективных каналов [201, 206].

Ионные насосы Na/K-АТФ-азы на апикальной поверхности эпендимальных клеток продуцируют хемоосмотическую энергию для осмотического градиента, который способствует образованию жидкости клетками сосудистого сплетения [111]. Поток воды следует за осмотическим градиентом, созданным удалением трех ионов Na^+ для двух ионов K^+ . Кроме того, формирование ликвора сосудистым сплетением облегчается очень высокими скоростями притока крови к сосудистому сплетению [131].

Na/K-АТФ-аза связывает энергию, выделяемую гидролизом АТФ, что вынуждает Na^+ и K^+ двигаться против их градиентов концентрации и электрического потенциала. K^+ - Na^+ -насос является ключевым связующим звеном между энергией, высвобождаемой при метаболизме, и процессами секреции в сосудистых сплетениях [212].

Таким образом, физиология сосудистого сплетения и микроциркуляция головного мозга, а также соотношение между СМЖ и интра- и экстрацеллюлярной жидкостями интересует огромное число исследователей благодаря теоретической и прикладной

актуальности проблемы. В то же время эти вопросы остаются чрезвычайно мало исследованными в условиях экстремальной среды обитания, в частности в высокогорье.

«Жить – это значит адаптироваться» [2, 3], так как адаптация к среде обитания является неотъемлемой основой бытия любой живой системы. Поскольку сосудистое сплетение головного мозга – живая система, фундаментальные закономерности адаптации распространяются и на них.

Адаптация к высокогорью, независимо от уровня организации живой системы, формируется из приспособительных реакций, а сами эти реакции представляют собой комбинацию обычных физиологических функций. Способность живой системы формировать из стандартного набора физиологических функций бесконечное число приспособительных реакций, является залогом биологической надежности и успешной адаптации к окружающей среде. При этом любая комбинация физиологических функций базируется на стереотипной материальной базе [70, 99]. Этим мы хотим утверждать, что изучение проблемы адаптации на любом уровне организации живой системы с учетом ремоделирования носителя этой адаптации (материальной основы) проложит путь к построению целостной концепции приспособления человека и животных к горной среде обитания. В контексте обсуждаемой темы функциональные проявления СМЖ базируются на ремоделировании ССГМ, то есть на своей материальной основе, являющейся составной частью кровеносного русла головного мозга.

Проблемы высокогорной микрогемодициркуляции, в том числе головного мозга на сегодняшний день являются одной из приоритетных, до конца не решенных проблем отечественной медицины.

Проблемы высокогорной микрогемодициркуляции в странах бывшего СССР и Кыргызстане явились объектом исследования, главным образом, академика Ю.Х.-М. Шидакова, его учеников и сотрудников. Кровоснабжение головного мозга при этом изучено у здоровых людей с помощью реоэнцефалографии,

у животных (собаки, крысы) – методом введения в кровеносное русло макроагрегата альбумина, меченного радиоактивным иодом-131 и водородного клиренса. На базе полученного материала защищены докторские (М.В. Балыкин, Х.Дж. Каркобатов), кандидатские диссертации (Е.Г. Битнер, В.В. Матвиенко, Н.В. Тимушкина, Н.Д. Умралиева), издан ряд фундаментальных монографий [1, 28, 29, 68–70, 96–100]. Обобщая эти работы, можно утверждать, что острые изменения, происходящие в первые часы пребывания в высокогорье, прежде всего касаются кровеносного русла головного мозга.

Одним из факторов изменений церебрального кровообращения в условиях высокогорья считается централизация крови в пользу жизненно важных органов [64–66], при которой мозговой кровоток усиливается, улучшается оксигенация ЦНС. При этом М.В. Балыкин и А.А. Чонкочева утверждают, что прирост минутного объема кровообращения в ранние сроки пребывания в горах направлен на увеличение объемного кровотока в органах и тканях с высоким метаболизмом и/или чувствительностью к дефициту O_2 (сердце, печень, почки и т. д.) при неизменном кровоснабжении головного мозга [11, 94].

Таким образом, ремоделирование функциональных свойств сосудистого эндотелия под влиянием фактора высокогорья приводит к изменению микроциркуляции в органе.

В аварийный период адаптации к высокогорью может наступить острый высокогорный отек головного мозга. Однако механизм его развития до настоящего времени не выяснен. Учитывая, что основным фактором, влияющим на организм в высокогорье, является высотная гипоксия, можно предполагать, что основной причиной отека мозга является неконтролируемое открытие SUR1-TRPM4-каналов, при котором через эти каналы происходит повышенный вход Na^+ , а за ним и воды внутрь клетки с последующим развитием отека. Однако состояние электролитного гомеостаза головного мозга в этом контексте не изучалось. При этом данных о состоянии сосудистого сплетения в условиях высокогорья в литературе нет.

Общеизвестно, что изменение поведенческих реакций и работоспособности человека и животных находится в зависимости от состояния кровоснабжения головного мозга. В то же время работ, посвященных этой проблеме в условиях высокогорной гипоксии, крайне мало.

Высшие организмы могут существовать только в относительно узком диапазоне как физических, так и химических (содержание электролитов в том числе) факторов. Малейшие изменения этих статических показателей незамедлительно приведут к изменению поведенческих реакций. Мышцы – это тот исполнительный орган, который обеспечивает почти все формы поведения высших организмов [17, 76].

Поэтому изменения, обусловленные нарушением микроциркуляторного звена головного мозга, будут коррелировать с модуляциями физиологических параметров животных, таких как поведенческая активность и работоспособность.

Таким образом, изложенные сведения важны не только для здорового организма, но и для оценки всевозможных микроциркуляторных нарушений, возникающих при церебральной патологии.

Глава 3

СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ В НИЗКО- И ВЫСОКОГОРЬЕ

Церебральные нарушения все чаще признаются одним из наиболее распространенных расстройств с высокой нагрузкой на пациентов, их семьи и общество [133].

Среди наиболее распространенных церебральных нарушений важное место занимают черепно-мозговая травма и инсульты [114, 163, 173, 179]. ЧМТ и инсульты головного мозга сопряжены с целым спектром первичных и вторичных нарушений гомеостаза головного мозга, начиная с нарушения целостности надмозговых структур и кончая ремоделированием микрогемоциркуляторного русла и путей циркуляции СМЖ. В дальнейшем, эти изменения повлекут вторичные нарушения, связанные с дисфункцией ионного равновесия [27, 30, 60, 80].

Среди общего количества инсультов головного мозга на долю ишемического инсульта, который возникает вследствие прекращения кровотока по экстра- и интракраниальным артериям, приходится 75–80 %, [186]. Это при том, что мозг имеет ограниченные запасы топлива и сильно зависит от постоянной подачи кислорода и энергетических субстратов, поступающих через кровотоки [142].

Ограничение мозгового кровотока приводит к дисфункции головного мозга, а при длительном прерывании – к смерти мозга. Кровеносные сосуды головного мозга наделены мощными регуляторными механизмами (гуморальными, нейрогенными, миогенными), которые обеспечивают постоянную перфузию мозга. Однако во время ишемии головного мозга эти механизмы нарушаются. Оклюзия крупной мозговой артерии приводит

к серьезному снижению церебрального кровотока в области мозга, питаемой этой конкретной артерией. Снижение кровотока при ишемических нарушениях в головном мозге наиболее выражено в центре ишемизированной территории. Вокруг этой «сердцевинной» зоны ишемии головного мозга есть область, в которой обнаруживается менее выраженное снижение интенсивности кровотока (зона ишемической полутени), здесь интенсивность кровотока составляет от 12 до 22 мл/100 г в минуту. Снижение уровня мозгового кровотока ниже этого критического порога в течение достаточного периода времени приведет к повреждению ткани [160].

R.V. Immink (2005) связывает изменения, возникающие в головном мозге при окклюзии сонных артерий, со всплеском свободных радикалов, что приводит к нейроваскулярному окислительному стрессу и ухудшает функцию нейронов, глии и сосудистых клеток. Изменения сосудистой регуляции делают мозг более уязвимым к изменениям перфузионного давления и метаболической дисфункции, вызванной ишемией, тем самым повышая восприимчивость тканей к повреждению [146].

Несмотря на обильное кровоснабжение, снижение доставки крови и нутриентов вызывает существенные структурно-функциональные нарушения сосудистых сплетений.

Так, Pulsinelli et al., сочетая постоянную двустороннюю окклюзию базилярной артерии с 30-минутной транзиторной окклюзией общей сонной артерии (модель 4VO) у крыс, обнаружили ишемический некроз клеток сосудистого сплетения через 6 час, и это раньше, чем в гиппокампе, что может свидетельствовать о селективной уязвимости сосудистых сплетений [187]. Через несколько часов после ишемии в сосудистом сплетении появляется пикноз ядер, а через 24 часа – некроз клеток [216].

Прекращение кровотока в системе средней мозговой артерии в течение 1,5 часа вызывает обратимые изменения, а в течение 6 часов – гибель клетки по типу апоптоза с распадом ядра в сосудистом сплетении [71, 128]. Л.Н. Новикова в своих исследованиях отмечает, что ядра эпендимиальных клеток под влиянием

3-часовой ишемии приобретают неправильную форму с глубокими инвагинациями оболочки. При этом размер ядер эпителиоцитов уменьшается, что говорит о снижении их секреторной функции. Автор отмечает, что просвет большей части капилляров ворсин расширен и в редких случаях заполнен эритроцитами, что, в свою очередь, может свидетельствовать о снижении кровотока в сосудистом сплетении желудочков [183].

В свою очередь, E.I. Peerschke с соавт. (2010) отмечают, что повреждение эндотелиальных клеток ведет к значимым сдвигам гомеостаза за счет снижения выработки оксида азота, который обладает вазодилатирующим эффектом, а это, в свою очередь, ведет к функциональной окклюзии микрососудистого русла [182]. Данный факт в совокупности с хорошо изученным оксидативным стрессом и выработкой провоспалительных цитокинов, согласно исследованиям A. Vogelgesang (2014), является причиной повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и проникновения в ткани мозга лейкоцитов, а также плазматической жидкости, что приводит к отеку периваскулярного пространства, еще больше усугубляя микроциркуляторные сдвиги [221]. По мнению A. Hug (2009), именно периваскулярный отек, достигающий максимума к 3-м суткам события, является критическим фактором невозможности восстановления кровотока на уровне капилляров, что проявляется клиническим ухудшением состояния больных [143].

Основной функцией эндотелиоцитов сосудистых сплетений желудочков головного мозга является секреция ликвора. Ликвор, секретлируемый здесь, движется объемным потоком, приводимым в движение артериальной пульсацией и дыханием, через желудочковую систему [140].

V. Sivakumar et al. (2008) при изучении сосудистых сплетений головного мозга новорожденных с гипоксией нашли, что «в гипоксических условиях эпителиальные клетки сосудистого сплетения демонстрировали массивное накопление гликогена и экструзию цитоплазматических фрагментов с поверхности апикальных клеток в просвет желудочков», что, по их мнению, приводило к изменению секреции СМЖ [207].

В работах С. Kaur et al. (2010) отмечено, что гипоксические состояния головного мозга приводят к структурным изменениям в эпендиме, а точнее, к вакуолизации эпендимных клеток и расширению межклеточных пространств между ними [156].

Изменения структуры эпителиальных клеток хороидного сплетения снижают секреторную активность эпителиальных клеток [199]. С этим согласуются данные L.S. Holloway (1972), свидетельствующие, что гипоксия снижает скорость выработки СМЖ на 33 % у новорожденных собак по сравнению с контрольными значениями [141].

При ишемическом инсульте отмечаются нарушения и других клеток нейроглии. Так, R. Schmidt-Kastner et al. (2005) и N.G. Naumov (2016) в работах с глобальной ишемией головного мозга отмечают, что астроциты в прилежащем ядре испытывают состояние частичной ишемии, что проявляется «признаками цитотоксического отека, повреждением промежуточных нитевидных белков в их телах, отростках и в периваскулярных глиальных мембранах». Авторы рассматривают скопление тел клеток астроцитов вблизи кровеносных капилляров как адаптационный механизм и условие выживания клеток при ограничении кровотока в головном мозге [177, 195]

Учитывая природные особенности Кыргызстана, 93 % которого заняты горами, актуальна проблема особенностей ИГМ и ЧМТ в условиях гипоксической гипоксии. Известно, что кислород – это основной субстрат для синтеза АТФ, поэтому снижение кислорода во вдыхаемом воздухе с последующим нарушением работы ионных насосов, функционирующих против градиента концентрации, приведет к нарушению электролитного гомеостаза в тканях головного мозга. Это, в свою очередь отразится на процессах возбуждения и передачи нервного импульса. Однако в современной литературе присутствуют данные о положительном влиянии гипоксии на ткани мозга. Так, в исследованиях М.Р. Stenzel-Poore с соавт. (2003), А.М. Цейтлина (2010), Э.С. Карповой с соавт. (2012) показано, что кратковременная гипоксия увеличивает устойчивость клеток головного мозга к последующей

ишемии, что связано с увеличением экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора [42, 90, 211].

Одним из видов гипоксии является экзогенная гипобарическая гипоксия, которая возникает при подъеме на высоту свыше 2500 м, где на организм действуют пониженное атмосферное и парциальное давление кислорода в окружающей среде. При этом виде гипоксии происходит снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови (гипоксемия) и напряжения углекислого газа в артериальной крови (гипокапния) вследствие компенсаторной гипервентиляции легких. Гипервентиляция ведет к дыхательному алкалозу вследствие усиленного выведения углекислого газа. Развивающаяся при этом гипокапния приводит к сужению сосудов мозга и сердца, что ведет к обеднению кровотока в этих органах [36].

Несомненное влияние на клетки живого организма оказывает гипоксическая гипоксия. Это явление описано в литературе как биоэнергетическая гипоксия клетки, поскольку ведет к разобщению энергозависимых реакций, таких как формирование мембранного потенциала, транспорт ионов, электрогенная функция клеток и др. [36, 86].

Многие вопросы функционирования микроциркуляторного звена головного мозга при ишемии в условиях высокогорья Кыргызской Республики на сегодняшний день остаются открытыми и малоизученными (Шидаков Ю.Х.-М., 1999, 2001, 2019; Джолдубаев С.Д., 2012). Проблемы острых церебральных расстройств и нарушения гомеостаза сосудистых сплетений головного мозга, возникающих при подъеме на горные высоты, несмотря на высокую актуальность, практически не освещены в литературе. Между тем, в высокогорной местности повышается частота развития ишемических нарушений мозгового кровообращения за счет хорошо изученных изменений реологической картины крови [211].

По данным M.N. Alam et al. (2012), ишемическое повреждение головного мозга вызывает уменьшение образования АТФ, что угнетает работу $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -насоса, который в норме поддерживает

трансмембранные градиенты концентрации для этих ионов [103]. При этом перераспределение ионного потока сопровождается ионным отеком, путем трансэпителиального переноса натрия из сосудов в ткань мозга, а вместе с ним и воды. При этом, как отмечают А.А. Задворнов с соавт. (2017), «для преодоления эпителиоцита натрий пересекает люминальную и аблюминальную мембраны, каждая из которых имеет свои транспортные системы» [35].

На этих мембранах, по данным Y. Yan et al. (2003), имеется Na-KCl-котранспортер NKCC₁, активность которого в условиях ишемии повышается, и усиливает входение Na⁺ и воды в клетку [227].

Несмотря на важность состояния электролитного гомеостаза в генезе развития отека головного мозга в условиях высокогорья, данная проблема остается, по существу, не изученной, а имеющиеся данные чрезвычайно противоречивые. Так, по данным И.Г. Короткевич. K/Na-коэффициент в низкогорье повышается на 38 %, а на 15-е сутки пребывания в высокогорье, напротив, снижается на 15 % [49]. Л.Д. Мальцева с соавт (2011) в своих исследованиях установили, что 90-минутная перевязка обеих сонных артерий у крыс вызывает субкомпенсированную ишемию головного мозга с накоплением ионов калия в коре большого мозга и стволе мозга и снижением содержанием в этих структурах натрия, что сопровождается увеличением K⁺/Na⁺-коэффициента [58].

В работе с секционным материалом Р.Н. Бердиев с соавт. (2006) нашли, что в коре головного мозга пациентов, умерших от черепно-мозговой травмы, количество ионов калия достоверно уменьшалось на 40 % от нормы, а также отмечалось снижение натрия [15].

Что касается поведенческих реакций и работоспособности при церебральных нарушениях в условиях высокогорья, то они частично изложены в работе И.Г. Короткевич (2008). По ее данным, при ишемии в горах снижаются локомоция, ориентировочные реакции и исследовательское поведение животных.

Глава 4

ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Считается, что причинным фактором большинства острых церебральных нарушений кровообращения является разрыв или эрозия атеросклеротической бляшки с последующим образованием на ней тромба *in situ*, вызывающего артериальную обструкцию [127]. Часто ишемический инсульт возникает из-за эмболической артериальной окклюзии, вызванной фибрилляцией предсердий или клапанной болезнью сердца; либо тромбоэмболической окклюзии, вызванной атеросклеротическим заболеванием экстракраниальных шейных сонных или позвоночных артерий [176]. Поэтому патогенетически обоснованным является применение метода реканализации сосудов.

С этой целью в 2002 году Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило использование рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (ртПА). Однако применение названного препарата в клинике ограничено, что связано с большим количеством противопоказаний. Основным фактором, способствующим относительно небольшому числу пациентов, получающих этот препарат, является короткий 3-часовой период, в течение которого пациент имеет право на лечение ртПА; считается, что после 3-часового интервала препарат уже не окажет благоприятного лечебного действия [104]. Также к числу абсолютных противопоказаний к применению ртПА относятся инсульт или серьезная травма головы за последние 3 месяца, крупная хирургическая операция за последние 14 дней, инфаркт миокарда за последние 3 месяца, кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей за последние 21 день, подозрение на субарахноидальное кровоизлияние, артериальная

пункция в несжимаемом месте в течение последних 7 дней, наличие активного кровотечения или острой травмы (перелома) при осмотре, устойчивое систолическое артериальное давление > 185 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление > 110 мм рт. ст. или агрессивное лечение, необходимое для снижения артериального давления, на антикоагулянте с международным нормализованным соотношением $> 1,7$ (варфарин) или повышенным частичным тромбопластиновым временем (гепарин), количество тромбоцитов $< 100\,000$ мкл, уровень глюкозы в сыворотке крови < 50 мг/дЛ или > 400 мг/дЛ, беременность [194]. Таким образом, учитывая вышеизложенное, только 20 % пациентов с ишемическим инсультом доступен данный метод лечения [176].

Однако известно, что дисфункция мозговых капилляров вследствие ишемии и постишемической реперфузии приводит к прогрессирующему изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера, способствующему образованию ионного отека, вазогенного отека и геморрагической конверсии. Когда капилляры, образующие гематоэнцефалический барьер, больше не могут удерживать внутрисосудистые компоненты, такие как Na^+ , вода, сывороточные белки и кровь, эти вещества попадают во внеклеточное пространство мозга и вызывают отек [203], который в большинстве своем приводит к тяжелым последствиям – поражению жизненно важных центров головного мозга, что обуславливает высокую инвалидизацию и летальный исход. Поэтому, учитывая изложенное, понятно, что применение изолированной реперфузионной терапии однозначно не решит задачу. Необходимы методы коррекции, направленные на устранение отечных явлений.

В течение последнего десятилетия в литературе активно обсуждается применение декомпрессивной краниэктомии для коррекции отечных явлений, возникающих как вследствие ишемических нарушений, так и при ЧМТ [151].

Однако данный метод имеет свои существенные недостатки, которые сильно ограничивают использование его в практике, а именно: вероятность осложнений, связанных с декомпрессивной

краниоэктомией, составляет более 50 % [150]. Одним из факторов риска осложнений являются возраст и исходное неврологическое состояние. В большинстве исследований для этого нейрохирургического вмешательства указывается возрастной предел в 60–65 лет [213]. Только 7 % пациентов старше 65 лет имели хороший исход [125].

Потенциальные осложнения краниоэктомии включают нарушение всасывания ликвора (субдуральная гигрома и гидроцефалия), расширение послеоперационной гематомы, синдром трепанации и инфекцию хирургического участка. Последующая краниопластика имеет риск инфекции, отека мозга и реабсорбции костного лоскута [174].

В этой ситуации во всем мире идет активный поиск эффективных средств, способных предотвратить развитие отека мозга после ишемического инсульта [19, 24, 87, 89, 92, 101, 157, 180, 181, 214, 222]. В этом аспекте особое внимание ученых, начиная с 2001 года, привлекает препарат Глибенкламид [180, 181]. На основе полученных за 20 лет результатов сделано заключение, что глибенкламид способен предотвратить развитие ионного и вазогенного отеков головного мозга, развитие кровоизлияния и, тем самым, улучшить исход ишемического инсульта [8, 200].

Основной механизм нейропротективного действия глибенкламида хорошо изучен на молекулярно-рецепторном уровне [203, 181] и связан он с блокадой каналов клеточных мембран – SUR1-TRPM4 и K_{ATP} -каналов.

После доклинических исследований, установивших эффективность глибенкламида, были проведены и в настоящее время проводятся испытания по применению глибенкламида у людей с ишемическим инсультом. Предварительные данные этих исследований свидетельствуют о том, что блокада SUR1-TRPM4-рецепторов глибенкламидом может привести к значительному уменьшению ишемического отека, снижению частоты геморрагической конверсии и улучшению исходов [157]. При этом нейропротективные эффекты глибенкламида сравнимы с таковыми рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [215].

Сравнительные результаты эффектов глибенкламида и декомпрессионной краниоэктомии показали, что оба метода лечения в равной степени снижают смертность, «однако неврологическая функция в течение последующих двух недель показала, что глибенкламид превосходит декомпрессивную краниоэктомию» [204].

Следует заметить, что в подавляющем большинстве исследований последних пятнадцати лет, основанных на использовании глибенкламида, использовалась его микронизированная форма [41, 126, 158, 226].

Микронизированный глибенкламид – высокотехнологичная измельченная особым образом форма глибенкламида, обеспечивающая оптимальный фармакокинетический и фармакодинамический профиль, существенно приближающая время наступления эффекта.

Считается, что биодоступность обычного глибенкламида составляет 40 %. Микронизация повышает биодоступность до 100 %, при этом находящаяся в составе препарата метилгидроксизетилцеллюлоза увеличивает площадь всасывания глибенкламида. При применении микронизированной формы содержание препарата в плазме крови возрастает в 3–5 раз, при этом терапевтическая доза препарата снижается, а эффект увеличивается, что нивелирует побочные эффекты, такие как состояние гипогликемии (в проведенных исследованиях число гипогликемий при использовании микронизированной формы было меньшим на 5–7 % в сравнении с обычной формой) [41].

Несмотря на все возрастающий интерес исследователей разных стран к панкреатическим и внепанкреатическим эффектам глибенкламида, данная проблема до сих пор не является предметом изучения отечественных ученых, тогда как глибенкламид (Манинил) в Кыргызстане широко применяется для лечения сахарного диабета 2 типа [59]. Однако при этом не учитывается, что Кыргызстан – страна высокогорная, хотя, есть сведения, говорящие об особенностях действия ряда лекарственных средств в условиях высокогорной гипоксической гипоксии [68, 99].

Глава 5

СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

ССГМ, как отмечалось ранее, одна из барьерных систем ЦНС, складывается из трех (сосудистой сети, соединительно-тканной стромы и эпителиального слоя) компонентов, которые сформировались в процессе эмбриогенеза головного мозга.

В таблице 2 (приложение) представлены сравнительные результаты ремоделирования сосудистого компонента ССГМ в условиях низко- и высокогорья. Как видно из таблицы 2, между данными, полученными у животных в низкогорье и высокогорье, нет статистически достоверных различий, однако отмечается тенденция к расширению капилляров и увеличению их диффузионного расстояния. При этом на фоне дилатации и гиперемии отмечается снижение объемной скорости мозгового кровотока [28, 139].

Повышение кровоснабжения ССГМ можно объяснить централизацией кровоснабжения в условиях высокогорья с одновременной редуцией кровотока в ряде органов с целью поддержания центральной гемодинамики. Усиление кровоснабжения мягкой мозговой оболочки и ССГМ мозга имеет общую биологическую закономерность, так как значительная часть крови по артериоло-веноулярным анастомозам (АВА) возвращается в общий кровоток, не принимая участие в реализации нутритивных функций. Что касается ССГМ, то здесь кровь служит не только для удовлетворения его компонентов кислородом и нутриентами, но и для синтеза СМЖ. С этой точки зрения гиперемия ССГМ имеет физиологический смысл и вполне оправдана. Еще в XIX веке классик физиологии К. Бернар писал: «Не следует думать, что вся кровь, которая прошла через орган... служила для его функции; только одна часть выполняла это, другая же прошла,

не изменившись: она служила только для поддержания механизма кровообращения».

Плазма крови, покинув синусоидальные капилляры сосудистой сети и вступив в строму ССГМ, превращается в жидкий компонент межклеточного матрикса. Здесь жидкость фильтруется через внеклеточный матрикс и очищается. Затем жидкость диффундирует через базальную мембрану и базолатеральную поверхность энделимоцитов внутрь клеток, где уже синтезируется СМЖ, лишенная межвидовой и индивидуальной иммунологической несовместимости.

Повышенная функциональная активность ССГМ базируется на соответствующей материальной основе. Внутриклеточная приспособительная регенерация органоидов клеток выступает основным субстратом гиперфункции энделимоцитов. В результате этого энделимоциты подвергаются гипертрофии, имеющей в своей основе адаптивное значение, которое заключается в установлении единства структурной организации и функциональной специализации клеток, адекватной требованиям ЦНС (рисунок 5.1).

Так, в условиях высокогорья увеличиваются размеры энделимоцитов (таблица 3, прил.).

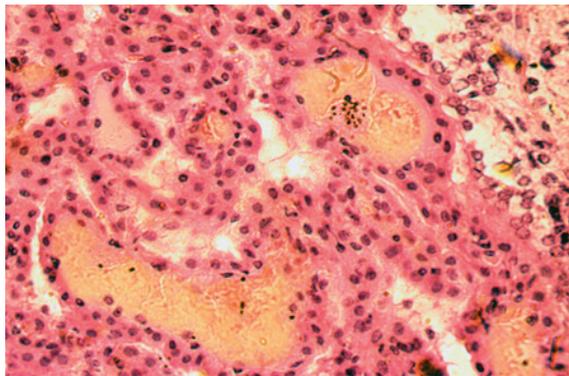


Рисунок 5.1 (микрофото) – Сосудистое сплетение III желудочка головного мозга крысы, побывавшей в условиях высокогорья.

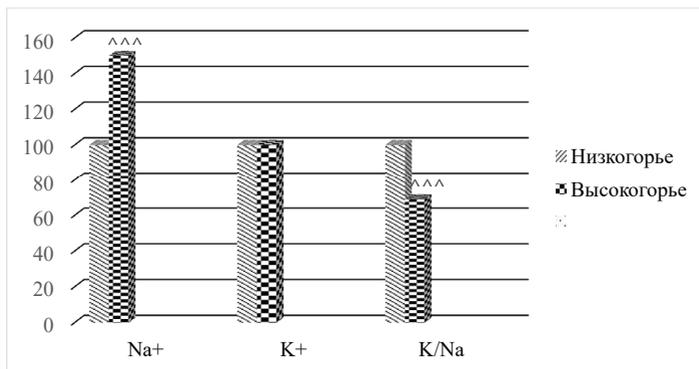
Сосудистое сплетение гиперемировано, энделимоциты гипертрофированы (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

ССГМ крысы весом 250 г в предгорье синтезирует в сутки 4,83 мл СМЖ, а на 30-й день адаптации к высокогорью – 5,35 мл. В результате достигается единство гомеокинеза и гомеоморфоза, что составляет суть адаптации эндимиоцитов на клеточном и субклеточном уровнях к условиям высокогорной гипоксической гипоксии.

Из таблицы 3 видно, что изменяется и объем цитоплазмы эндимиоцитов, то есть в условиях высокогорья отмечается приток жидкости в клетку. Этот процесс, по-видимому, обусловлен электролитным сдвигом.

Как следует из наших данных, у интактных животных, побывавших в высокогорье по сравнению с данными, полученными у крыс, оставшихся в низкогорье, отмечается повышение содержания Na^+ в мозге в 1,6 раза, без изменения концентрации K^+ . В результате K/Na соотношение снижается с $3,2 \pm 0,7$ до $2,2 \pm 0,09$ (таблица 4, прил.; рисунок 5.2).

Известно, что активный транспорт электролитов – это энергозависимый процесс, который в условиях гипоксической гипоксии нарушается [7, 160]. Снижение количества АТФ приводит к раскрытию SUR1-TRPM4 и SUR1-Kir6.2-каналов, что, в свою



Примечание. ^^ – $P < 0,001$; ^^^ – $P < 0,001$. Различия достоверны между данными аналогичных опытов в высокогорье и низкогорье.

Рисунок 5.2 (диаграмма) – Na^+ , K^+ и K/Na -коэффициент в ткани головного мозга в низкогорье и высокогорье (%)

очередь, ведет к вхождению Na^+ и воды в эпендимоциты. На нашем материале это выражается увеличением объема цитоплазмы и носит адаптивный характер.

При чрезвычайном богатстве состава СМЖ бедна белками. В этом свою роль играет базальная мембрана как молекулярный фильтр, регулирующий миграцию клеток через эпендимоциты. На нашем материале она в условиях высокогорья выглядит более плотной.

Изменение микроциркуляции головного мозга, а также электролитный дисбаланс влекут за собой изменение психоэмоциональных реакций и двигательной активности [4]. Согласно нашим данным (таблица 5, прил.), у животных, побывавших в высокогорье по сравнению с данными, полученными у крыс, оставшихся в низкогорье, отмечается лишь тенденция к уменьшению локомоторной активности по наружным и внутренним квадратам, стойк и работоспособности и к увеличению количества заглядываний в норки и дефекации.

Таким образом, подъем на высоту за счет ремоделирования клеточно-стромального и сосудистого компонентов ССГМ, а также раскрытия SUR1-TRPM4 и SUR1-Kir 6.2-каналов с повышением поступления Na^+ в клетки запускает адаптивные реакции хороидных сплетений.

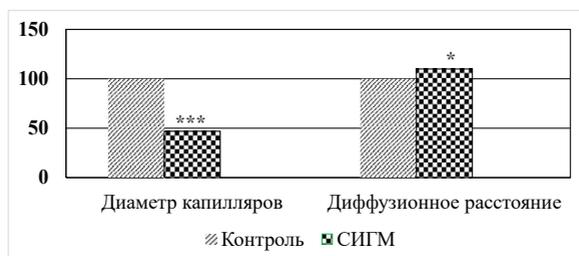
Наблюдается увеличение размеров эпендимоцитов, что сопровождается их гиперфункцией, а дилатация и гиперемия сосудистого звена ведут к снижению объемной скорости мозгового кровотока. В результате достигается единство гомеокинеза и гомеоморфоза, что составляет суть адаптации эпендимоцитов на клеточном и субклеточном уровнях к условиям высокогорной гипоксической гипоксии. Это, в сочетании с явлениями централизации крови, влечет за собой гиперсекрецию спинномозговой жидкости.

Глава 6

СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ В НИЗКОГОРЬЕ

При СИГМ в низкогорье отмечается сужение диаметра функционирующих капилляров на 53 % ($P < 0,001$), при этом диффузионное расстояние увеличивается на 10 % ($P < 0,05$) в сравнении с данными здоровых животных (таблица 6, прил.; рисунок 6.1).

Эти количественные данные вытекают из моделирования структурной организации кровеносного русла ССГМ при ИГМ. Прежде всего, БООСА и следующая за ней субтотальная ИГМ сопровождаются активизацией анастомозов между сосудистыми сетями ССГМ. Об этом свидетельствует наличие в крови взвеси черной туши на 10%-м нейтральном растворе формалина в разведении 1:4, инъецированной в кровеносные сосуды животных через брюшную аорту. Отсюда следует, что даже после БООСА



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

Рисунок 6.1 (диаграмма) – Влияние субтотальной ишемии головного мозга на диаметр и диффузионное расстояние капилляров сосудистого сплетения (%)

кровоток в сосудистых сетях ССГМ сохраняется, благодаря подключению ряда адаптивных и компенсаторных механизмов (рисунок 6.2).

Из литературных данных известно, что мозговой кровоток регулируется эндотелиальными клетками. Они сигнализируют сосудистым гладкомышечным клеткам об изменениях кровотока и состава циркулирующей в сосудах крови. Более того, посредством вазоактивных медиаторов, в первую очередь, эндотелинов, тромбоксана A₂ и PGF_{2a}, вызывают спазмирование просвета капилляров в ответ на снижение кровотока в них [218]. Эндотелиальные клетки присутствуют в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга, здесь они носят название сосудистых эндотелиоцитов.

В наших исследованиях (таблица 7, прил.; рисунок 6.3) вышеуказанные клетки сосудистых сплетений претерпевают существенные изменения под влиянием субтотальной ишемии головного мозга.

Как видно из таблицы 7 (прил.) и рисунка 6.3, при СИГМ, возникшей в условиях низкогорья, возрастает объем эндодимитальной 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. Эти модуляции приводят к снижению ядерно-цитоплазматического отношения на 43 % от исходных величин ($P < 0,01$).

Описанное явление связано с действием циркуляторной гипоксии на клетку, при которой развившийся дефицит АТФ приводит к усиленному раскрытию SUR1-TRPM4 и SUR1-Kir6.2-каналов, что является пусковым фактором повышенного входа Na⁺ в клетку, а за ним и воды, приводящее к набуханию и отеку ее [103, 110, 202].

Эти изменения, возникающие при БООСА, сопровождается повышением Na⁺ в тканях мозга с $10,9 \pm 0,2$ ммоль/100 г сухой массы в норме до $23,2 \pm 1,7$ ммоль/100 г ($P < 0,001$) при СИГМ. При этом содержание K⁺ достоверно не меняется, что приводит к снижению K/Na соотношения на 47 % (таблица 8, прил.).

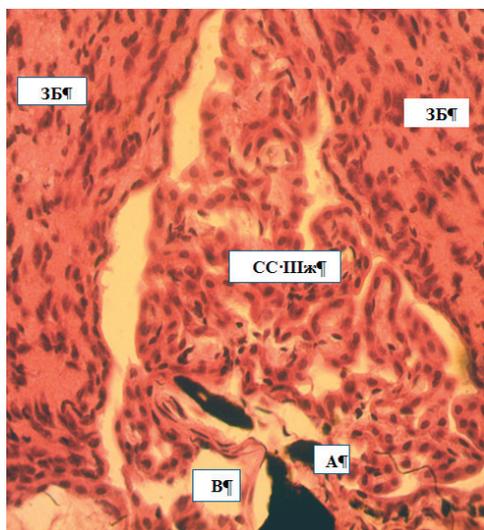
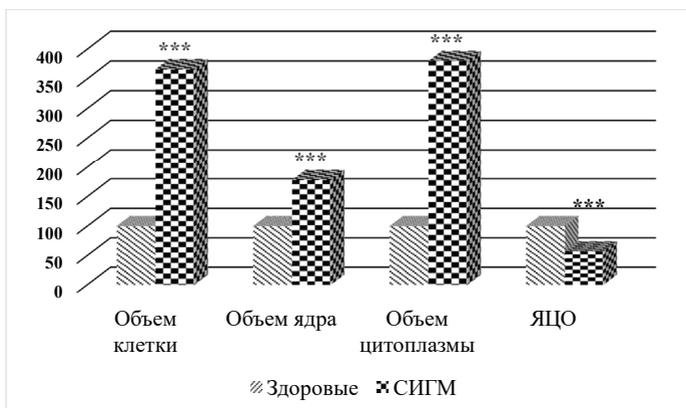


Рисунок 6.2 (микрофото) – Сосудистое сплетение III желудочка головного мозга при его ишемии. ЗБ – зрительные бугры; СС Шж – сосудистое сплетение III желудочка. В – вена; А – артерия



Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. Различия достоверны между данными при ишемии головного мозга по сравнению с данными здоровых животных.

Рисунок 6.3 (диаграмма) – Изменение эндимиоцитов сосудистого сплетения головного мозга при его ишемии в низкогорье (%)

Поступление Na^+ в клетки сочетается с интерстициальным отеком, повышением внутричерепного давления, повреждением мозга, которые обуславливают отсев животных после БООСА. По нашим данным, он составляет от 60 до 70 %.

В целом, полученные данные обусловлены как электролитными сдвигами, так и результатом гиперфункции эпендимоцитов при субтотальной ишемии головного мозга. При этом отмечается не только функциональная гипертрофия ядра, но и других органоидов, в первую очередь, митохондрий – органоидов, обеспечивающих энергетические запросы эпендимоцитов.

Следует подчеркнуть, что в условиях ограниченного кровотока имеет место сближение между эндотелием синусоидальных капилляров и эпендимоцитов и появление между ними тучных клеток, дегрануляция которых сопровождается выбросом биологически активных веществ (БАВ). Их мишенями могут служить эндотелий капилляров, а также эпендимоциты с повышением их проницаемости, что, скорее всего, направлено на стимуляцию продукции СМЖ при редуцированном кровоснабжении головного мозга.

В кровеносной системе головного мозга «выделяют две взаимосвязанные подсистемы: систему макроциркуляции, расположенной практически на поверхности мозга и образующей русло для общего суммарного мозгового кровотока, и микроциркуляции, обеспечивающей кровоснабжение вещества мозга и формирующей сосудистое ложе для локального мозгового кровотока» [10].

При субтотальной ИГМ обе эти подсистемы подвергаются существенному ремоделированию как общего, так и отличительно-го характера. Общими внутрисосудистыми проявлениями в обеих подсистемах, как показали наши исследования, являются: адгезия лейкоцитов к люминальной поверхности сосудов, сепарация и гидродинамическое расслоение крови (больше в макроциркуляторной подсистеме), формирование множества микротромбов, прерывистое наполнение сосудов кровью и инъекционной массой. Отличительной чертой внутрисосудистых изменений являются адгезия эритроцитов, формирование «монетных столбиков»,

сладж-феномен, которые чаще встречаются в венолярном звене макроциркуляторной подсистемы (рисунок 6.4).

В макроциркуляторной подсистеме артерии мышечно-эластического типа спазмируются, их интима сжимается и утолщается, что само по себе имеет адаптивное значение, направленное на проталкивание крови, поступающей по коллатералям. Наряду с этим, начинается процесс пролиферации подэндотелиального слоя, что уже имеет компенсаторный смысл и направлено на обеспечение непрерывности кровотока в условиях его редукции.

В микроциркуляторной подсистеме артерии мышечного типа на редуцию кровотока отвечают резким сужением просвета и утолщением сосудистой стенки. В результате формируются сосуды замыкающего типа, играющие роль перераспределителя скудного потока крови, что имеет существенное адаптивное значение. Наряду с этим отмечается разрыхление сосудистой стенки с образованием вакуолей и щелей, что уже приобретает патологический характер. Полученные нами данные вполне согласуются с литературными источниками. Так, T. Dalkara et al. отмечают, что под влиянием ишемии головного мозга происходит спазмирование сосудов микроциркуляторного русла с нарастанием гипоксических явлений в головном мозге [122].

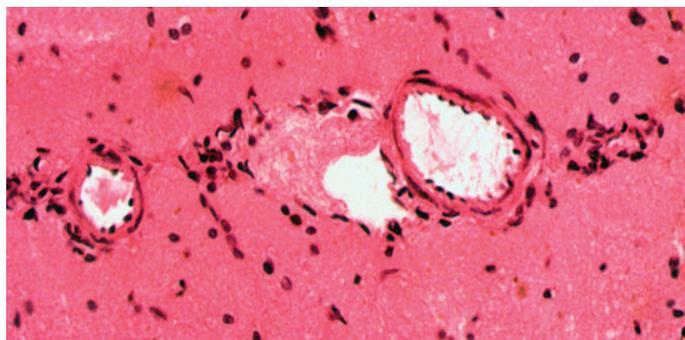


Рисунок 6.4 (микрофото) – Макроциркуляторная подсистема головного мозга крысы при субтотальной ишемии (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

Отмеченное ремоделирование артерий эласто-мышечного и мышечно-эластического типов, когда давление крови в сосудах мозга резко снижается вследствие БООСА, в основе своей имеет адаптивное и компенсаторное значение. Однако это, как следует из наших данных, не предотвращает развития ряда декомпенсаторных состояний со стороны макро- и микроциркуляторных систем в виде дистонии, атонии, облитерации, микроангиопатии, стеноза и ареактивности МЦР, что, в конечном итоге, приводит к нарушению механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения (рисунок 6.5). В этих условиях в глиальном веществе мозга обнаруживаются мелкие очажки гипотонической ангиоэнцефалопатии, периваскулярного энцефалолизиса, расширение периваскулярного пространства по типу криблур, образования спонгиоза – губчатых структур, диффузные мелкоочаговые перивентрикулярные изменения белого вещества.

Указанные изменения уже являются проявлениями хронической ишемии головного мозга [52].

Ремоделирование на уровне сосудистой стенки в значительной степени определяется типом кровеносных сосудов. Редукция кровенаполнения кровеносных сосудов головного мозга после билатеральной окклюзии общих сонных артерий сопровождается уменьшением бокового давления крови на сосудистую стенку,

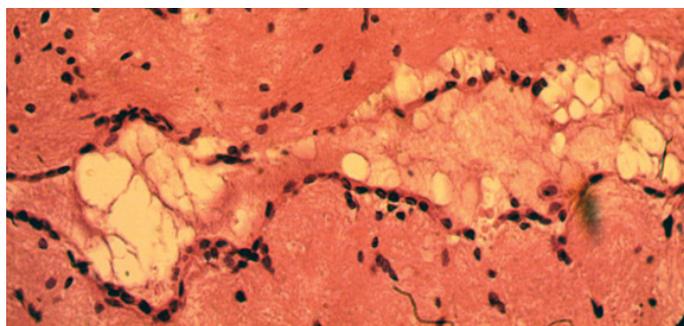


Рисунок 6.5 (микрофото) – Деформация сосудистой стенки с образованием колбовидных вздутий, заполненных белковым детритом (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

а также тангенциального напряжения стенки сосуда, меняется напряжение сдвига текущей крови, что воспринимается эндотелиоцитами в форме сдвиговых деформаций их кортикального слоя. Все это вызывает адаптивные, компенсаторные, зачастую и патологические изменения со стороны сосудистой стенки, которые не обходятся, по данным литературы, без развития гипоксического синдрома головного мозга и нарушения образования аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) – «основного продукта окислительного аэробного обмена веществ и источника энергии для физиологической работы» [37].

Описанные гистофизиологические изменения, происходящие на уровне клеточных структур, находят отражение в изменении поведенческих особенностей функционирования организма (двигательной, поведенческой, психоэмоциональной активности и физической работоспособности (мышечной силы) животных (таблица 9, прил.).

Из таблицы видно, что БООСА у животных низкогорья вызывает 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 уменьшилось на 52 % ($P < 0,01$). Повышается эмоциональное напряжение животного, что выражается в учащении актов дефекации в 10 раз ($P < 0,001$). Мышечная сила крыс, страдающих ишемией головного мозга, снизилась и составила $3,6 \pm 0,4$ против $10,8 \pm 0,7$ у группы контроля ($P < 0,001$).

Считается, что психоэмоциональные нарушения прямо пропорциональны тяжести поражения головного мозга и зависят от степени ремоделирования церебрального микроциркуляторного русла [14]. Субтотальная ИГМ с последующим «повреждением нейронов головного мозга, разрушением физиологических функциональных связей и возникновением патологических систем приводит к дестабилизации нервных процессов» [16].

Вместе с тем высказывается мнение о том, что выраженное снижение двигательных и поведенческих реакций при двухсторонней окклюзии сонных артерий «свидетельствует не о повышении уровня стрессированности животного, а является проявлением тяжести проведенной операции» [54]. Это необходимо иметь в виду при анализе полученных результатов.

Таким образом, субтотальная ИГМ вызывает разобщение физиологических поведенческих механизмов (парадоксальное снижение груминга), снижение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, а также повышение эмоционального напряжения животного. Это могло быть детерминировано действием цитотоксического отека на двигательные центры головного мозга, что наряду с вышеизложенными фактами вызывает парезы и параличи конечностей, нарушение координации движений. Определенное значение, несомненно, имеет непосредственное действие операционной травмы и состояние стресса у животных. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, ремоделирование при субтотальной ИГМ охватывает макро- и микроциркуляторные подсистемы и сосудистую сеть сосудистого сплетения головного мозга и имеет как общие, так и отличительные черты адаптивного, компенсаторного и частично патологического характера. В результате развития гипоксического синдрома в головном мозге появляются гипотонические ангиоэнцефалопатии, периваскулярный энцефалолизис, криблоры, очаги спонгиоза, возникает дефицит АТФ. Сосудистая сеть ССГМ реагирует на СИГМ иначе, чем МЦР головного мозга. В сосудистой сети ССГМ активируются артериоло-венулярные анастомозы, способствующие переносу энергии артериального потока к энергоемкому венозному, а также снижению риска развития отека соединительно-тканной стромы. Повышается емкость капиллярного русла, направленное на стимуляцию продукции СМЖ.

Относительно независимая функциональная деятельность сосудистой основы является своеобразным залогом адекватной работы эпителия ССГМ с его базальной мембраной. Отмечается

не только функциональная гипертрофия ядра, но и других органоидов (митохондрий), обеспечивающих энергетические запросы эпендимоцитов. Нарушение электролитного баланса выражается в снижении отношения K/Na и скоплением Na^+ в большом количестве в веществе мозга. Двигательная, поведенческая активность после моделирования субтотальной ИГМ значительно снижается, что говорит о выраженном нейронном дефиците.

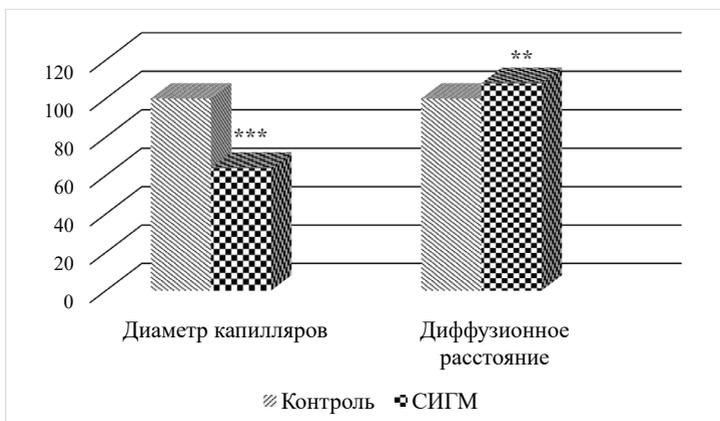
Глава 7

СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

Важным компонентом гематоликворного барьера является сеть кровеносных сосудов, которая при субтотальной ИГМ играет ключевую адаптивную и компенсаторную роль. Из таблицы 10 (прил.) следует, что при СИГМ, возникшей в высокогорье, капилляры ССГМ суживаются на 36 % ($P < 0,001$), а их диффузионное расстояние возрастает на 8 % ($P < 0,01$) по сравнению с данными, полученными у здоровых животных с равным сроком пребывания в высокогорье (таблица 10, прил.; рисунок 7.1).

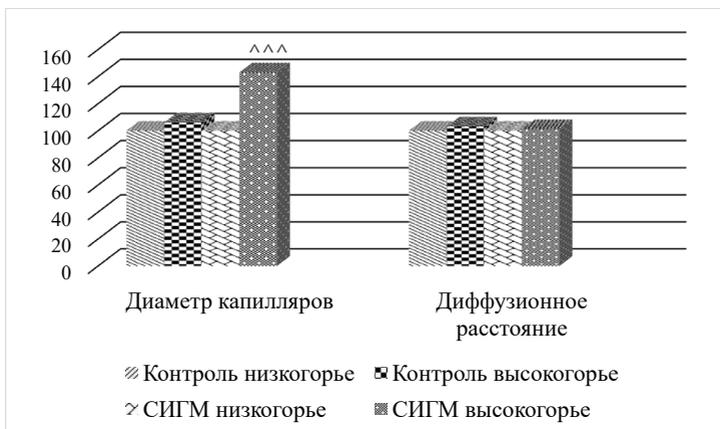
После БООСА в условиях высокогорья диаметр капилляров превышает данные низкогорных животных на 43 % ($P < 0,001$), без достоверных различий диффузионных расстояний (таблица 10, прил.; рисунок 7.2).

Сосудистая сеть ГЛБ формируется последовательно ветвящимися артериями с образованием всех звеньев микроциркуляторного русла – от артериол до венул и анастомозов между ними. При субтотальной ИГМ в условиях высокогорья все звенья микроциркуляторного русла подвергаются ремоделированию. На уровне артериолярного звена это выражается расширением просвета, полнокровием, утолщением эндотелия и медики (рисунок 7.3). Не исключено, что артериолы, наряду с капиллярами, принимают непосредственное участие в образовании СМЖ, то есть отмена парадигмы А. Крога [5, 37] справедлива не только по отношению к сосудистой системе вообще, но и по отношению конкретно к ССГМ.



Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. Различия достоверны между данными животных с и без ИГМ.

Рисунок 7.1 (диаграмма) – Диаметр и диффузионное расстояние капилляров сосудистого сплетения головного мозга у животных с ИГМ в высокогорье (%)



Примечание. ^^ – $P < 0,001$; ^^ – $P < 0,01$; ^ – $P < 0,05$. ^ – различия достоверны между данными, полученными в высокогорье и низкогогорье.

Рисунок 7.2 (диаграмма) – Диаметр и диффузионное расстояние капилляров сосудистого сплетения головного мозга при СИГМ в высокогорье (%)

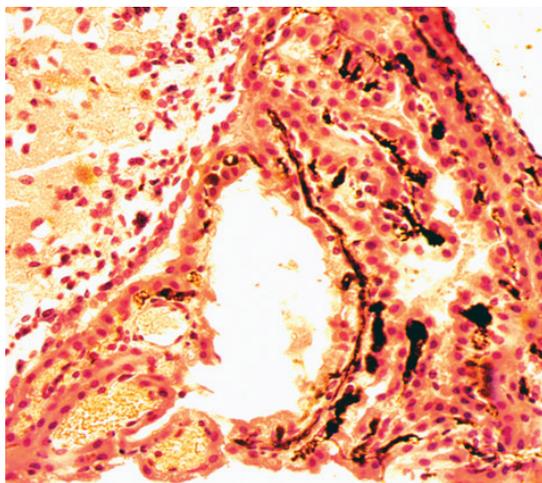


Рисунок 7.3 (микрофото) – Сосудистое сплетение головного мозга при его субтотальной ишемии в условиях высокогорья с расширенными, полнокровными капиллярами, артериолами и венулами, инъецированными тушью. Наблюдаются отек и набухание клеток, размыкание капиллярных петель, нарушение целостности эпителиального покрова желудочка, набухание глиальных клеток (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

Венулярное звено отличается усилением извитости, полнокровием, наличием анастомозов между собой и артериолами, что способствует передаче энергии артериолярного потока энергоемкому венозному. Развитие анастомозов предотвращает застой крови в венулярном отделе МЦР сосудистых сплетений. Кроме того, благодаря анастомозам частично реализуется один из механизмов ауторегуляции в ССГМ, ибо венулярное звено благодаря последним «узнает», что происходит в артериолярном звене, а артериолярное – в венулярном. Приведенный механизм, а также другие механизмы в условиях редуцированного мозгового кровообращения поддерживают адекватный потребностям эпендимоцитов кровотока, необходимый для продукции СМЖ.

В целом, отмечается перекалибровка сосудов. Артериолы частично переходят в разряд мелких артерий, а венулы – в разряд

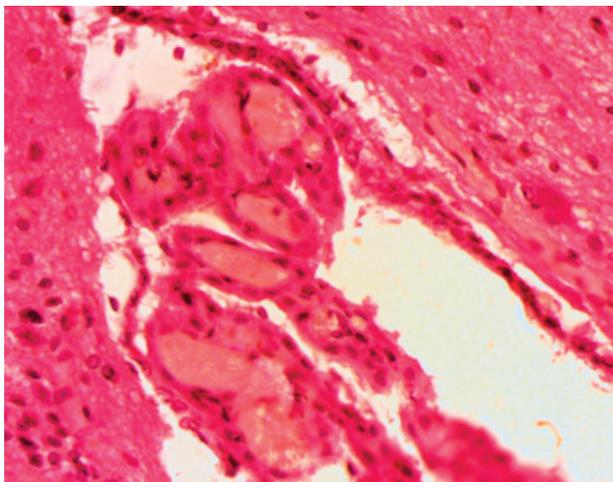


Рисунок 7.4 (микрофото) – Перекалибровка сосудистого компонента сосудистого сплетения головного мозга, отслоение эндимиального покрова желудочка, полнокровие паравентрикулярных кровеносных сосудов (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

мелких вен с возложением на себя соответствующей миссии. Изложенное создает структурную основу гиперфункции и гипертрофии сосудистой основы ССГМ (рисунок 7.4).

Эндимиальный покров ССГМ уплощается в результате снижения высоты и увеличения ширины эндимиоцитов, что приводит к расширению апикальной и базолатеральной поверхностей эпителия. Это сопряжено со стимуляцией образования СМЖ – основной функции ССГМ, облегчением перехода воды и других компонентов в СМЖ через ГЛБ в полость желудочков мозга (рисунок 7.5).

Как видно из таблицы 11 (прил.) и рисунка 7.6, при СИГМ в высокогорье объем эндимиоцитов возрастает на 48 %, объем ядра в 3,7 раз ($P < 0,001$), объем цитоплазмы – на 42 % в сравнении с данными здоровых животных. Такие разнонаправленные изменения приводят к увеличению ЯЦО на 133 % ($P < 0,001$).

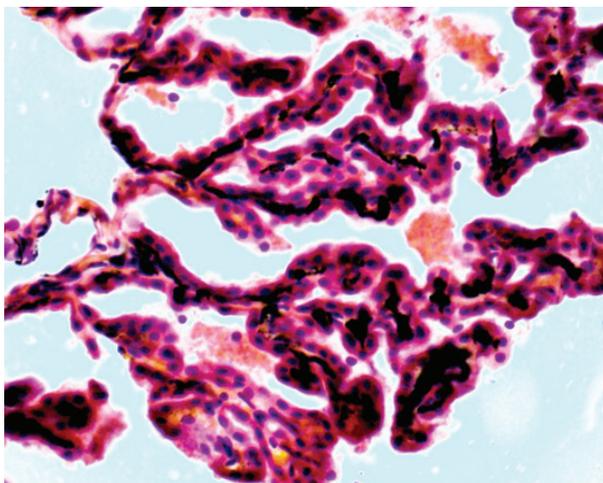
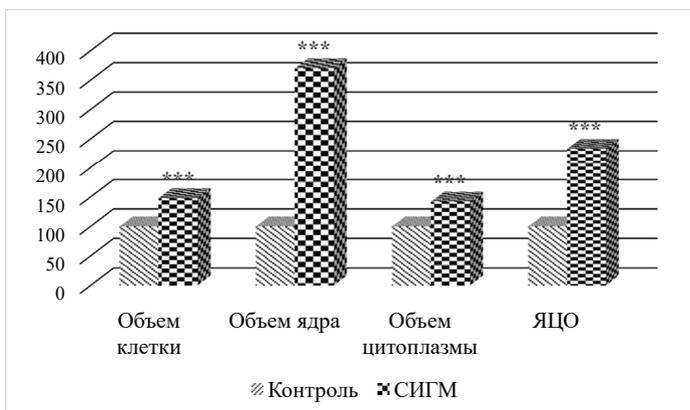


Рисунок 7.5 (микрофото) – Сосудистое сплетение головного мозга при его субтотальной ишемии в условиях высокогорья характеризуется уплощением эндотелиоцитов и плотной инъекцией кровеносных сосудов инъекционной массой, имбибицией крови в окружающее пространство (гематоксилин-эозин. Ув. 400)



Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. Различия достоверны между данными, полученными при ИГМ по сравнению с результатами интактных животных.

Рисунок 7.6 (диаграмма) – Изменение эндотелиоцитов при субтотальной ишемии головного мозга в условиях высокогорья (%).

Размеры эпендимоцитов нарастают за счет гипертрофии ядра и объема цитоплазмы. Очевидно, что гипертрофия ядра является структурным проявлением гиперфункции эпендимоцитов, направленной на обеспечение ЦНС адекватным количеством СМЖ (рисунок 7.7).

У животных с СИГМ, подвергшихся транспортировке на высоту 3200 м над ур. м. (таблица 11, прил.; рисунок 7.8) отмечается тенденция к набуханию клетки и ее главных компонентов. Так, объем эпендимальной клетки у крыс, побывавших в высокогорье, увеличивается в 3,4 раза ($P < 0,001$), объем ядра возрастает на 26 %, объем цитоплазмы – в 3,6 раза, а ЯЦО снижается на 58 % ($P < 0,001$) по сравнению с данными здоровых животных, побывавших в высокогорье.

После БООСА, воспроизведенной в высокогорье объем клетки возрастает на 39 % ($P < 0,001$), объем ядра – на 163 %, объем цитоплазмы на 35 % ($P < 0,01$), ЯЦО – на 75 % ($P < 0,01$) в сравнении с таковыми у крыс с СИГМ в низкогорье (см. таблицу 11, прил.; рисунок 7.8).

При внимательном рассмотрении фотоснимков (см. рисунок 7.7) между смежными эпендимоцитами локализованы микрополости, прикрытые с базальной стороны бета-катенином и открытые со стороны желудочков мозга. По данным О.В. Кирика с соавт. (2016), на границе эпендимоцитов в виде опоясывающего кольца находится бета-катенин, который располагается вблизи границ латеральных и базальных поверхностей клеток и отсутствует со стороны апикальной поверхности [44]. Мы полагаем, сквозь бета-катениновое покрытие в микрополости поступает NaCl, что обеспечивает работу N^+K^+ -насоса. Повышение концентрации NaCl в микрополости вызывает поток воды в эту же полость. Давление в полости повышается, и раствор покидает последнюю через непокрытый бета-катенином канал со стороны апикальной поверхности в просвет желудочка. В данном случае, речь идет о механизме, названном локальным осмосом.

В наших исследованиях, в условиях высокогорья СИГМ (таблица 12, прил.) вызывает рост уровня Na^+ в 2 раза

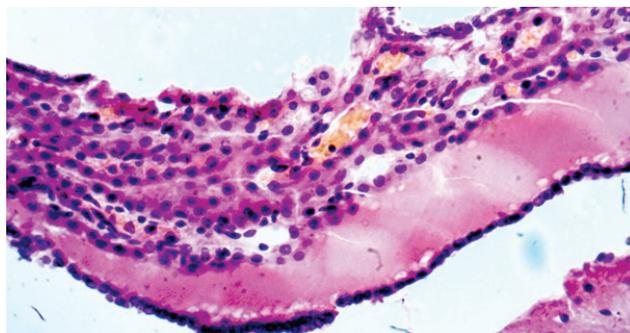
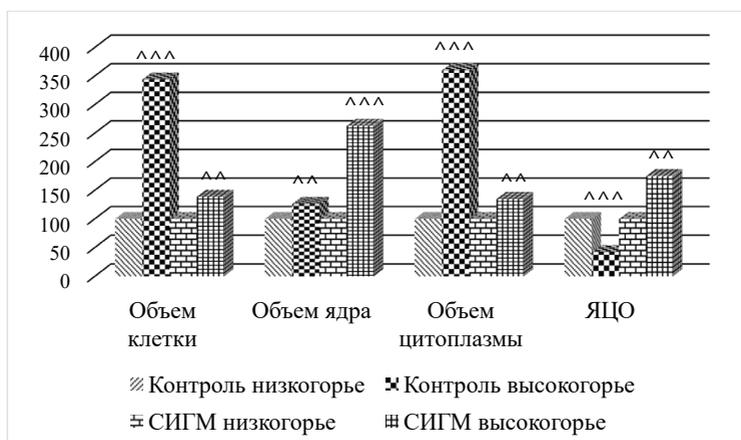


Рисунок 7.7 (микрофото) – Гипертрофия ядер энделиоцитов сосудистого сплетения, плазморрагия в подэнделимальное пространство (гематоксилин-эозин. Ув. 400)



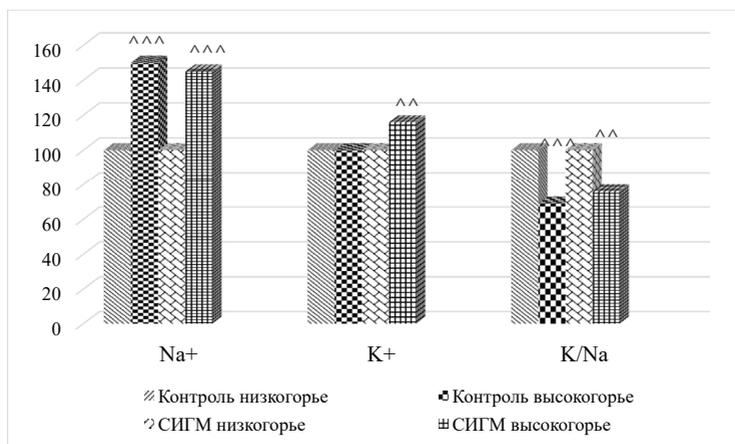
Примечание. ^{^^^} – $P < 0,001$; ^{^^} – $P < 0,01$; [^] – $P < 0,05$. ^ – различия достоверны между данными аналогичных опытов в высокогорье и низкогогорье.

Рисунок 7.8 (диаграмма) – Изменение энделиоцитов сосудистых сплетений головного мозга у животных с и без СИГМ в высокогорье в сравнении с низкогогорьем (%)

в сравнении с данными здоровых животных в горах и составляет $33,8 \pm 2,4$ ммоль/100 г против $16,4 \pm 0,6$ ммоль/100 г ($P < 0,001$). Одновременно возрастает уровень K^+ на 25 % ($P < 0,001$), что приводит к снижению K/Na соотношения на 40 % от исходных значений ($P < 0,001$).

При ИГМ, возникшей в высокогорье, отмечаются более высокие показатели Na^+ , чем в одноименной группе низкогорных животных; численно они составили $33,8 \pm 2,4$ ммоль/100 г против $23,2 \pm 1,7$ ($P < 0,001$). Уровень K^+ при ИГМ в горах возрос на 16 % ($P < 0,001$), а K/Na -коэффициент достоверно снизился на 59 % в сравнении с группой ИГМ в низкогорье (рисунок 7.9, таблица 12 (прил.)).

Таким образом, содержание Na^+ , K^+ и K/Na -соотношение при СИГМ по сравнению с данными здоровых животных характеризуется однонаправленностью, а именно: отмечается увеличение концентрации в головном мозге Na^+ и K^+ и снижение



Примечание. ^ – $P < 0,001$, ^^ – $P < 0,001$. Различия достоверны между данными аналогичных опытов в высокогорье и низкогорье.

Рисунок 7.9 (диаграмма) – Сравнительный анализ электролитов Na^+ , K^+ и K/Na коэффициента в ткани головного мозга при СИГМ в высокогорье и низкогорье (%)

K/Na независимо от места проведения эксперимента. Вместе с тем, у животных после проведения БООСА в высокогорье содержание Na^+ и K^+ превышает, а K/Na-отношение не достигает соответствующих величин, полученных в низкогорье.

Представленные материалы свидетельствуют об увеличении ионов Na^+ внутри клетки, однако эквивалентной замены внутриклеточного K^+ ионами Na^+ не происходит, так как концентрация K^+ в головном мозге не меняется, а при СИГМ в высокогорье даже увеличивается. Неконтролируемое скопление электролитов в клетках головного мозга становится токсичным, что приводит к «осмотическому взрыву» [55]. На нашем материале это выражается нарушением целостности барьерных систем головного мозга, микрососудистой дисфункцией, ионными, вазогенными отеками и геморрагической трансформацией.

Кроме того, нарушение эквивалентного обмена внутриклеточного K^+ на Na^+ является следствием замедления обмена веществ в головном мозге. Описано, что «в плазме и интерстициальной жидкости K^+ находится в ионизированной форме в то время, как большая часть внутриклеточного K^+ связана с белками (каждому грамму азота соответствует 2,8 мэкв, или 0,11 г калия), углеводами, креатинином и фтором. Эти связи K^+ весьма непрочны, что обеспечивает высвобождение внутриклеточного калия и выход его в интерстициальную жидкость при увеличении биологической активности клетки, сопровождающейся распадом гликогена и белка» [55]. Отсюда следует, что при СИГМ распад гликогена и белка в клетках головного мозга замедлен, а биологическая активность клеток снижена.

Ремоделирование в макроциркуляторной подсистеме в высокогорье затрагивает эндотелиальную, мышечную и адвентициальную оболочки сосудистой стенки, паравазальное окружение, реологию крови и имеет выраженный гетерогенный характер (см. рисунки 7.3–7.5, 7.7). Это связано с тем, что даже у здоровых животных в обычной среде обитания механизмы функционирования мозгового кровотока имеют случайный, стохастический характер [37], что в высокогорье проявляется более зримо.

«Борьба за кислород» [12] оборачивается в высокогорье централизацией кровообращения в угоду наиболее важным органам, в том числе головному мозгу. В условиях БООСА это приводит к усилению кровотока по позвоночным артериям, повышению роли системных и межсистемных анастомозов. Свидетельством тому служит поступление инъекционной массы в области макроциркуляторной подсистемы кровеносного русла головного мозга, снабжаемые ветвями средней и передней мозговых артерий. В связи с этим сосудистая оболочка мозга выглядит под микроскопом чрезвычайно мозаичной.

Так, 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 (рисунки 7.10, 7.11).

Не менее выраженной гетерогенностью характеризуется ремоделирование сосудистой стенки. При этом со стороны эндотелия отмечается набухание эндотелиоцитов, разрастание субэндотелия и даже повреждение люминальной поверхности внутренней оболочки кровеносных сосудов.

В средней оболочке отмечается изменение направления мышечных волокон, где появляются щели и вакуоли, заполненные плазмой крови, иногда с примесью инъекционной массы или наличием форменных элементов крови. В облитерированных сосудах в сосудистой стенке отмечается разрастание соединительной ткани. Гладкомышечные клетки теряют свою форму. Обычно гладкомышечные клетки имеют веретенообразную форму, окружены тонким слоем интерстиция. После БООСА они приобретают более округлую форму, а расположенный между ними интерстиций подвергается отеку, раздвигая смежные гладкомышечные клетки, что создает впечатление гипертрофии средней оболочки сосуда.

Судя по нашим данным, редукция кровотока снижает тангенциальное напряжение сосудистой стенки, что является причиной

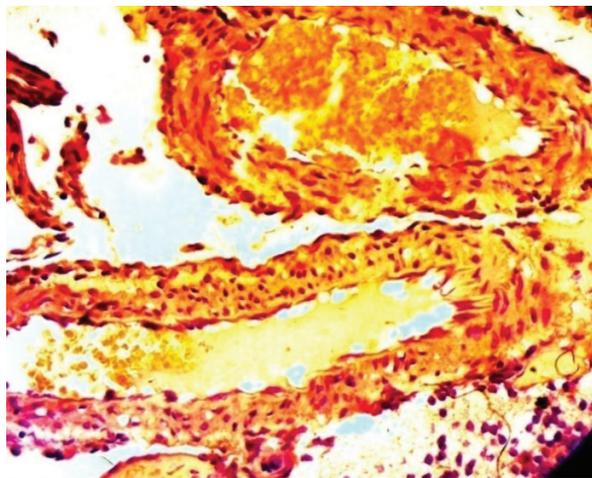


Рисунок 7.10 (микрофото) – Деформация артерий и вены мягкой мозговой оболочки при субтотальной ишемии головного мозга в высокогорье. В артерии наблюдается стаз, в вене – сепарация крови; наблюдается повреждение эндотелия, отек меди, гладкомышечные клетки теряют свою форму и ориентацию (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

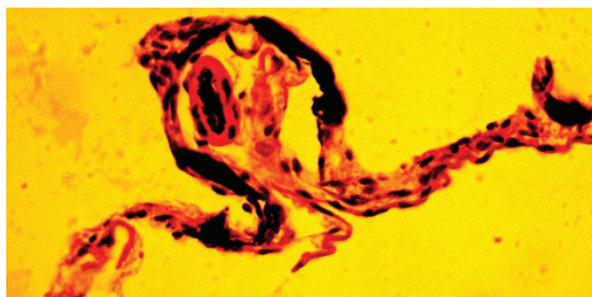


Рисунок 7.11 (микрофото) – Прерывистая инъекция кровеносных сосудов мягкой мозговой оболочки после БООСА в высокогорье (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

ремоделирования гладкомышечных клеток средней оболочки кровеносных сосудов в макроциркуляторной подсистеме сосудистой системы головного мозга.

В адвентициальной оболочке отмечается разрастание соединительно-тканых элементов, что может отразиться на функции местных эндокринных структур, вызывающих сосудистые эффекты. По А.Я. Бабиянцу с соавт., «...адвентиция содержит в своем составе соединительно-тканые элементы со встроенными в них гранулосодержащими клетками и нервными волокнами, что свидетельствует о наличии субстрата для местных вазоактивных влияний, провоцирующих сокращение и расслабление сосудистых стенок» [10].

В подсистеме микроциркуляции сосудистой системы головного мозга, расположенной в зоне ветвления средней и передней церебральных артерий гетерогенность ремоделирования выражена более ярко, чем в подсистеме макроциркуляции. Гетерогенность не является специфическим проявлением ни субтотальной ИГМ, ни высокогорной гипоксической гипоксии, она – неотъемлемый атрибут деятельности мозга. Даже в условиях абсолютного покоя «не все функциональные единицы мозга «...работают одинаково активно в одно и то же время, а значит, они имеют разные метаболические потребности» [10]. По утверждению Д.С. Саркисова (1977), из общего числа одноименных структур, активно функционирует лишь какая-то их часть [77]. Это явление автором названо «принципом попеременной (асинхронной) работы одноименных структур», а Г.Н. Крыжановский (1974) назвал это явление «принципом перемежающейся активности функционирующих структур» [51].

Как показывают наши результаты, высокогорная гипоксия совместно с субтотальной ишемией всего лишь модифицирует распределение активности нейронов и снабжающих их нутриентами и кислородом кровеносных сосудов, что выражается полным отключением от кровотока и инъекционной массы одних сосудов, не доступных кровотоку, но способных пропускать через себя инъекционную массу других сосудов, наличием элементов крови в третьих сосудах (рисунок 7.12).

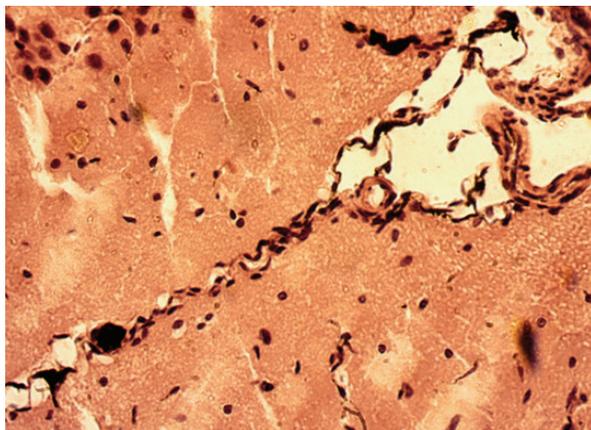


Рисунок 7.12 (микрофото) – Облитерация одних сосудов сочетается с полноценной инъецией других при субтотальной ишемии головного мозга в условиях высокогорья (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

Кроме того, на уровне капиллярного звена микроциркуляции наблюдаются сосуды абсолютно пустые, обтурированные клеточными элементами или загустевшей плазмой крови. Наряду с этим встречаются функционирующие капилляры, содержащие цельную кровь.

Несколько иная картина ремоделирования реологии крови, функции эндотелиальной, мышечной, адвентициальной оболочек сосудистой стенки и паравазального окружения наблюдается в макроциркуляторной подсистеме в зоне кровоснабжения ветвями задней мозговой артерии и центральных артерий мозга. В целом, ремоделирование в подсистеме макроциркуляции характерно для гиперволемии и избыточного кровообращения, тогда как выше шла речь об изменениях этой подсистемы в условиях гиповолемии и редуцированного кровотока.

Наиболее общим проявлением ремоделирования выступает расширение просвета разных звеньев кровеносного русла с хорошим наполнением кровью или инъекционной массой. Характерны также сепарация – гидродинамическое расслоение крови на форменные элементы и плазму. Дилатация кровеносных сосудов

(венул) детерминирована многими причинами. Одной из них является высокогорная централизация кровообращения с одновременным выбросом из депо. Объем крови, поступающий в базилярную систему мозга нарастает, тангенциальное напряжение сосудистой стенки увеличивается, напряжение текущей крови меняется, на что эндотелий отвечает синтезом противосвертывающих и сосудорасширяющих веществ. «Поэтому, чем больше давление и скорость движущейся крови, тем реже образуются тромбы» [26]. Эти приспособительные реакции способствуют, наряду с активацией межсистемных анастомозов, перебросу части крови из базилярного бассейна в каротидную систему. Причиной сепарации крови в просвете кровеносных сосудов, скорее всего, является полицитемия, которая наблюдается в первые дни пребывания на перевале Туя-Ашуу [39, 74].

Здесь, как и в бассейне средней и передней мозговых артерий, часто встречаются лейкоциты, приставшие к люминальной поверхности сосудистой стенки, главным образом, на уровне микроциркуляторного русла. Объяснить физиологическое значение данного феномена трудно. Есть утверждение [37], что адгезия лейкоцитов к внутренней стенке микрососуда способствует колебанию скорости кровотока и величины pO_2 в капиллярах. В свою очередь, «колебательный процесс снабжения тканей кровью и кислородом по ряду физиологических причин может быть более выгоден, чем равномерный, медленный кровоток, особенно, если потребление кислорода тканями также все время колеблется».

Ремоделирование сосудистой стенки и паравазального окружения сопряжено с редукцией либо избыточным кровенаполнением просвета сосудистой системы. Там, где превалирует редукция наполнения кровью, в сосудистой стенке отмечаются складчатость эластической мембраны, нарушение пространственной ориентации гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов, что вызывает сужение просвета сосуда. Следовательно, уменьшение просвета – это не результат спазма, а результат структурной реорганизации сосудистой стенки. В случае избыточного кровенаполнения складчатость эластических мембран сглаживается,

наблюдается укрупнение гладкомышечных клеток, скорее всего не из-за гипертрофии, а в результате их отека и набухания, они становятся мозаичными.

Паравазальное окружение в микроциркуляторной подсистеме характеризуется инфильтрацией прилежащей ткани мозга лейкоцитами и отечной жидкостью, что является проявлением воспалительной реакции (рисунок 7.13). В других участках можно наблюдать мелкие ишемические инфаркты. Во многих случаях судьбу вещества мозга при нарушениях церебрального кровообращения вершит состояние гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров и их дисфункция.

Обнаруженные изменения в виде паравазального отека, клеточной инфильтрации, воспалительной реакции, микронекроза вещества мозга отражаются на поведенческой активности животных.

У животных, которым СИГМ моделировалась в высокогорье (таблица 13, прил.) имеет место снижение локомоторной

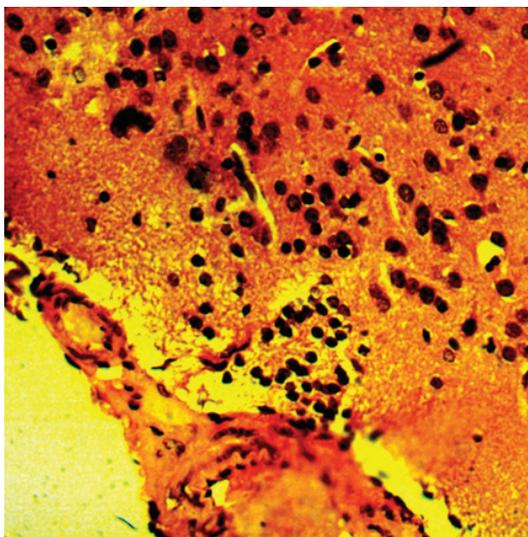


Рисунок 7.13 (микрофото) – Паравазальный отек, клеточная инфильтрация, воспалительная реакция, микронекроз вещества мозга (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

активности по наружным квадратам на 62 % ($P < 0,001$), выходов в центр поля – на 90 % ($P < 0,01$), груминга – на 25 % ($P < 0,01$); количество стоек увеличивается на 63 % ($P < 0,01$), заглядываний в норки – на 14 % по сравнению с данными здоровых животных, побывавших в высокогорье; дефекация не претерпевает достоверных изменений, а мышечная сила снижается на 54 % ($P < 0,001$).

Показатели двигательной и поведенческой активности у животных с СИГМ, возникшей в высокогорье превалируют над соответствующими данными, полученными в аналогичных опытах в низкогорье (см. таблицу 13, прил.), особенно норочного рефлекса ($P < 0,05$). В то же время работоспособность крыс с ИГМ, возникшей в высокогорье, сравнительно снижена, что может быть связано с затратой части резервного потенциала животных на адаптацию подъем на высоту и спуск оттуда.

Таким образом, при СИГМ в условиях высокогорья наблюдается гиперемия сосудистого компонента сосудистого русла и сосудистого сплетения головного мозга, гипертрофия и гиперфункция эндимиоцитов на фоне более выраженного ремоделирования макро- и микроциркуляторной подсистем кровеносного русла головного мозга. Это является проявлением компенсаторно-приспособительной реакции сосудистого сплетения желудочков головного мозга, направленной на обеспечение адекватного количественного и качественного синтеза спинномозговой жидкости на фоне редуцированного церебрального кровотока в условиях высокогорной гипоксической гипоксии.

Содержание Na^+ , K^+ и K/Na -соотношения при СИГМ по сравнению с данными здоровых животных характеризуется односторонностью, а именно: отмечается увеличение концентрации в головном мозге Na^+ и K^+ и снижение K/Na независимо от места проведения эксперимента. Вместе с тем, у животных после проведения БООСА в высокогорье содержание Na^+ и K^+ превышает, а K/Na -отношение не достигает соответствующих величин, полученных в низкогорье. Все вышеперечисленное находит выражение в угнетении двигательной, психоэмоциональной активности и работоспособности у животных.

Глава 8

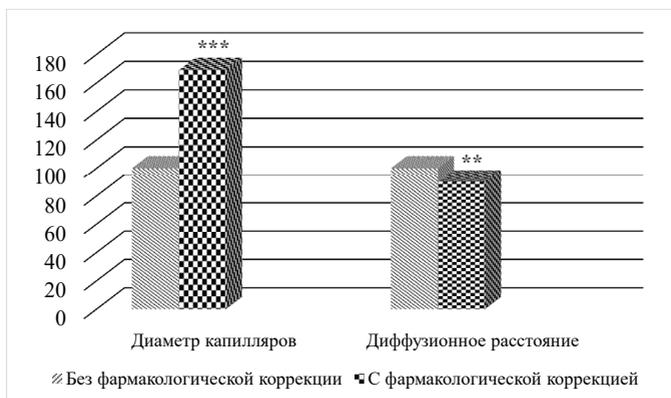
ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЕГО СИГМ В УСЛОВИЯХ НИЗКОГОРЬЯ

Уже в низкогорной серии опытов отчетливо проявляется действие глибенкламида на состояние сосудистого сплетения и микроциркуляцию головного мозга при его СИГМ (таблица 14, прил.; рисунок 8.1). Отмечается достоверное увеличение диаметра капилляров на 69 % ($P < 0,001$), а диффузионное расстояние капилляров – на расстояние, равное сумме радиуса капилляра, $1/2$ ширины эндимиоцитов и толщины компонентов стромы ССГМ, расположенного между ними снижается 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. Каких-либо гемореологических отклонений не наблюдается (рисунок 8.2).

Следующим составляющим ССГМ являются компоненты стромы, включающие клетки, межклеточное вещество, представленное коллагеновыми и ретикулярными волокнами, а также основным веществом [37]. Утолщение прослойки компонентов стромы между синусоидальными капиллярами и эндимиоцитами происходит за счет отека, что показано на рисунке 8.2. Глибенкламид предотвращает развитие отека мозга при ишемии, но в компонентах стромы этого нет.

Морфометрические показатели эпителия ССГМ при применении глибенкламида, характеризуются следующими особенностями, по сравнению с данными ИГМ без применения препарата (таблица 15, прил.; рисунок 8.3): в частности, коррекция СИГМ глибенкламидом в условиях низкогорья вызвала достоверно значимое уменьшение объема ядра на 24 % ($P < 0,05$), что повлекло за



Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. Различия достоверны между данными опытов с и без применения глибенкламида.

Рисунок 8.1 (диаграмма) – Влияние глибенкламида на диаметр и диффузионное расстояние капилляров сосудистого сплетения при СИГМ в низкоргорье (%)

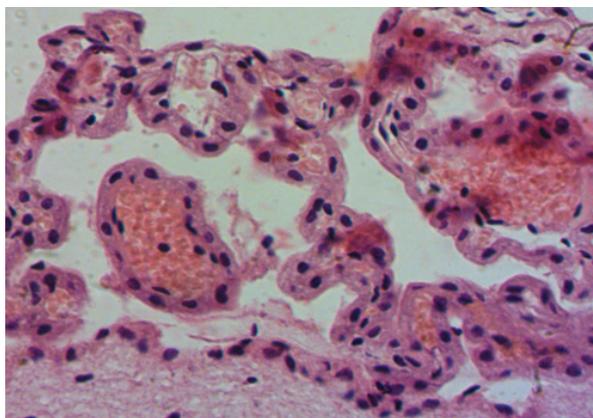
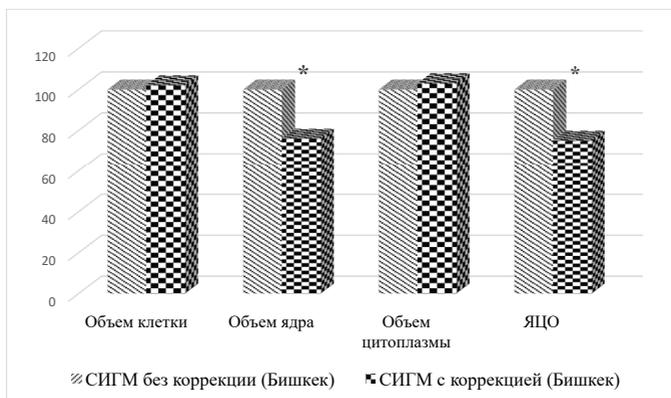


Рисунок 8.2 (микрофото) – Утолщение прослойки компонентов стромы между синусоидальными капиллярами и эндотелиоцитами за счет отека (гематоксилин-эозин. Ув. 400)



Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. * – Различия достоверны между данными сравниваемых групп опытов.

Рисунок 8.3 (диаграмма) – Сравнительный анализ эффекта глибенкламида на стромальный компонент сосудистых сплетений желудочков головного мозга при СИГМ в низкогорье (%)

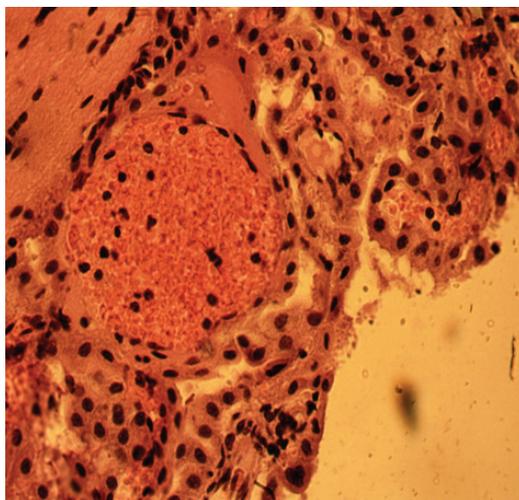


Рисунок 8.4 (микрофото) – Сосудистое сплетение при СИГМ на фоне применения глибенкламида сохраняет свое типичное строение без патологических изменений (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

собой снижение ЯЦО на 25 % ($P < 0,05$), остальные показатели не имели значимых отличий от показателей в опытах без применения глибенкламида. Это означает, что эпендимоциты при субтотальной ишемии головного мозга на фоне применения глибенкламида функционируют с меньшим напряжением, чем в опытах без применения препарата.

Полученные результаты означают, что эпендимоциты и капилляры ССГМ при субтотальной ишемии головного мозга на фоне применения глибенкламида функционируют с меньшим напряжением, чем в опытах без применения препарата (рисунок 8.4). Сосудистое сплетение сохраняет типичное строение, без характерных изменений.

Под действием глибенкламида после БООСА ослабевают или исчезают вазальные, интра- и паравазальные нарушения, причем, более рельефно они отражаются на ремоделировании сосудистой стенки (рисунки 8.5, *а*, *б*). В подсистеме макроциркуляции это выражается уменьшением спазма артерий мышечно-эластического типа, пролиферацией подэндотелиального слоя, нарушением целостности эндотелия и отеком меди сосудистой стенки (рисунок 8.5, *б*). Эффект глибенкламида сопряжен с подавлением активности рецепторов 2-го типа (Sur2), локализованных в сосудистой стенке и представляющих собой регуляторные субъединицы калиевых АТФ-зависимых каналов. Правда, действие глибенкламида на Sur2 на два порядка менее выражено, чем на Sur1 [198]. Это не исключает важную роль АТФ-зависимых каналов, регулируемых белком-рецептором Sur2 β в развитии гипоксической и гиперкапнической церебральной вазодилатации [159]. Можно предположить, что глибенкламид блокирует Sur2 β -Kir6.1-каналы сосудистой стенки подобно тому, как он блокирует K_{ATP} -каналы в β -клетках поджелудочной железы и Sur1-TRPM4 – каналы нервных клеток, и это играет ключевую роль в механизме благотворного действия препарата.

В микроциркуляторной подсистеме реже встречаются разрыхление, вакуоли и щели в меди сосудистой стенки, чем при субтотальной ИГМ без коррекции глибенкламидом. По всей

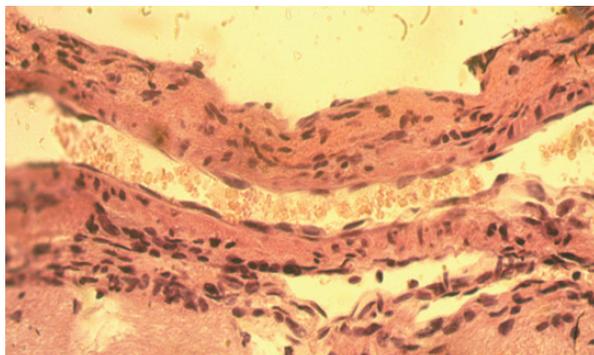


Рисунок 8.5, *а* (микрофото) – Артерия мышечно-эластического типа в подсистеме макроциркуляции с пролиферацией подэндотелиального слоя, нарушением целостности эндотелия и отеком меди (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

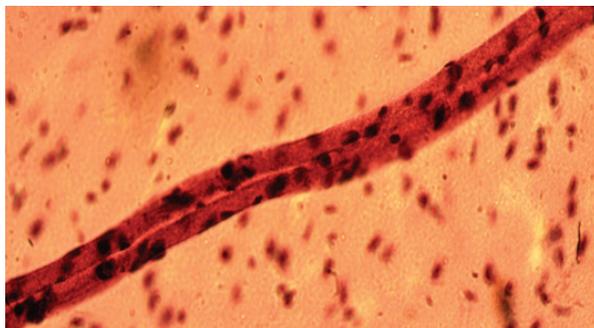


Рисунок 8.5, *б* (микрофото) – Мелкая артериальная ветвь в подсистеме микроциркуляции без нарушения структуры сосудистой стенки (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

вероятности, блокада глибенкламидом SUR2 β -Kir6.2-каналов предохраняет сосудистую стенку от нарушения внутриклеточного метаболизма и влияния сдвигов электролитного гомеостаза. Активация компенсаторно-приспособительных процессов со стороны меди сосудистой стенки под действием глибенкламида способствует относительной сохранности механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения. В результате, реже, чем в группах контроля, встречаются дистония и атония, вовсе отсутствуют облитерация и микроангиопатии, а реактивность МЦР сохраняется.

Уменьшение степени ремоделирования структурной организации под действием глибенкламида способствует реализации эндотелием своей функциональной специализации. В первую очередь, способности синтезировать оксид азота (NO). В этом аспекте предполагается, что в условиях циркуляторной гипоксии и редуцированного кровотока гликокаликс эндотелия, как датчик, улавливает напряжение сдвига крови и передает это эндотелиоцитам, которые синтезируют NO [220]. В результате, в опытах с применением глибенкламида наступает дилатация тех сосудов, которые в группах контроля спазмированы.

Способность эндотелия выполнять свою эндокринную функцию в определенной степени поддерживает адекватный уровень гемореологии. При этом, если сепарация и гидродинамическое расслоение крови, адгезия эритроцитов, сладж-феномен устраняются, то адгезия лейкоцитов к люминальной поверхности сосудов остается.

Глибенкламид способствует сохранению структурно-функциональной обособленности адвентиция в капиллярном звене МЦР головного мозга. Это гарантирует адекватное обеспечение сосудистой стенки кислородом, нутриентами и удалению продуктов метаболизма.

Не менее важное значение имеет реализация регуляторной функции нервного аппарата адвентиции.

Существенные сдвиги происходят на уровне гематоэнцефалического барьера, который включает в себя капилляр, окруженный астроцитами и нейроны с их оболочками. Судя по результатам

наших исследований просветленных препаратов, роль глибенкламида заключается в усилении перемежающейся активности артериол и прекапилляров, что обеспечивает попеременное открытие капилляров. В условиях редуцированного мозгового кровотока перемежающаяся активность капилляров является способом доставки кислорода к участкам мозга с низким pO_2 . Считается, что это может вызвать ускорение кровотока, но если через какое-то время pO_2 в данном участке восстановится, то скорость кровотока опять снизится [37].

Блокада глибенкламидом SUR1-TRPM4-каналов предотвращает отек астроцитов, что подтверждается в наших экспериментах отсутствием апоптоза и некроза на гистологических препаратах. При этом одним из показателей состояния SUR1-TRPM4-каналов является содержание электролитов в тканях головного мозга [200].

Зависимость влияния глибенкламида на содержание Na^+ , K^+ и K/Na в головном мозге при ИГМ отражена в таблице 16 (прил.).

Как видно из таблицы, содержание Na^+ в тканях мозга при его субтотальной ИГМ без применения глибенкламида составляет $23,2 \pm 1,7$ ммоль/100 г, тогда как на фоне применения глибенкламида приближается к значениям контроля, составляя $11,01 \pm 0,4$ ммоль/100 г ($P < 0,001$). Следовательно, препарат предотвращает поступление за Na^+ ионов хлора и воды с последующим развитием отека нейроцитов и глиальных клеток центральной нервной системы, что сопряжено с блокадой SUR1-TRPM4-каналов [200]. Содержание K^+ и K/Na -коэффициента статистически не отличается от исходных величин, но все же наблюдается тенденция увеличения содержания K^+ в веществе мозга при БООСА, что свидетельствует об определенных изменениях внутриклеточного метаболизма мозга, поскольку отношение внеклеточного K^+ к внутриклеточному является показателем активности внутриклеточного метаболизма [55].

Вышеизложенные изменения сосудистого сплетения и микроциркуляции головного мозга при его ишемии отражаются на поведенческой активности и работоспособности

животных и модифицируются под действием глибенкламида (таблица 17, прил.).

Животные, получающие препарат в остром периоде СИГМ, показали более высокую локомоторную активность. Это выражается нарастанием числа пересеченных наружных квадратов в 2,94 раза, внутренних – в 3,14 раз, стоек в 2,25 раз и работоспособности – в 2,33 раза с падением числа дефекаций в 5 раз.

Таким образом, глибенкламид оказывает существенное влияние на МЦР головного мозга и ССГМ, а также на поведенческую активность и работоспособность животных при ишемии головного мозга. Это влияние реализуется путем ингибирования каналов и предупреждения неконтролируемого поступления ионов Na^+ в нейроны и нейроглиальные клетки, что предотвращает развитие отека мозга.

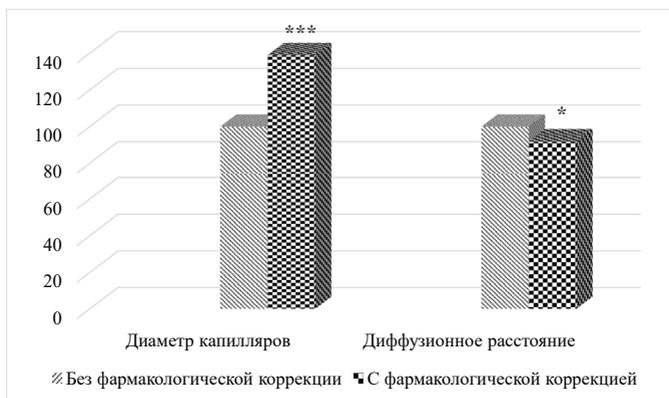
Глава 9

ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЕГО ИШЕМИИ В ВЫСОКОГОРЬЕ

В таблице 18 (прил.) и на рисунке 9.1 приводятся наши данные о действии глибенкламида на сосудистое сплетение и микроциркуляцию головного мозга при СИГМ в высокогорье. Из таблицы следует, что независимо от высоты местности у животных с ишемией головного мозга под действием препарата происходит увеличение диаметра капилляров и снижение диффузионных расстояний капилляров.

Изменение диаметра, а следовательно, и просвета капилляров ССГМ не пассивный, а активно регулируемый процесс. На это указывает наличие в стенке капилляров гладкомышечных клеток и богатая сеть периадвентициальных нервных сплетений, состоящих из миелиновых и безмиелиновых волокон [22, 48]. Кроме того, сосудистое сплетение обильно снабжено рецепторными структурами [105], которые могут служить мишенью нейрогуморального влияния на кровоток в ССГМ. Возможно, поэтому при СИГМ без применения глибенкламида наблюдается резкое расширение кровеносных сосудов ССГМ и замедление органного кровотока. У животных с применением глибенкламида этих изменений не отмечается. В опытах с применением глибенкламида визуализируются значительно реже дистрофия эпендимоцитов, вакуолизация цитоплазмы, глыбчатый распад ядер, усиление апоптоза, нарушение проницаемости капилляров, кровоизлияния в строму, которые являются структурной основой функциональных нарушений кровотока в ССГМ после БООСА.

Глибенкламид оказывает существенное влияние не только на сосудистое русло, но и на эпендимиальный покров ССГМ

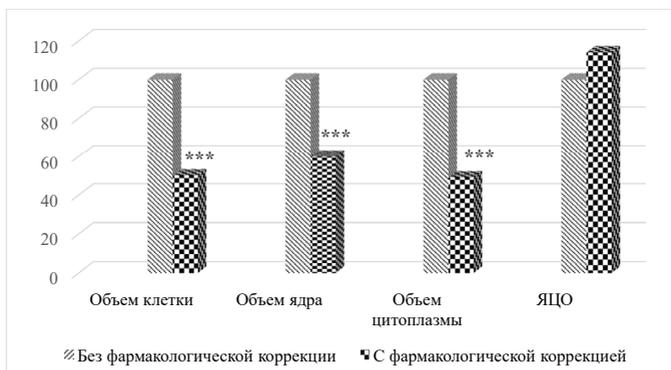


Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. * – различия достоверны в группе с фармакологической коррекцией по сравнению с результатами без применения препарата.

Рисунок 9.1 (диаграмма) – Влияние глибенкламида на диаметр и диффузионное расстояние капилляров при СИГМ в высокогорье (%)

(таблица 19, прил.; рисунок 9.2). Объем эндимиальных клеток после применения глибенкламида в среднем снизился на 51 % ($P < 0,001$), объем ядра уменьшился на 40 % ($P < 0,001$), а объем цитоплазмы – на 51 % ($P < 0,001$).

Сравнительная оценка полученных результатов с применением глибенкламида показала, что высота и объем эндимиоцитов в низкогорье превышают, а в высокогорье не достигают исходных величин, что обусловлено тем, что в условиях высокогорья даже у интактных животных отмечается увеличение размеров эндимиоцитов вследствие отека по сравнению с данными здоровых животных в предгорье. Причем, в низкогорье размеры эндимиоцитов нарастают, главным образом, за счет цитоплазмы, в высокогорье – за счет ядра (см. таблицу 19, прил. рисунок 9.3.). Поэтому значения ядерно-цитоплазматических индексов эндимиоцитов у животных с ИГМ в высокогорье значительно превышают данные, полученные в низкогорье. Изложенное позволяет предположить, что рецептор сульфонилмочевины-1 (SUR1) в высокогорье становится более чувствительным к глибенкламиду, чем в низкогорье.



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

Рисунок 9.2 (диаграмма) – Влияние глибенкламида на эндимоциты сосудистых сплетений желудочков головного мозга при СИГМ в высокогорье (%)

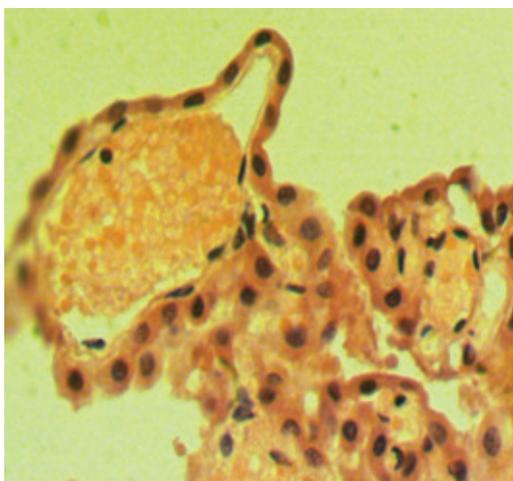


Рисунок 9.3 (микрофото) – Гипертрофия ядер эндимоцитов при СИГМ на фоне применения глибенкламида в высокогорье (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

Отметим, что исследования по оценке влияния на эпэндимоциты будут продолжены.

В подсистеме микроциркуляции на уровне гематоэнцефалического барьера или нейрососудистого блока эффект глибенкламида связан с деятельностью SUR1-TRPM4 каналов [117, 202]. Канал SUR1-TRPM4 образуется путем коассоциации SUR1 с АТФ и кальций-чувствительным неселективным катионным каналом, транзиторным рецепторным потенциалом меластанина 4 (TRPM4) [117]. Мы считаем, что активация деятельности SUR1-TRPM4 каналов является основным молекулярным механизмом «случайной некротической гибели клеток» в ЦНС, которая наблюдается в опытах с моделированием СИГМ в высокогорье без применения глибенкламида. Эндотелиальные клетки капилляров набухают, их проницаемость нарастает, повышается «утечка» воды, ионов, макромолекул из капиллярного просвета в паренхиму головного мозга, усиливается поток Na^+ в клетки, что подтверждается определением концентрации его в сухом веществе головного мозга (таблица 20, прил.). Содержание Na^+ в паренхиме мозга после БООСА повышается, по сравнению с данными здоровых животных в предгорье в 2,1 раза и в 2,06 раза в высокогорье. Блокада каналов SUR1-TRPM4 глибенкламидом резко снижает поступление Na^+ в клетки, и содержание его в веществе мозга не отличается от контрольных значений как в низкогорной, так и высокогорной группах.

Содержание K^+ в мозге животных с СИГМ в высокогорье, на фоне применения глибенкламида снижено на 29 % по сравнению с данными опытов без применения препарата, что означает интенсивность клеточного обмена в головном мозге в опытах с применением глибенкламида выше, чем в опытах без применения препарата. Вероятнее всего это связано с тем, что основная часть внутриклеточного K^+ связана с белками и углеводами, креатином и фосфором и покинуть клетку в таком состоянии K^+ не может [55]. Высвобождение K^+ и выход его из клетки становится возможным только в результате катаболизма белков и гликогена.

Таким образом, повышение концентрации K^+ в клетках головного мозга в экспериментах с СИГМ свидетельствует о снижении интенсивности внутриклеточного метаболизма, а снижение K^+ в опытах с применением глибенкламида говорит об относительной нормализации обмена веществ в клетках мозга.

У животных с СИГМ без применения глибенкламида в условиях высокогорья одновременно увеличивается концентрация Na^+ в головном мозге на 106 %, K^+ – на 25 % по сравнению с данными здоровых крыс. Это приводит к снижению K/Na -соотношения с $2,2 \pm 0,09$ в норме до $1,6 \pm 0,6$ – при БООСА. Как отмечалось ранее, такое неэквивалентное скопление Na^+ в клетках сопровождается «осмотическим взрывом» [55], что приводит к «случайной некротической гибели клеток» [204]. Напротив, в опытах, где БООСА проводилась на фоне применения глибенкламида, содержание Na^+ и K^+ в мозге, а также K/Na -соотношения приближаются к исходным значениям и «случайная некротическая гибель клеток» резко уменьшается.

Вопрос о механизме действия глибенкламида на ССГМ в условиях высокогорной гипоксии в литературе не обсуждается и однозначного ответа на него нет. В связи с этим можно лишь выдвинуть ряд предположений.

Во-первых, глибенкламид блокирует располагающиеся в гладких мышцах сосудов K -АТФ-каналы, состоящие из $Kir6.1$ и $SUR2\beta$ субъединиц и каналы в эндотелиальных клетках, состоящих из $SUR1$ и $TRPM4$ -субъединиц, предотвращая развитие цитотоксического отека и морфофункционального нарушения сосудистой стенки. Иными словами, благотворный эффект препарата проявляется за счет ингибирования K_{ATP} ($SUR1$ - $Kir6.2$)-каналов эпендимоцитов.

Во-вторых, глибенкламид оказывает нейротропный эффект, что вторично положительно отражается на ССГМ.

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

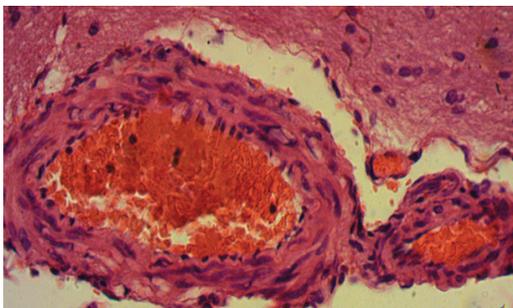


Рисунок 9.4 (микрофото) – Сосуды макроциркуляторной подсистемы мозга при его СИГМ на фоне применения глибенкламида в условиях высокогорья. Утолщение интимы, пролиферация подэндотелиального слоя, переориентация ядер гладкомышечных клеток, формирование щелей в меди (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

(рисунок 9.4). Эти изменения, по сути своей, являются компенсаторно-приспособительными, направленными на сбалансирование емкости кровеносного русла и объема протекающей по нему крови.

При чрезвычайном напряжении компенсаторно-приспособительных сосудистых реакций происходит формирование щелей, вакуолей в меди, заполненных отечной жидкостью, их можно отнести к разряду патологических проявлений. Механизм их развития связан с деятельностью каналов, состоящих из Kir6.1 и SUR2 β субъединиц. Под действием комбинации высотной гипоксической и циркуляторной гипоксий эти каналы мембран гладкомышечных клеток стенки кровеносных сосудов раскрываются, что создает условия потоку Na⁺ в клетки, отеку последних и цитотоксическому повреждению.

Глибенкламид ингибирует раскрытие каналов и предотвращает переход компенсаторно-приспособительных реакций в разряд патологических. Относительно эффективное функционирование сосудистой стенки поддерживает адекватный создавшимся условиям кровотока в макроциркуляторной подсистеме мозгового кровообращения (рисунок 9.5).

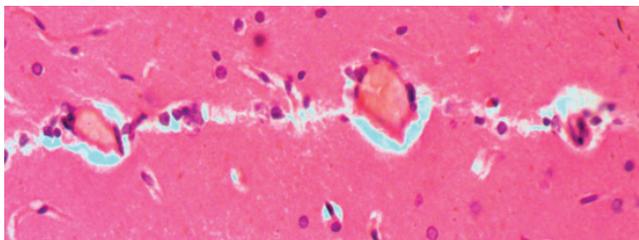


Рисунок 9.5 (микрофото) – Отмечается усиление кровотока в венулярном звене микроциркуляторного русла (гематоксилин-эозин. Ув.400)

Ауторегуляторные реакции артерий головного мозга при повышении давления спинномозговой жидкости (СМЖ) приводят к дилатации прекапиллярного звена МЦР и усилению венозного оттока [10], то есть СМЖ вырабатываемая сосудистым сплетением головного мозга (ССГМ) принимает участие в регуляции церебрального кровообращения.

Наши эксперименты с моделированием субтотальной ИГМ путем БООСА в высокогорье на фоне применения глибенкламида показали, что препарат снижает степень развития ионного, цитотоксического, вазогенного отеков, геморрагической конверсии «случайной гибели клеток» и улучшает исходы опытов, в частности отмечается благотворное действие глибенкламида на двигательную и поведенческую активность животных (таблица 21, прил.).

Так, под действием глибенкламида у животных возросла локомоторная активность на 133 % ($P < 0,001$) по сравнению с животными без коррекции, количество стоек увеличилось в названной группе в 3 раза, груминга – в 4,3 раза ($P < 0,05$), а работоспособность крыс возросла в 2,6 раза ($P < 0,001$).

Подводя итог вышеизложенному можно сказать, что глибенкламид модифицирует ремоделирование ангиоархитектоники сосудистой стенки, реологию циркулирующей крови и паравазального окружения после БООСА, а также макро- и микроциркуляторных подсистем кровеносной системы головного мозга

в условиях высокогорной гипоксической гипоксии. Препарат, блокируя SUR1-TRPM4-каналы, значительно уменьшает явления вазогенного и цитотоксического отеков, причем, в высокогорной серии животных этот эффект более выражен. Применение глибенкламида положительно отражается на поведенческой активности животных.

Глава 10

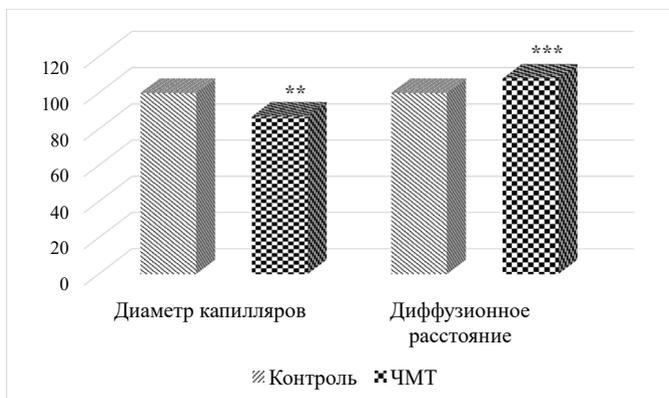
СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В НИЗКОГОРЬЕ

Микроциркуляторное русло при черепно-мозговых травмах является одним из наиболее уязвимых участков ангиоархитектоники головного мозга, повреждение которого ведет к немедленно включению механизмов поддержания постоянства перфузии и оксигенации мозговой ткани. При исчерпании возможностей компенсации нарушений церебральной микроциркуляции физиологические механизмы трансформируются в повреждающие, приводящие к дальнейшей альтерации как сосудистого русла, так и в целом мозга [85, 118].

Результаты наших исследований капиллярного русла ССГМ при черепно-мозговой травме в условиях низкогорья отражены в таблице 22 (прил.), рисунке 10.1.

При ЧМТ отмечается уменьшение просвета функционирующих капилляров на 23 % ($P < 0,01$), а также тенденция к увеличению их диффузионных расстояний, что может повлечь нарушение секреции спинномозговой жидкости ССГМ.

Установлено, что ремоделирование сосудистого русла ССГМ имеет общие черты и определенные отличия в зависимости от того, в каком желудочке мозга они расположены. Общим проявлением является гиперемия сосудистого компонента ССГМ. В результате дилатации и гиперемии сосудов ворсинки компактно прилегают одна к другой, и границы между ними под микроскопом не выявляются. Во всех ССГМ отмечается застой крови в венозном сегменте, что сочетается с явлениями разделения крови на форменные элементы и плазму. Стенки вен деформируются и подвергаются плазморрагии. Стенки артерий спазмируются,



Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. Различия достоверны между данными здоровых животных и крыс с ЧМТ.

Рисунок 10.1 (диаграмма) – Влияние ЧМТ на капиллярное русло ССГМ в низкогорье (%)

что вызывает активацию артериоло-венулярных анастомозов. В результате этого взвесь туши, инъецированной через брюшную аорту, проникает в венозные звенья ССГМ, что, несомненно, облегчает отток крови из ССГМ (рисунок 10.2).

В ССГМ IV желудочка наблюдаются паравазальные кровоизлияния, которые отсутствуют в сосудистых сплетениях III и боковых желудочков. Это сочетается с расширением полости желудочка и нарушением целостности эндимиального покрова стенки. В боковых желудочках отмечаются очаги кровоизлияния под эндимиальным покровом с признаками воспалительной реакции.

Помимо ремоделирования микроциркуляции происходит изменение клеток эндимиального покрова ССГМ (таблица 23, прил.; рисунок 10.3), а именно: у животных, перенесших ЧМТ, на 3-и сутки отмечается увеличение объема клетки в 3,8 раза ($P < 0,001$), объем ядра – в 3,4 раза ($P < 0,001$), объем цитоплазмы возрастает в 3,8 раз ($P < 0,001$), при этом ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) достоверно не отличается от показателей контрольной группы.

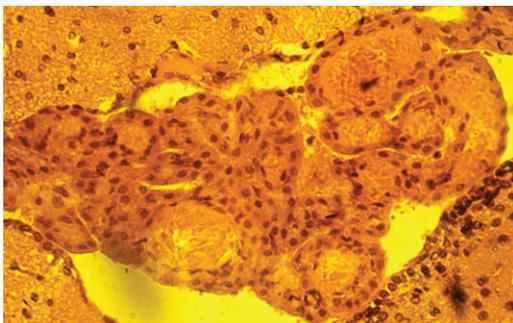
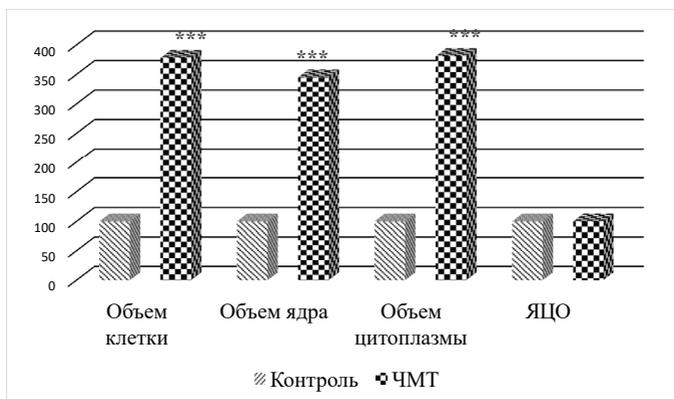


Рисунок 10.2 (микрофото) – Сосудистое сплетение бокового желудочка головного мозга крысы с ЧМТ. Ворсинки сплетения плотно прилежат одна к другой, в гиперемизированных сосудах наблюдается гидродинамическое расслоение крови, отмечается пролиферация клеток эпендимального покрова стенки желудочка, явления отека и воспалительной реакции в паравентрикулярном веществе мозга (гематоксилин-эозин. Ув. 400)



Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. Различия достоверны в группе с ЧМТ по сравнению с контролем в низкоргорье.

Рисунок 10.3 (диаграмма) – Изменение эпендимцитов сосудистых сплетений головного мозга при ЧМТ в низкоргорье (%)

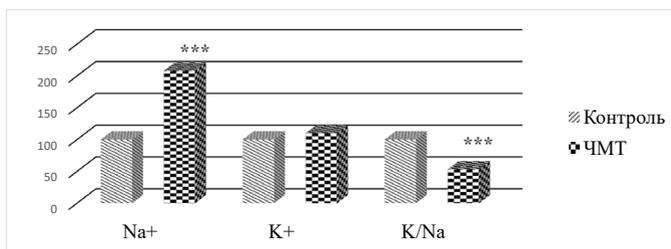
ЧМТ вызывает набухание эпендимоцитов за счет увеличения объема основных компонентов клеток, что связано с повышенным входом Na^+ в клетку через раскрытые SUR1-TRPM4-каналы (таблица 24, прил.).

При ЧМТ, возникшей в низкогорье (рисунок 10.4), уровень Na^+ в мозге составил $22,8 \pm 0,7$ ммоль/100 г против исходного $10,9 \pm 0,2$ ммоль/100 г ($P < 0,001$), K^+ остается без достоверных колебаний. Дестабилизация электролитного гомеостаза привела к снижению К/Na-соотношения на 47 % ($P < 0,001$).

Равнонаправленность изменения содержания Na^+ , K^+ и К/Na-коэффициента при ЧМТ и СИГМ объясняется тем, что в обоих случаях развивается ишемический каскад [205], который «приводит к снижению утилизации глюкозы, накоплению лактата, уменьшению количества АТФ и снижению активности АТФ-зависимых ионных насосов, Ca^{2+} -индуцированной деполяризации, эксайтотоксичности и клеточной смерти [205, 33], что наблюдается и на нашем материале.

У крыс с ЧМТ на макроциркуляторном уровне в зоне приложения травмы обнаруживается расширение артерий, всех звеньев микроциркуляторного русла и вен, субарахноидальные кровоизлияния, набухание и отторжение мягкой мозговой оболочки, признаки воспаления на поверхности головного мозга.

На уровне макроциркуляторной подсистемы наблюдается резкий спазм артерий, вплоть до перекрытия просвета (рисунок 10.5).



Примечание. *** $P < 0,001$. Различия достоверны по сравнению с данными интактных животных.

Рисунок 10.4 (диаграмма) – Изменение электролитов Na^+ , K^+ и К/Na-коэффициента в ткани головного мозга при ЧМТ в низкогорье (%)

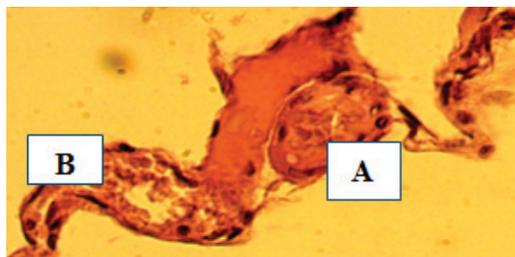


Рисунок 10.5 (микрофото) – Резкий спазм артерии мягкой мозговой оболочки, выраженная гипертрофия сосудистой стенки (А), застой и сепарация крови в деформированной вене (В) (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

Сосудистая стенка охвачена вакуолями, щелями и отеком, отмечаются ваза вазорум (*vasa vasorum*), заполненные тушью и кровью (рисунок 10.6). Наряду с этим встречаются функционирующие артерии и вены с незначительным изменением сосудистой стенки с наличием циркулирующей крови в просвете (рисунок 10.7).

В просвете артерий и вен встречается сепарация крови на форменные элементы и плазму, находящуюся в свернутом состоянии, от которой отходят фибриллярные структуры и прикрепляются к сосудистой стенке. Эндотелий и медиа сосудистой стенки отечные, в медиі отмечаются щели и вакуоли, заполненные отечной жидкостью.

По периферии от места приложения удара отмечаются внутрисосудистые, околососудистые компенсаторно-приспособительные, патологические, обратимые и необратимые явления. К внутрисосудистым обратимым изменениям относятся стаз крови, закупорка микрососудов крупными лейкоцитами. Они имеют временный характер и служат фактором регуляции кровотока в пределах структурно-функциональной единицы головного мозга, то есть относятся к компенсаторно-приспособительным явлениям. К патологическим, необратимым изменениям относится образование тромбов в веноулярном отделе МЦР.

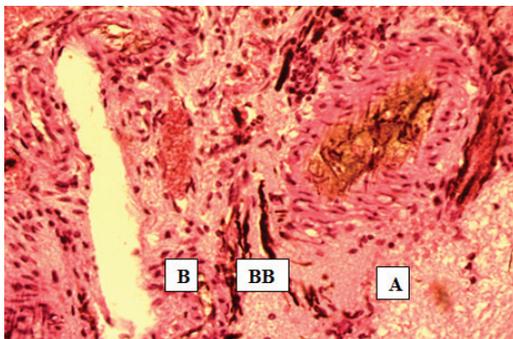


Рисунок 10.6 (микрофото) – Артерия (А) и вена (В) с отежной стенкой на фоне которой выявляются вакуоли и щели, а также ваза вазорум (ВВ), заполненные тушью и кровью (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

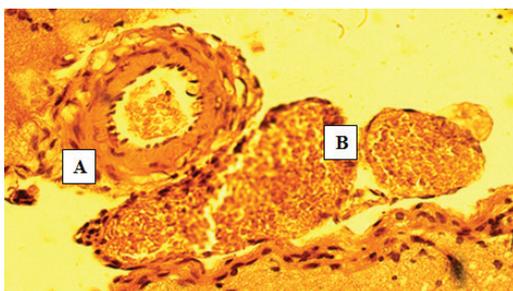


Рисунок 10.7 (микрофото) – Функционирующие артерии (А) и вены (В) в макроциркуляторной подсистеме кровеносного русла мозга крысы при черепно-мозговой травме в низкогорье (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

На уровне сосудистой стенки отмечается усиление извитости, что предохраняет развитие избыточного кровотока и перепадов давления крови в МЦР и поэтому имеет приспособительное значение. Наряду с этим отмечаются повышение проницаемости, порозность и разрывы капилляров, что ведет к паравазальному отеку и микрокровоизлияниям в мягкой мозговой оболочке головного мозга; названные изменения имеют патологический характер.

К общим проявлениям ответа на уровне подсистемы микроциркуляции при ЧМТ относится спазм артериолярного звена МЦР. Интерпретировать его однозначно невозможно, так как в одних случаях спазм имеет защитное, а в других – патологическое значение. Например, спазм артериолярного звена МЦР направлен на снижение риска развития отека на уровне гематоэнцефалического барьера, что имеет положительное значение. В то же время он опасен развитием ишемического каскада и переходом компенсаторно-приспособительных реакций в патологические. В том и другом случаях наблюдается результат ауторегуляции локального мозгового кровотока. При этом известно, что ауторегуляторные реакции артериальных сосудов мозга имеют место не только при сдвигах системной гемодинамики, но и при изменении давления спинномозговой жидкости» [10].

Изменение сосудистого русла, ССГМ, электролитного гомеостаза отражаются на поведенческой активности животных, но они не такие однозначные, как это наблюдается при СИГМ (таблица 25, прил.).

Так, если локомоторная активность по наружным квадратам достоверно снижается на 67 % ($P < 0,001$), то со стороны ориентировочно-исследовательского поведения значимых изменений не отмечается, хотя наблюдается тенденция к снижению показателей активности по внутренним квадратам, стойкам и грумингу на 50 %. Уровень тревожности и связанное с ним увеличение количества болюсов дефекации возрастает, но эти изменения не имеют значимых различий по сравнению с контрольными животными. Как и в опытах с моделированием ИГМ, у животных с ЧМТ

наблюдается снижение мышечной силы на 43 % по сравнению с данными интактных животных ($P < 0,001$).

Исследованиями ряда авторов показано, что в ответ на ЧМТ развивается разнообразная неврологическая симптоматика, характеризующаяся угнетением двигательных, ориентировочно-исследовательских и эмоциональных реакций вкупе со снижением мышечной силы, обусловленных неврологическим дефицитом и морфофункциональными изменениями в системе кровообращения мозга [21, 62, 84].

У человека последствия действия ЧМТ на психоэмоциональную сферу проявляются сразу же после воздействия травмирующего фактора и укрепляются в течение одного года после события, поэтому раннее распознавание этих изменений влияет на дальнейшую реабилитацию больных [193].

Механизм развития психоэмоциональных нарушений после ЧМТ на данный момент достаточно спорен. По одним данным, нарушение когнитивной и эмоциональной сфер, а также поведенческих привычек связано с прямым повреждающим действием на центры головного мозга [169]. По другим данным, «в структурах капиллярной стенки регистрируется значительное повышение активности NO-синтазы, а повышенная продукция оксида азота превращает последний в токсичную молекулу. При этом количество этого вазодилататора активно снижается, происходит повышение мышечного тонуса прекапиллярного сфинктера. Это приводит к сокращению числа активно работающих капилляров, и, как следствие, к гипоксии не локально в поврежденном участке, а распространяется на оба полушария мозга с последующими психоэмоциональными нарушениями [45].

Мы считаем, что полученные данные, связанные с изменением двигательной активности и поведенческих реакций, обусловлены действием прямого травмирующего фактора на мягкие и твердые ткани черепа с одной стороны, с другой – с ремоделированием микроциркуляторной системы, что приводит к нарушению кровообращения и формированию явлений цитотоксического отека.

Подводя итог вышеизложенному можно утверждать, что ЧМТ существенно влияет на микроциркуляцию и сосудистое сплетение головного мозга. Сосудистое сплетение головного мозга характеризуется деформацией и гиперемией сосудистого компонента с явлениями кровоизлияний и плазморрагий. Спазм артериального звена микроциркуляторного русла вызывает ишемические участки, усиление проницаемости SUR1-TRPM4-каналов, увеличение содержания Na^+ в тканях мозга, вазогенный и цитотоксический отек нейроцитов и нейроглии. Все перечисленное отражается на поведенческой реакции и мышечной силе животных.

Глава 11

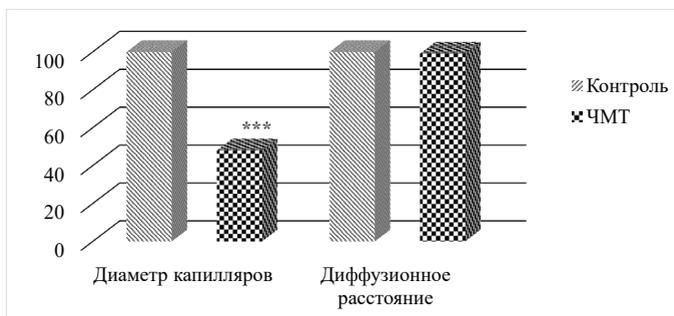
СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ВЫСОКОГОРЬЕ

Общая картина гемоциркуляции головного мозга при ЧМТ, возникшей в высокогорье, существенно меняется. Под влиянием высокогорья ЧМТ приводит к сужению просвета капилляров на 52 % ($P < 0,001$) (таблица 26, прил.; рисунок 11.1).

При ЧМТ, возникшей в высокогорье, отмечается сужение просвета капилляров на 42 % ($P < 0,001$) и уменьшение диффузионного расстояния на 5 % ($P < 0,05$) в сравнении с данными, полученными в низкогорье (рисунок 11.2).

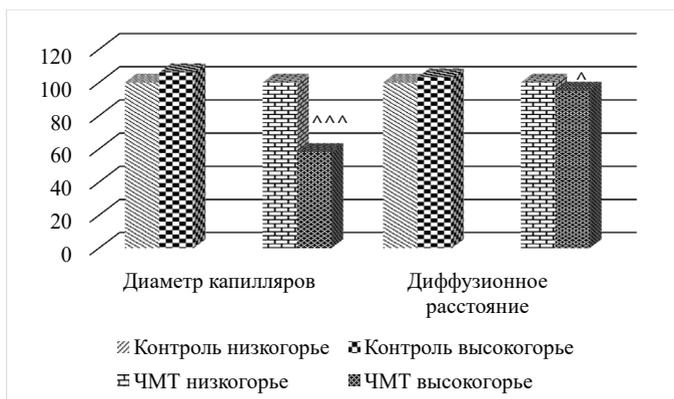
Таким образом, сужение капилляров компенсируется сокращением их диффузионных расстояний, что возможно в результате раскрытия резервного капиллярного русла. Это является одним из способов адаптации ССГМ, адекватной создавшимся условиям функционирования ЦНС. Наряду с этим отмечается усиление вазомотии сосудистого русла ССГМ, которое выражается дилатацией одних, спазмом других, полнокровием третьих и запустеванием четвертых артерий и вен даже в пределах одного желудочка головного мозга. Однако функциональные резервы ССГМ истощаются, что ведет к возникновению очагов геморрагий, отеков и клеточной инфильтрации в соединительно-тканной строме (рисунок 11.3).

В отличие от данных, полученных в низкогорье, часто встречается нарушение ликвороэнцефалического барьера. В частности, отмечается отслоение эпендимиальной выстилки желудочков головного мозга. По всей вероятности, при этом происходит разрыв иммунопозитивных отростков эпендимоцитов в области субвентрикулярной зоны. В этих случаях наблюдаются очаги



Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. * – различия достоверны между данными животных с ЧМТ и без нее.

Рисунок 11.1 (диаграмма) – Состояние капиллярного русла сосудистых сплетений головного мозга при ЧМТ в высокогорье (%)



Примечание. ^ ^ ^ – $P < 0,001$; ^ ^ – $P < 0,01$; ^ – $P < 0,05$. ^ – различия достоверны между данными, полученными в низкогогорье и высокогорье.

Рисунок 11.2 (диаграмма) – Диаметр и диффузионное расстояние капилляров ССГМ при ЧМТ в высокогорье и низкогогорье в % по отношению к исходным данным

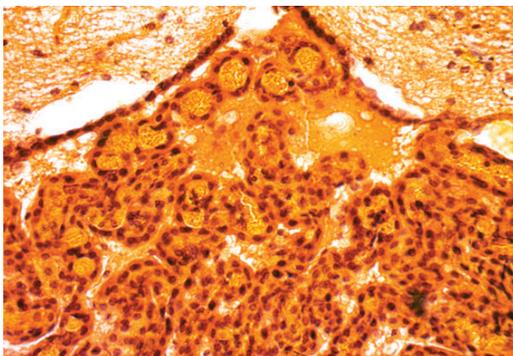


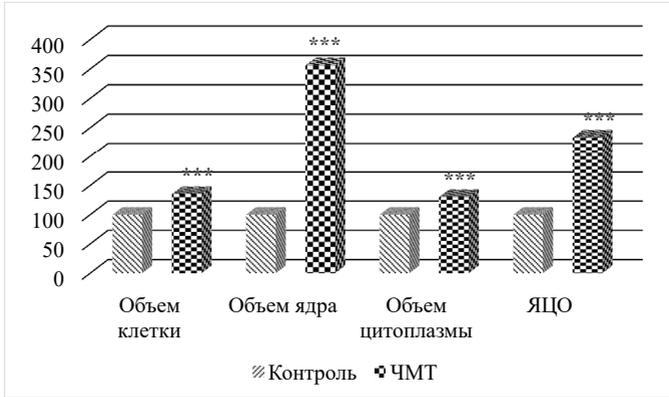
Рисунок 11.3 (микрофото) – Сосудистое сплетение IV желудочка головного мозга крысы при ЧМТ в высокогорье. Кровеносные сосуды сплетения имеют меньший диаметр, чем в опытах в низкогорье, наблюдается плазморрагия в строму, отторжение эпендимального покрова желудочка (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

нейровоспаления, мелкоточечных кровоизлияний, клеточной инфильтрации в паравентрикулярной зоне головного мозга (см. рисунок 11.3).

В результате отека размеры эпендимочитов при ЧМТ в высокогорье значительно превышают данные, полученные в низкогорье (таблица 27, прил.; рисунки 11.4, 11.5). Так, на 3-и сутки эксперимента отмечается увеличение эпендимальной клетки, объема ядра, объема цитоплазмы и ЯЦО на 35, 256, 30 и 133 %, соответственно ($P < 0,001$). Характерна эктопия эпендимочитов в сторону полости желудочков и прилежащей соединительной ткани, которая не наблюдалась в опытах в низкогорье (рисунок 11.6).

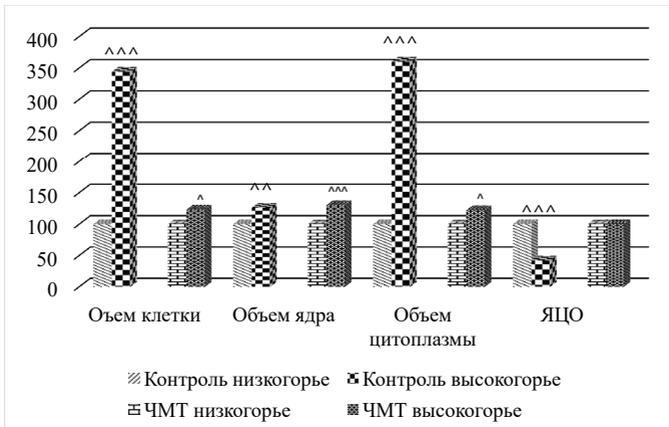
У животных с ЧМТ, воспроизведенной в высокогорье, объем эпендимочитов возрастает на 23 % ($P < 0,05$), объем ядра – на 30 % ($P < 0,001$), объем цитоплазмы – на 22 % ($P < 0,05$) по сравнению с данными, полученными в низкогорье, при этом, ЯЦО остается без достоверно значимых изменений.

Отмеченная картина компенсаторной гиперфункции и гипертрофии эпендимочитов в сопряжении с активацией вазомоции являются проявлением их согласованной работы, направленной



Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. Различия достоверны между данными, полученными у здоровых животных и с ЧМТ в высокогорье.

Рисунок 11.4 (диаграмма) – Состояние эндимиоцитов сосудистого сплетения головного мозга при ЧМТ в высокогорье (%)



Примечание. ^^^ – $P < 0,001$; ^^ – $P < 0,01$; ^ – $P < 0,05$. Различия достоверны между данными опытов в высокогорье и низкогогорье.

Рисунок 11.5 (диаграмма) – Сравнительные данные эндимиоцитов сосудистого сплетения головного мозга при ЧМТ в высокогорье и низкогогорье (%)

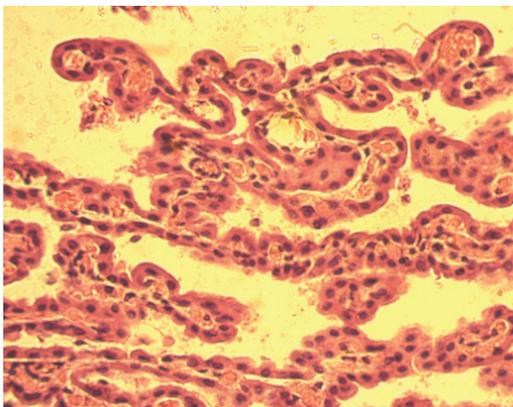


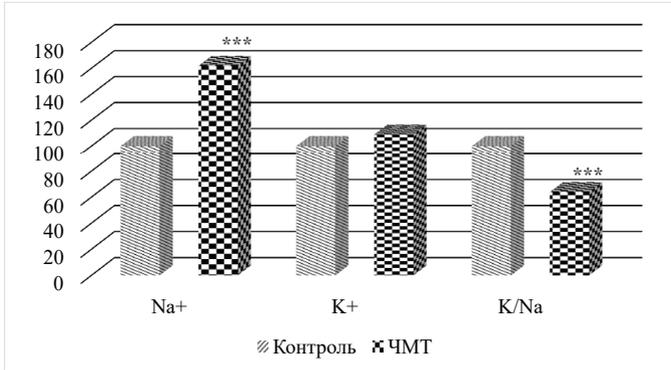
Рисунок 11.6 (микрофото) – Сосудистое сплетение III желудочка крысы при ЧМТ в высокогорье. Отечная жидкость раздвигает ворсинки с образованием широких пространств между ними. Наблюдается гипертрофия ядер эндотелиоцитов (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

на удовлетворение ЦНС необходимым количеством и качеством СМЖ. Это явление, возможно, обеспечивает реабсорбцию K^+ из СМЖ в сосудистое русло, что является основой постоянства содержания K^+ в клетках головного мозга (таблица 28, прил.; рисунок 11.7).

ЧМТ, смоделированная в горах, вызвала повышение Na^+ на 21 % от исходных значений, что численно составило $26,7 \pm 0,7$ ммоль/100 г против $16,4 \pm 0,6$ ммоль/100 г ($P < 0,001$) без достоверных колебаний K^+ . В итоге соотношение K/Na в тканях мозга снизилось на 36 % от исходных значений ($P < 0,001$).

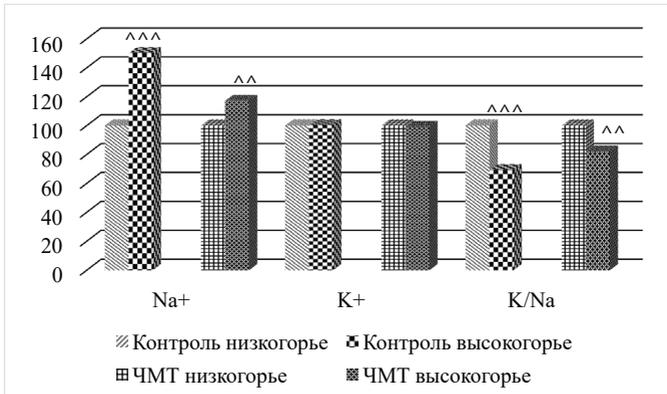
Содержание Na^+ в тканях мозга при ЧМТ в высокогорье составило $26,7 \pm 0,7$ ммоль/100 г, против $22,8 \pm 0,7$ ммоль/100 г – в низкогорье. Увеличение внутриклеточного Na^+ у крыс с ЧМТ в высокогорье привело к снижению K/Na -соотношения на 17 % ($P < 0,01$) (таблица 28, прил.; рисунок 11.8).

Таким образом, у животных с ЧМТ, возникшей в высокогорье, имеется тенденция роста содержания Na^+ в головном мозге и снижения K/Na -коэффициента без изменения K^+ по сравнению



Примечание. *** – $P < 0,001$. Различия достоверны между данными, полученными при ЧМТ по сравнению с исходными значениями в высокогорье.

Рисунок 11.7 (диаграмма) – Изменение электролитов Na^+ , K^+ и K/Na -коэффициента в ткани головного мозга при ЧМТ в высокогорье (%)



Примечание. ^^ – $P < 0,01$; ^^^ – $P < 0,001$. Различия достоверны между данными аналогичных опытов в высокогорье и низкогогорье.

Рисунок 11.8 (диаграмма) – Сравнительный анализ электролитов Na^+ , K^+ и K/Na -коэффициента в ткани головного мозга при ЧМТ в низкогогорье и в высокогорье в %

с данными опытов в низкогорье. Вполне возможно, что это является одной из причин более глубоких преобразований в макро- и микроподсистемах церебрального кровотока ткани головного мозга при ЧМТ в условиях высокогорья по сравнению с данными, полученными в низкогорье.

В подсистеме макроциркуляции на месте нанесения травмы появляются внутрисосудистые, сосудистые, вокругсосудистые обратимые и необратимые изменения. К внутрисосудистым гемореологическим изменениям относятся конгломераты форменных элементов крови, образование «монетных столбиков» из эритроцитов, краевое стояние и прилипание лейкоцитов к эндотелию, маятникообразное течение крови.

К обратимым изменениям сосудистой стенки относятся их спазм или дилатация, формирование извилин разной формы и величины, рекомбинация расположения ядер гладкомышечных и эндотелиальных клеток. К необратимым относятся щели и вакуоли в меди, отторжение эндотелия и адвентиции, нарушение целостности всех трех оболочек сосудов. К обратимым паравазальным изменениям относятся отек, расширение околососудистых пространств, а к необратимым – макро- и микрокровоизлияния (рисунок 11.9).

По периферии от места нанесения травмы наиболее характерным изменением является генерализованный спазм мелких артериальных ветвей и артериол, чрезвычайная мозаичность ремоделирования подсистемы макроциркуляции в зависимости от топографии на поверхности головного мозга (рисунок 11.10). На первый взгляд представляется парадоксальным спазм мелких артериальных ветвей и артериол, когда системы и органы страдают от недостатка кислорода в условиях высокогорной гипоксической гипоксии. Казалось бы, в данной ситуации должна иметь место дилатация артериального звена макроциркуляторной подсистемы сосудистой системы головного мозга с соответствующим увеличением церебрального кровотока. Однако, напротив, в первые дни пребывания животных в условиях высокогорья наблюдается снижение объемной скорости кровотока в головном мозге [28, 70]. Иначе дополнительный приток крови привел

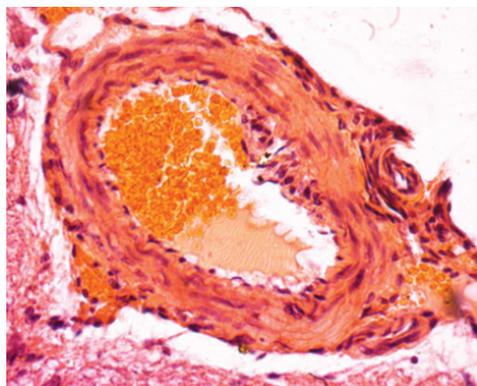


Рисунок 11.9 (микрофото) – Артерия мягкой мозговой оболочки вне места нанесения удара. Наблюдаются внутрисосудистые (расслоение крови, адгезия эритроцитов к сосудистой стенке), сосудистые (повреждения эндотелия, отек меди, субадвентициальные кровоизлияния, плазменное пропитывание) (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

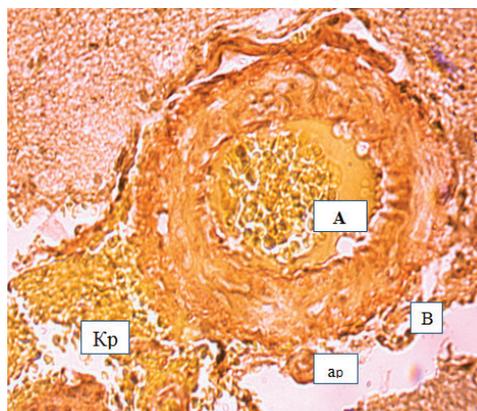


Рисунок 11.10 (микрофото) – Крупная внутримозговая артерия, в просвете которой содержится сепарированная кровь, пристеночная адгезия свернувшейся плазмы (А). Эндотелиальные и мышечные клетки сосудистой стенки слабо выявляются. Артериолы спазмированы (ар), венулы дилатированы (В). Отмечаются паравазальные изменения и отек (Кр) (по Ван-Гизону. Ув. 400)

бы к избыточному внутричерепному давлению. В данном случае проблема разрешается путем перераспределения кровотока в подсистеме микроциркуляции [28, 99]: часть крови из белого вещества перебрасывается в кору головного мозга. Так, по данным литературы, на 7-е сутки пребывания собак на перевале Туя-Ашуу объемная скорость кровотока в головном мозге составляет $54,4 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot 100^{-1} \text{ г}$, которая до подъема на высоту равнялась $59,5 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot 100^{-1} \text{ г}$. При этом объемная скорость кровотока в белом веществе снизилась с $53,5 \pm 7,8$ до $45,3 \pm 3,2 \text{ мл} / \text{мин}^{-1} / 100 \text{ г}^{-1}$, тогда как в сером веществе всего лишь с $65,6 \pm 6,3$ до $63,6 \pm 5,7 \text{ мл} / \text{мин}^{-1} / 100 \text{ г}^{-1}$ [28].

Другой особенностью выступает активация артериоло-венулярных анастомозов. Об этом свидетельствует тот факт, что взвесь туши, инъецированная через брюшную аорту, оказывается в веноулярном звене микроциркуляторного русла. Целесообразность усиления артериоло-венулярных анастомозов можно связать с тем, что это способствует передаче высокоэнергетического артериального потока энергоемкому венозному. А это, в свою очередь, облегчает венозный отток из полости черепа.

В микроциркуляторной подсистеме церебрального кровотока ремоделирование характеризуется выраженной гетерогенностью. В одних отделах головного мозга отмечается резкий спазм вплоть до полного перекрытия просвета мелких артерий и артериол. В этих сосудах расположенные поперечно к сосудистой стенке ядра гладкомышечных и эндотелиальных клеток противоположных стенок сосудов соприкасаются между собой, манифестируя необратимую облитерацию артерий и артериол. Венозное звено при этом полнокровное с признаками застоя. Вокруг веноулярного и капиллярного звеньев отмечается отечность с элементами плазморрагии (рисунок 11.11).

Паравазальная отечная жидкость сдавливает прилежащее вещество мозга, в котором обнаруживается имбибиция форменных элементов крови, продукты распада которых вызывают нейровоспалительный эффект, цитотоксический отек и некротическую гибель клеток (рисунок 11.12).

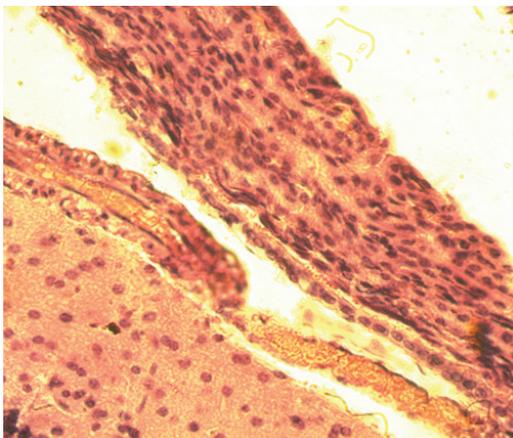


Рисунок 11.11 (микрофото) – Перивенулярная и перикапиллярная отечность с элементами плазморрагии, наблюдается воспалительная реакция прилежащего отдела мозга (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

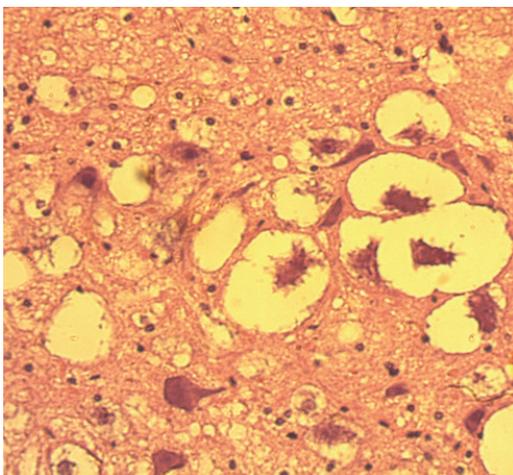


Рисунок 11.12 (микрофото) – Цитотоксический отек и некротическая гибель клеток при ЧМТ в высокогорье (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

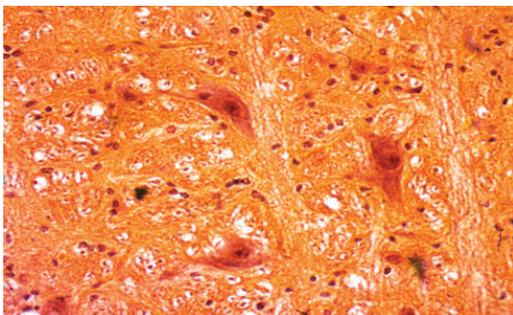


Рисунок 11.13 (микрофото) – Реактивный астроцитоз головного мозга крысы при ЧМТ в высокогорье. Отростки астроцитов окружают кровеносные сосуды и проводящие пути нейроцитов с образованием так называемых «бочонков» (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

В других участках мозга, напротив, отмечается гиперкапилляризация, сочетающаяся с паравазальным отеком, нарушением гематоэнцефалического барьера, мелкоклеточными кровоизлияниями, реактивным астроцитозом (рисунок 11.13).

Обнаруженная мозаичность ремоделирования микроциркуляторной подсистемы кровеносного русла мозга, по-видимому, связана с ауторегуляцией локального кровотока, а также состоянием спинномозговой жидкости, поскольку «при повышении давления спинномозговой жидкости наблюдается снижение трансмурального давления и уменьшение растягивающей силы, что вызывает ауторегуляторную дилатацию мозговых артерий, а также усиление оттока венозной крови за счет повышения тонуса венозных сосудов мозга» (Цит. по Бабиянц А.Я.) [10].

Вышеприведенные результаты собственных исследований вполне согласуются с литературными данными. Так, Zhang Ch. et al отмечают, что уже через 1 час после травмы наблюдаются точечные кровоизлияния вокруг кровеносных сосудов в поврежденном участке головного мозга, что сопровождается расширением интерстициального пространства и признаками вазогенного отека с нарушением гематоэнцефалического барьера. Через 6 часов

после ЧМТ отмечается набухание глиальных клеток, цитоплазма просветляется вследствие нарастания внутриклеточного отека. Помимо увеличения объема цитоплазмы отмечается увеличение объема ядер и других органелл глиальных клеток. Через 24 часа внутриклеточный отек усиливается и сопровождается воспалительной инфильтрацией и пролиферацией микроглии [228].

Исходя из этих данных, можно предположить, что повреждение ГЭБ происходит раньше, чем отек мозга. К этому следует добавить, что механические стрессы, связанные с ЧМТ, повреждают кровеносные сосуды в головном мозге, вызывая более мелкие кортикальные кровоизлияния и ушибы, а также более крупные кровоизлияния, такие как субдуральные и эпидуральные гематомы, которые могут привести к ишемии головного мозга на более поздних стадиях травмы. Образование посттравматического отека мозга может повысить внутричерепное давление внутри неподатливой черепной полости, а это может снизить церебральное перфузионное давление и вызвать ишемию [118].

При ЧМТ в высокогорье происходит ремоделирование ССГМ, кровеносного русла и вещества головного мозга и изменяется поведенческая активность и работоспособность животных (таблица 29, прил.).

Поведенческая, двигательная, психоэмоциональная активность и работоспособность крыс с ЧМТ в высокогорье по сравнению с данными здоровых животных, побывавших на той же высоте, характеризуется (см. таблицу 29, прил.) снижением локомоторной активности по наружным квадратам на 44 % ($P < 0,001$), а внутренним – с $2,0 \pm 0,4$ до $0,0 \pm 0,3$ 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 % ($P < 0,05$).

Крысы с ЧМТ, нанесенной в условиях высокогорья, в отличие от животных с ЧМТ в низкогорье, предпочитают двигаться по наружным квадратам и не посещать внутренние. Реже делают

стойки, заглядывают в норки и занимаются грумингом. Для них характерна повышенная тревожность, о чем свидетельствуют частые акты дефекации. Уровень работоспособности при этом достоверно не изменяется.

Таким образом, обобщая полученные данные, можно сказать, что ЧМТ вызывает выраженное ремоделирование макро- и микроподсистем кровеносного русла головного мозга независимо от места проведения опытов, но в разной степени. В условиях высокогорья изменения стромального компонента сосудистых сплетений и запустение артериол с явлениями венозного полнокровия выражены в большей степени, чем в низкогорье. Преобразование сосудистой системы головного мозга сопряжено со структурно-функциональными изменениями ССГМ, а также количеством и составом СМЖ. Реорганизация сосудистого сплетения головного мозга, направленная на стимуляцию образования СМЖ имеет компенсаторно-приспособительное значение в условиях формирования ишемического каскада, особенно в высокогорье. У животных с ЧМТ, возникшей в высокогорье, имеется тенденция роста содержания Na^+ в головном мозге и снижения K/Na -коэффициента без изменения K^+ по сравнению с данными опытов в низкогорье. Это является причиной глубоких преобразований в макро- и микроподсистемах церебрального кровотока ткани головного мозга при ЧМТ в условиях высокогорья по сравнению с данными, полученными в низкогорье.

Глава 12

ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В НИЗКОГОРЬЕ

Результаты влияния глибенкламида на сосудистый компонент ССГМ у животных с ЧМТ в низкогорье представлены в таблице 30 (прил.). Как видно из таблицы, достоверных различий не наблюдается, однако отмечается тенденция к увеличению диаметра капилляров сосудистого сплетения после применения фармакологической коррекции.

Кровеносные сосуды ССГМ реагируют на действие глибенкламида не так однозначно, как это наблюдается со стороны макро- и микроподсистем кровеносной системы мозга. В ССГМ узкие, резко спазмированные и пустые кровеносные сосуды чередуются с широкими полнокровными экземплярами. Это, несомненно, свидетельствует об усилении перемежающейся их функциональной активности.

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. Без сомнения, полнокровные, с ускоренным кровотоком сосуды более важны для образования СМЖ путем ультрафильтрации и секреции, чем одновременно действующие сосуды с нарушенным кровотоком.

Окружающие кровеносные сосуды ворсинок эндимиоциты отличаются неоднородностью. Вокруг полнокровных функционирующих в данный момент кровеносных сосудов эндимиоциты характеризуются расправлением складок на базолатеральной

поверхности, сближением их базальной мембраны и капилляров и уменьшением соединительно-тканной прослойки между ними. При этом диффузионное расстояние капилляров укорачивается. Иными словами, создаются конгруэнтные соотношения между кровеносными сосудами и эндимиоцитами, способствующие продукции СМЖ.

В многоярусной гроздьевидной структуре ССГМ выделяются участки с признаками отека соединительной ткани, но без плазморрагии и кровоизлияний (рисунок 12.1), которые отмечались в опытах с ЧМТ без применения глибенкламида.

Относительная сохранность структурной организации и физиологической специализации ССГМ при ЧМТ в результате применения глибенкламида является основой для производства СМЖ, достаточной в определенной степени компенсировать дисциркуляторные нарушения в макро- и микроциркуляторных подсистемах сосудистого русла головного мозга.

Коррекция ЧМТ глибенкламидом привела к достоверному снижению всех показателей: объема эндимиоцитов на 43 % ($P < 0,001$), объема ядра – на 42 % ($P < 0,001$), объема цитоплазмы – на 43 % ($P < 0,001$) с тенденцией к нарастанию ЯЦО (таблица 31, прил.; рисунок 12.2).

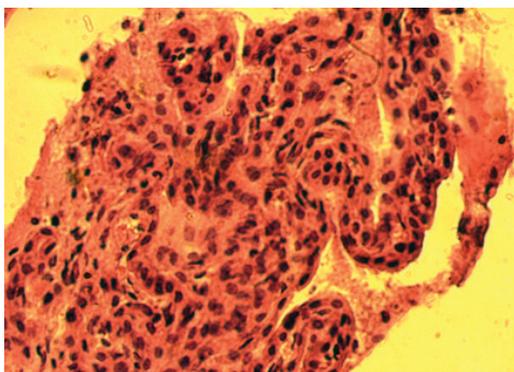
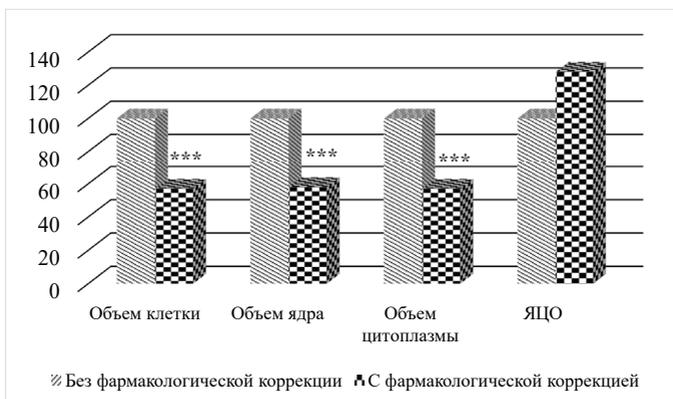


Рисунок 12.1 (микрофото) – Сосудистое сплетение III желудочка головного мозга крысы с признаками отека, но без плазморрагий и кровоизлияний (гематоксилин-эозин. Ув. 400)



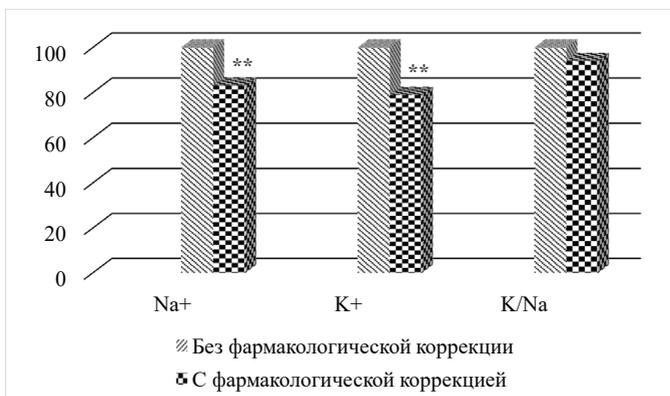
Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. Различия достоверны между данными опытов с и без применения глибенкламида.

Рисунок 12.2 (диаграмма) – Влияние глибенкламида на состояние эндимиоцитов сосудистого сплетения головного мозга крыс при ЧМТ в низкогорье (%)

Следовательно, эндимиоциты в опытах с применением глибенкламида функционируют с меньшим напряжением, чем в контроле без применения препарата. Нарастание ЯЦО, возможно, связано со снижением отечности цитоплазмы эндимиоцитов под действием глибенкламида. Это, в сочетании с благотворным действием препарата на капиллярное русло ССГМ, надо полагать, имеет адаптивное значение при циркуляторной гипоксии головного мозга.

Влияние глибенкламида на электролитный баланс головного мозга отражено в таблице 32 (прил.) и на рисунке 12.3, которые манифестируют, что содержание Na^+ и K^+ в головном мозге после ЧМТ под действием препарата снижается по сравнению с данными опытов без его применения примерно в равной мере. Поэтому достоверного различия К/Na-соотношения не наблюдается.

После нанесения ЧМТ в сочетании с применением глибенкламида ремоделирование МЦР головного мозга условно можно подразделить на три зоны.



Примечание. * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,001$; *** – $P < 0,001$. * – различия достоверны между результатами опытов применением и без применения глибенкламида при ЧМТ.

Рисунок 12.3 (диаграмма) – Влияние глибенкламида на содержание Na^+ , K^+ и K/Na -коэффициента в ткани головного мозга при церебральных нарушениях в низкогорье (%)

Первая зона характеризуется кровоизлиянием в губчатое вещество теменных и затылочной костей, в субдуральное и подпаутинное пространства, видимые при вскрытии черепа невооруженным глазом, а также в подлежащем сером веществе головного мозга на гистологических препаратах под микроскопом.

Кровеносные сосуды мягкой мозговой оболочки в этой 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. Эндотелиоциты слабо окрашены, их ядра располагаются хаотично, часто перпендикулярно вдаются в просвет сосудов (рисунок 12.4). Отек медики приводит к образованию щелей и вакуолей между волокнами гладкомышечных клеток. В паравазальном пространстве наблюдаются очаги кровоизлияния и клеточной инфильтрации.

На просветленных препаратах отмечается спазм мелких артериальных ветвей и артериол, наряду с формированием артериоло-венулярных анастомозов и центральных капилляров.

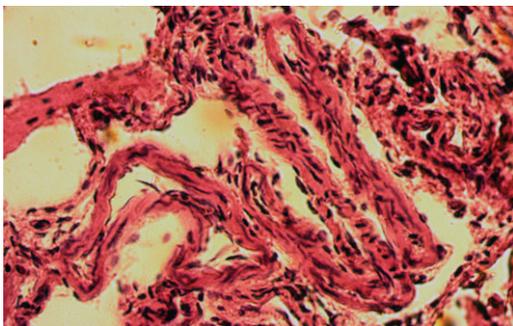


Рисунок 12.4 (микрофото) – Дилатированные и деформированные сосуды мягкой мозговой оболочки при коррекции ЧМТ глибенкламидом в условиях низкогорья (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

Одновременно наблюдается разрыв капилляров, размыкание капиллярных петель, выход инъекционной массы в окружающее пространство.

Артериальные ветви, проникающие в вещество мозга, подвергаются облитерации, просвет у них отсутствует, ядра гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов гиперхромные, располагаются поперечно продольной оси сосуда и замыкают просвет сосуда. Такие сосуды окружены широким паравазальным пространством и заполнены отечной жидкостью (рисунок 12.5).

В области проекции этой зоны в коре головного мозга наблюдаются изменения, характерные ишемическому каскаду, такие как мелкоточечные кровоизлияния вокруг сосудов (рисунок 12.6), увеличение паравазального интерстициального пространства, наличие вазогенного отека, набухание клеток, случайная их гибель. Со стороны МЦР наблюдается разрыв капиллярных петель, имbibция вещества мозга инъекционной массой.

Вторая зона, названная нами «зоной гиперемии», представляет собой сосудистый вал, окружающий первую зону. Внутри-сосудистые, сосудистые и внесосудистые преобразования характеризуются картиной повышенного прилива крови. Все звенья кровеносного русла мягкой мозговой оболочки полны кровью без

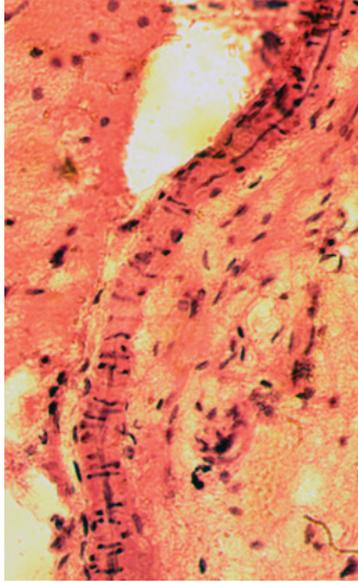


Рисунок 12.5 (микрофото) – Облитерация артериальной ветви, проникающей в вещество мозга, в паравазальном пространстве наблюдаются изменения, характерные для ишемического каскада (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

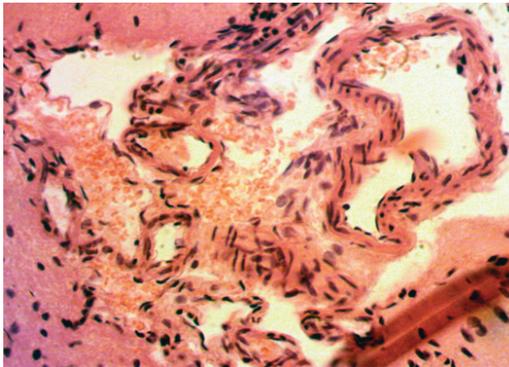


Рисунок 12.6 (микрофото) – Мелкоточечные кровоизлияния вокруг сосудов, увеличение паравазального пространства (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

явлений стаза, сепарации, тромбообразования, сладж-феномена, агрегации эритроцитов и других гемореологических нарушений, которые имели место без применения глибенкламида.

Ремоделирование сосудистой стенки характеризуется утолщением интимы, увеличением и округлением ядер эндотелиоцитов, растяжением меди и адвентиции. Обращает внимание увеличение размеров ядер гладкомышечных клеток без переориентации мышечных пучков стенки артерий. В венах, как и в артериях, стенка растянута, просвет расширен, в меди отмечают признаки отека. На уровне микроциркуляторного звена наблюдается перекалибровка сосудов, что выражается переходом центральных капилляров в артериоло-венулярные анастомозы, а артериол – в мелкие артерии.

Вокруг сосудов, как и в первой зоне, отмечается отечность, без кровоизлияний и плазморрагии.

В целом, ремоделирование кровеносного русла и гемореологии не переходит рамки компенсаторно-приспособительных реакций благодаря действию глибенкламида.

На уровне микроциркуляции головного мозга избыточное кровенаполнение менее выражено, но, тем не менее, присутствует гиперкапилляризация вещества мозга и активация нейроглиальных клеток.

Третья зона, названная нами зоной реактивных изменений, отличается спазмом мелких артерий и артериол и неоднозначными преобразованиями венул, без видимой перестройки капилляров (рисунок 12.7).

Ремоделирование кровеносной системы и вещества мозга сопряжено с процессами, сопровождающими первичное травматическое повреждение во второй зоне. Однако они не достигают нейрональной эксайтотоксичности, воспаления, окислительного стресса, случайной гибели нейроцитов, как это наблюдается при ЧМТ без применения глибенкламида. Можно полагать, что гиперемированный сосудистый вал, ограничивающий первую зону от третьей, играет определенную защитную роль и возникает только в опытах с ЧМТ на фоне коррекции глибенкламидом.

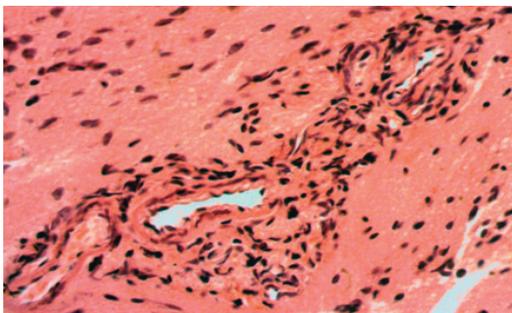


Рисунок 12.7 (микрофото) – Спазм мелких артерий и артериол, деформация стенки вен (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

Влияние глибенкламида на поведенческую, двигательную, психоэмоциональную активность и работоспособность крыс с ЧМТ в низкогорье (таблица 33) выражено не так заметно, как это наблюдается при субтотальной ишемии головного мозга. Имеется лишь тенденция к увеличению пересеченных крысами наружных квадратов и их работоспособности.

Подводя итоги изложенному, можно утверждать, что эпендиоциты в опытах с применением глибенкламида функционируют с меньшим напряжением, чем в контроле без применения препарата. Это, в сочетании с благотворным действием глибенкламида на капиллярное русло ССГМ, имеет адаптивное значение при циркуляторной гипоксии головного мозга.

В области непосредственного ударного повреждения позитивного эффекта глибенкламида не наблюдается. Здесь встречаются структурные основы цитотоксического, вазогенного, интерстициального, осмотического отека с повреждением вещества мозга до гибели клеток. При этом отличить повреждения, возникшие в результате прямого последствия травмы от вторичного нарушения под действием сложных звеньев ишемического каскада нет возможности. Эффективное действие препарата более рельефно проявляется в третьей зоне, где, по существу, компенсаторно-адаптивные реакции не переходят в разряд патологических.

Согласно литературным данным, полученные нами результаты можно объяснить ингибированием SUR1-TRPM4 и SUR1-Kir6.2-каналов глибенкламидом, ограничением постоянного притока Na^+ в клетки мозга, предотвращением онкотического набухания и случайной гибели нейроцитов и нейроглиальных клеток [205].

Глава 13

ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ВЫСОКОГОРЬЕ

При ЧМТ, возникшей в условиях высокогорья, глибенкламид способствует увеличению диаметра капилляров, которое составляет 33 % ($P < 0,001$) в сравнении с данными опытов без применения препарата (таблица 34, прил.).

Реакция ССГМ при ЧМТ на глибенкламид в высокогорье более отчетливая, чем в низкогорье. Это прежде всего выражается формированием структурной основы для усиления секреции СМЖ из крови, воды и электролитов, а также всасывания калия из СМЖ в кровеносное русло ССГМ. В частности, обращает на себя внимание гиперваскуляризация ССГМ за счет дилатированных капилляров без нарастания их диффузионных расстояний вследствие более близкого контакта с эпендимоцитами (рисунок 13.1). Широкие синусоидальные капилляры, состоящие из фенестрированного эндотелия, способствуют образованию СМЖ путем ультрафильтрации, тем более что число фенестр по мере приближения к эпендимоцитам нарастает.

Сокращение диффузионного расстояния капилляров с одновременным растяжением базальной мембраны и активацией перичитов 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.

Реакция эпендимоцитов при ЧМТ на глибенкламид выражается гораздо меньшими изменениями основных субклеточных

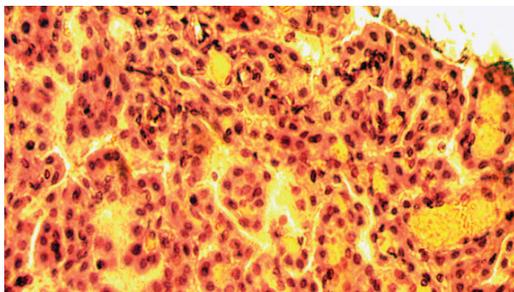


Рисунок 13.1 (микрофото) – Гиперемия сосудистого сплетения III желудочка головного мозга (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

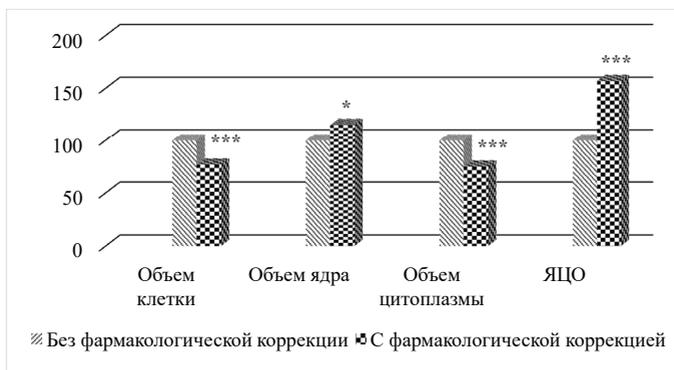
структур. Объем эндимиоцитов снижается на 23 % ($P < 0,001$), объем цитоплазмы – на 25 % с одновременным увеличением объемом ядра ($P < 0,01$), что приводит к нарастанию ЯЦО ($P < 0,001$) (таблица 35, прил.; рисунок 13.2).

Гипертрофия ядра, свидетельствующая о гиперфункции эндимиоцитов, вполне согласуется с дилатацией капиллярного звена ССГМ. Об этом также свидетельствует расправление складчатости плазмолеммы на базолатеральной поверхности эндимиоцитов. Вследствие этого они приобретают более уплотненное очертание, что облегчает прохождение веществ в СМЖ через цитоплазму эндимиоцитов против градиента концентрации (рисунок 13.3).

Описанные изменения на нашем материале совпадают с колебаниями уровня Na^+ и K^+ в тканях мозга (таблица 36, прил.), так как СМЖ играет не только защитную, но и обменно-трофическую функцию на уровне ликворэнцефалического барьера.

При ЧМТ в условиях высокогорья, в отличие от данных, полученных в низкогорье, глибенкламид не отражается на содержании Na^+ , K^+ и K/Na -отношении в тканях головного мозга.

ЧМТ в высокогорье, как и в низкогорье, приводит к кровоизлияниям в мозговое вещество теменных и затылочных костей черепа, в субдуральное и подпаутинное пространства, а также в областях скопления астроцитов на поверхности головного мозга независимо от того, использовался глибенкламид или нет.



Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. * – различия достоверны в группе после коррекции по сравнению с результатами до применения препарата.

Рисунок 13.2 (диаграмма) – Влияние глибенкламида на эндимициты сосудистого сплетения желудочков головного мозга при ЧМТ, возникшей в высокогорье (%)

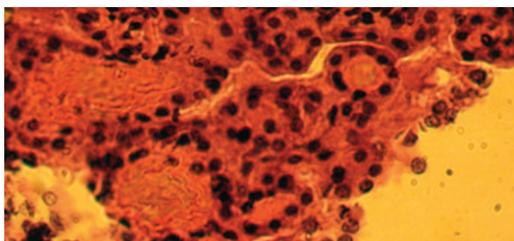


Рисунок 13.3 (микрофото) – Гипертрофия ядер эндимицитов вследствие их гиперфункции (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

Однако в отличие от данных опытов без применения препарата, форменные элементы крови потоком СМЖ переносятся за пределы места нанесения травмы. Вследствие этого на пути следования эритроцитов наблюдается отложение гемосидерина, но без признаков нейровоспаления и клеточной инфильтрации, которые отмечались в опытах с ЧМТ без применения глибенкламида.

Непосредственно в области кровоизлияния кровеносные сосуды в состоянии дистонии, дилатации, деформации; артерии пустые, вены полны расслоенной на форменные элементы и свернувшейся плазмы, прикрепляющиеся к сосудистой стенке фибриллярными нитями. Эта область граничит с относительно индифферентными сосудами демаркационным валом, где отмечается миопаралитическая артериальная гиперемия. Здесь наблюдается расширение артериолярного звена МЦР и гиперкапилляризация мягкой мозговой оболочки. По периферии от места нанесения травмы состояние мягкой мозговой оболочки не отличается от данных, полученных у здоровых животных, побывавших в высокогорье.

В отличие от данных, полученных в опытах с моделированием ЧМТ без применения глибенкламида, не отмечается генерализованного спазма артериол. Со стороны сосудистой стенки патологических изменений не наблюдается. На уровне МЦР мягкой мозговой оболочки активизируются артериоло-венулярные анастомозы, по которым инъекционная масса из артериолярного звена поступает в венозное, что при жизни животных снижает риск развития отека головного мозга (рисунок 13.4).

На этом фоне на границе двух полушарий наблюдается плазморрагия в виде имбибиции окрашенной плазмы вокруг сосудов, проникающих в вещество мозга. В то же время ремоделирование микроциркуляторной подсистемы сосудистой системы в опытах с применением глибенкламида выражено в меньшей степени, чем в опытах без применения препарата. В качестве отличительной черты выступает более тесное прилегание протоплазматических астроцитов к телам нервных клеток без признаков клеточного набухания и отека. Одновременно отмечается активация

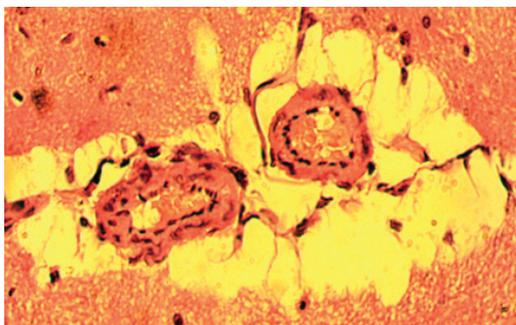


Рисунок 13.4 (микрофото) – Со стороны сосудистой стенки патологических изменений не наблюдается (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

волокнистых астроцитов, которые своими отростками образуют кольцевидное окружение вокруг капилляров и синапсов нейроцитов, напоминающих небольшие «бочонки» (рисунок 13.5). Если учесть, что в норме отростки волокнистых астроцитов формируют перикапиллярные ножки, охватывающие сосуд, а главная их функция – перенос нутриентов от капилляра к нервным клеткам [10], то активация этих астроцитов в опытах с применением глибенкламида несомненно имеет компенсаторно-приспособительное значение.

Благотворное действие глибенкламида при ЧМТ в условиях высокогорья наблюдается не только на сосудистые сплетения, кровоснабжение паренхимы головного мозга, но и на поведенческие реакции и работоспособность (мышечную силу) животных (таблица 37, прил.).

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 % ($P < 0,001$). Следовательно, под действием глибенкламида поведенческие реакции животных после ЧМТ в условиях высокогорья, по существу, не отличаются от данных,

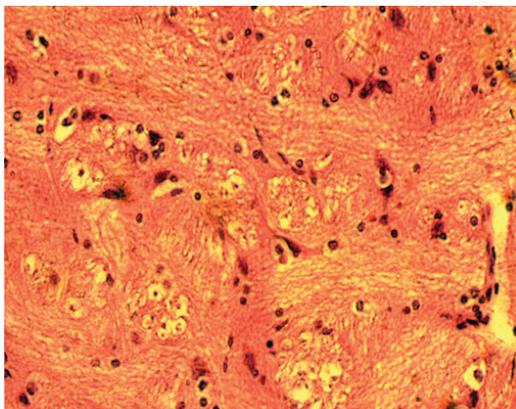


Рисунок 13.5 (микрофото) – Волокнистые астроциты образуют кольцевидное окружение вокруг капилляров и отростков нейроцитов, напоминающие небольшие «бочонки» (гематоксилин-эозин. Ув. 400)

полученных в низкогорье. Это, несмотря на то, что поведенческие реакции крыс с ЧМТ без применения препарата в условиях высокогорья достоверно снижены в сравнении с данными, полученными в аналогичных опытах, полученных в низкогорье. Из вышеизложенного следует, что благотворный эффект глибенкламида на поведенческие реакции животных при ЧМТ в условиях высокогорья более выражены, чем в низкогорье. В результате работоспособность животных под действием глибенкламида при ЧМТ в условиях высокогорья повысилась в 2,04 раза ($P < 0,001$).

На первый взгляд, повышение работоспособности в горах кажется парадоксальным, но оно вполне объяснимо с научной позиции академика Л.А. Орбели [72] о функциональных резервах организма. Он утверждает, что «организм каждого человека имеет скрытые, или так называемые, резервные возможности, которые используются, когда он попадает под воздействие негативных факторов».

Такая интерпретация сохранения работоспособности у крыс с ЧМТ, нанесенной в высокогорье на том же уровне, что и у крыс

с ЧМТ в низкогорье, вполне подтверждается работами В.П. Загрядского, рассматривающего «физиологию человека при воздействии на него экстремальных факторов прежде всего, физиологией резервных возможностей организма», а само понятие «функциональный резерв организма» он обозначил как адаптационную способность организма усиливать во много раз интенсивность своей деятельности по сравнению с состоянием относительного покоя» [34].

На основании научных положений академика Л.А. Орбели и В.П. Загрядского можно выдвинуть гипотезу, что влияние глибенкламида детерминировано его возможностью мобилизовать резервные возможности сосудистого сплетения и микроциркуляции головного мозга при ЧМТ в условиях высокогорья. Иначе говоря, ЦНС у животных с ЧМТ в высокогорье более чувствительна к действию глибенкламида, чем в низкогорье. С точки зрения экспериментальной клинической физиологии это значит, что глибенкламид в высокогорье обладает более выраженным нейротропным эффектом, чем в низкогорье.

ИТОГИ

1. Ишемия головного мозга и черепно-мозговая травма, смоделированные в высокогорье, вызывают выраженные гистофизиологические изменения сосудистого сплетения: сужение просвета функционирующих капилляров с увеличением диффузионного расстояния, что сопровождается утолщением эндотелия и меди артериол; веноулярное звено при ишемии головного мозга в высокогорье полнокровно, возрастает количество артериоло-веноулярных анастомозов.

2. При черепно-мозговой травме в отличие от ишемии головного мозга в микроциркуляторном русле в высокогорье присутствуют признаки вазомоции, плазморрагий и клеточной инфильтрации; клеточный компонент ССГМ с признаками выраженного отека.

3. В обоих экспериментах (при ишемии головного мозга и черепно-мозговой травме) на макроциркуляторном уровне в высокогорье происходит расширение всех звеньев микроциркуляторного русла, субарахноидальные кровоизлияния с признаками воспаления, а в отечной сосудистой стенке появляются вакуоли и щели. На микроциркуляторном уровне при черепно-мозговой травме – спазм артериол, венозное полнокровие.

4. Увеличение содержания Na^+ и воды в ткани головного мозга обуславливает сдавление прилежащего вещества мозга, где обнаруживается имбибиция форменных элементов крови, продукты распада которых вызывают нейровоспалительный эффект, цитотоксический отек и некротическую гибель клеток.

5. Изменения микроциркуляторного русла, а именно: уменьшение диаметра артериол и расширение венул, воспалительная инфильтрация, паравазальный и цитотоксические отеки, некротическая гибель клеток приводят к умеренному снижению поведенческой активности животных в высокогорье.

6. Глибенкламид оказывает положительный эффект на сосудистую стенку, увеличивая просвет капилляров сосудистого сплетения, снижает явления венозного полнокровия, уменьшает явления паравазального и цитотоксического отеков. Чувствительность SUR1-TRPM4-каналов к глибенкламиду, способствующих переносу электролитов и воды в клетку выше в условиях высокогорья, чем в низкогорье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В свое время академик И.П. Павлов рекомендовал снять шляпу перед господином фактом, а академик И.В. Давыдовский советовал: «...но не забудьте надеть шляпу и подумать над действительной стоимостью вещей». Шляпа нами была снята, и факты, добытые из литературных источников и собственных экспериментов, изложены на страницах настоящего труда. Пришло время надеть шляпу и подумать о перспективах развития высокогорной экспериментальной физиологии, морфологии, патологии кровеносного русла головного мозга. Поэтому полагаем уместным завершить книгу изложением направлений, разработка которых отвечает запросам теоретической и практической медицины.

«Не натурально ли, видя отклонения от нормы и глубоко вникнув в их механизмы, – писал И.П. Павлов, – желать повернуть их к норме?! Только это и есть последняя проба полноты вашего физиологического знания и размеров вашей власти над предметом. Следовательно, мы естественно пришли к экспериментальной терапии».

Эти слова великого физиолога, сказанные в начале XX века, не потеряли свою актуальность, особенно по отношению к высокогорной медицине. Создается впечатление, что исследователи заняты исключительно поиском полома и повреждения органов и систем, происходящих в высокогорье. Только единичные публикации, где встречается желание авторов «вернуть их (нарушения) к норме», не решают проблему.

Мы исследовали лекарственный препарат Глибенкламид и обнаружили его благотворное действие на сосудистое сплетение, на макро- и микроциркуляторные подсистемы церебрального кровообращения, на клеточный состав и электролитный гомеостаз головного мозга при его субтотальной ишемии и черепно-мозговой травме в высокогорье. Однако при этом возникает

вопрос относительно реперкуссивных, побочных действий его на другие органы. Если учесть, что любая патология начинается с рецепции живыми системами патогенной информации, выздоровление – с рецепции саногенной информации лекарственного средства, то встает актуальный вопрос о состоянии рецепторов сульфонилмочевины в различных органах в условиях высокогорья. Согласно нашим данным, их чувствительность к глибенкламиду обостряется.

За последние 10–15 лет интенсивного развития, молекулярная биология начинает раскрывать секреты сосудистых сплетений желудочков головного мозга. Так установлено [117], что Na^+ -КАТФ, Na^+ - 2Cl^- - K^+ -котранспортер, KCC4 изоформа K^+ - Cl^- -котранспортера, AQP-1 и Kir7.1-канал, а также Kv1.1. Kv1.3-каналы экспрессируются на апикальной мембране, а KCC_3 изоформа K^+ - Cl^- -котранспортера, Cl^- - HCO_3^- -обменник, NBCn₁-изоформы NBCE, Na^+ - HCO_3^- -котранспортера – на базолатеральной мембране эпендимоцитов сосудистого сплетения головного мозга. Однако, как будут действовать эти мембранные белки в условиях высокогорья, остается не ясной, но актуальной проблемой.

Говоря о возможности изучения функции живых систем, И.П. Павлов писал: «Я, физиолог, могу познакомиться с ними (органами) только во время болезни, иначе я не вижу их работы». В этом контексте остро стоит вопрос о работе физиологических и структурных резервов, начиная с клеточного уровня и заканчивая организменным, осуществляющихся в условиях высокогорья. Нас в первую очередь интересует деятельность структурно-функциональных резервов сосудистых сплетений и кровеносного русла головного мозга. Без этого нет возможности квалифицированно лечить и предупредить отечные явления структур головного мозга при церебральных нарушениях не только в высокогорье, но и в обычной среде обитания.

Остаются абсолютно неизученными механизмы ремоделирования структурной организации барьеров (гематоэнцефалического, гематоликворного, ликворэнцефалического)

и функциональной специализации при различных патологических состояниях на разных горных высотах в разных стадиях адаптации.

Все перечисленные направления затронуты нами в настоящем труде. Если они послужат предметом научной дискуссии и явятся стимулом для дальнейшей разработки, то публикация нашей книги будет оправдана.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 2 – Капиллярное русло сосудистых сплетений
головного мозга в низко- и высокогорье (нм)

Группы \ Показатели	Диаметр капилляров	Диффузионное расстояние
Низкогорье	$23,84 \pm 0,3$	$28,5 \pm 0,5$
Высокогорье	$25,3 \pm 1,06$	$29,6 \pm 0,$

Таблица 3 – Сравнительные данные эпендимоцитов сосудистых
сплетений головного мозга в низко- и высокогорье (нм³)

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

Примечание. ^{^^} – $P < 0,001$; ^{^^} – $P < 0,01$; [^] – $P < 0,05$. [^] – различия размеров эпендимоцитов животных в высокогорье достоверны с данными животных в низкогорье.

Таблица 4 – Электролитный состав головного мозга
в низкогорье и высокогорье (ммоль/100 г)

Группы \ Показатели	Na ⁺	K ⁺	K/Na
Низкогорье	$10,9 \pm 0,2$	$35,05 \pm 1,1$	$3,2 \pm 0,7$
Высокогорье	$16,4 \pm 0,6^{^^}$	$35,4 \pm 1,2$	$2,2 \pm 0,09^{^^}$

Примечание. [^] – $P < 0,05$; ^{^^} – $P < 0,001$; ^{^^} – $P < 0,001$. [^] – различия между показателями, полученными в высокогорных опытах по сравнению с низкогорными достоверны.

Таблица 5 – Изменение двигательной, поведенческой и психоэмоциональной активности у крыс в высокогорье ($M \pm m$)

Показатели \ Группа	Низкогорье (n = 18)	Высокогорье (n = 10)
Наружные квадраты	37,4 ± 2,3	32,0 ± 2,04
Внутренние квадраты	2,2 ± 0,3	2,0 ± 0,4
Стойки	4,8 ± 0,5	4,1 ± 0,5
Норки	2,8 ± 0,3	4,2 ± 0,7
Груминг	3,6 ± 0,4	3,6 ± 0,5
Дефекация	0,4 ± 0,2	3,7 ± 0,4
Работоспособность	10,8 ± 0,7	7,1 ± 0,4

Таблица 6 – Изменение диаметра и диффузионного расстояния капилляров сосудистого сплетения головного мозга при его субтотальной ишемии в низкогорье (нм)

Группы \ Показатели	Диаметр капилляров	Диффузионное расстояние
Интактные животные	23,84 ± 0,3	28,5 ± 0,5
Животные с ИГМ	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.

Таблица 7 – Изменение эпендимоцитов сосудистых сплетений головного мозга при субтотальной ишемии в низкогорье (nm^3)

Животные \ Показатели	Объем клетки	Объем ядра	Объем цитоплазмы	ЯЦО
Интактные	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***

Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. * – различия достоверны между данными опытов с ишемией головного мозга и здоровых животных.

Таблица 8 – Ремоделирование электролитного состава головного мозга с СИГМ в низкогорье (ммоль/100 г)

Группы \ Показатели	Na ⁺	K ⁺	K/Na
Интактные животные	10,9 ± 0,2	35,05 ± 1,1	3,2 ± 0,7
ИГМ	23,2 ± 1,7***	38,4 ± 1,5	1,7 ± 0,1***

Примечание. * – P < 0,05; ** – P < 0,001; *** – P < 0,001. * – значения достоверны между данными опытов с СИГМ и здоровыми животными.

Таблица 9 – Изменение двигательной, поведенческой и психоэмоциональной активности у крыс с СИГМ в низкогорье (M ± m)

Показатели \ Группа	Контроль (n = 18)	ИГМ (n = 11)
Наружные квадраты	37,4 ± 2,3	8,4 ± 1,3***
Внутренние квадраты	2,2 ± 0,3	0,7 ± 0,2**
Стойки	4,8 ± 0,5	2,0 ± 0,3***
Норки	2,8 ± 0,3	2,3 ± 0,4
Грумминг	3,6 ± 0,4	1,7 ± 0,3**
Дефекация	0,4 ± 0,2	4,0 ± 0,7***
Работоспособность	10,8 ± 0,7	3,6 ± 0,4***

Примечание. * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001. Разница достоверна между данными здоровых животных и крыс с СИГМ.

Таблица 10 – Диаметр и диффузионное расстояние капилляров при субтотальной ишемии головного мозга в высокогорье (нм)

Группы/животные		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.

Таблица 11 – Изменение эндимиоцитов при субтотальной ишемии головного мозга в условиях высокогорья по сравнению с данными, полученными в низкогорье (нм³)

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
	ИГМ		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^^
	ИГМ		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.

Таблица 12 – Электролитный состав головного мозга при СИГМ в высокогорье (ммоль/100 г)

Показатели		Na ⁺	K ⁺	K/Na
Низко-горье	Контроль	10,9 ± 0,2	35,05 ± 1,1	3,2 ± 0,7
	ИГМ	23,2 ± 1,7***	38,4 ± 1,5	1,7 ± 0,1***
Высокогорье	Контроль	16,4 ± 0,6^^^	35,4 ± 1,2	2,2 ± 0,09^^^
	ИГМ	33,8 ± 2,4***^^^	44,6 ± 1,8***^^	1,3 ± 0,6***^^

Примечание. * – P < 0,05; ** – P < 0,001; *** – P < 0,001. * – значения достоверны между данными опытов с СИГМ и данными здоровых животных в высокогорье/низкогорье.

^ – P < 0,05; ^^ – P < 0,001; ^^ – P < 0,001. ^ – различия между показателями, полученными в высокогорных опытах по сравнению с низкогорными достоверны.

Таблица 13 – Изменение двигательной, поведенческой и психоэмоциональной активности у крыс с СИГМ в высокогорье (M ± m)

Показатели	Низкогорье		Высокогорье	
	контроль (n = 18)	ИГМ (n = 11)	контроль (n = 10)	ИГМ (n = 5)
Наружные квадраты	37,4 ± 2,3	8,4 ± 1,3***	32,0 ± 2,04	12,2 ± 1,2***
Внутренние квадраты	2,2 ± 0,3	0,7 ± 0,2**	2,0 ± 0,4	0,2 ± 0,2**
Стойки	4,8 ± 0,5	2,0 ± 0,3***	4,1 ± 0,5	6,7 ± 0,8**
Норки	2,8 ± 0,3	2,3 ± 0,4	4,2 ± 0,7	4,8 ± 0,5***^
Груминг	3,6 ± 0,4	1,7 ± 0,3**	3,6 ± 0,5	2,7 ± 1,2**
Дефекация	0,4 ± 0,2	4,0 ± 0,7***	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,7
Работоспособность	10,8 ± 0,7	3,6 ± 0,4***	7,1 ± 0,4	3,2 ± 0,2***

Примечание.

* – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001. Разница достоверна между группами контроля и группами крыс с СИГМ.

^ – P < 0,05. Различия достоверны между данными групп крыс с СИГМ (высокогорье) и СИГМ (низкогорье).

Таблица 14 – Влияние глибенкламида на диаметр и диффузионное расстояние капилляров сосудистого сплетения при СИГМ в низкоргорье (нм)

Показатели	Без фармакологической коррекции	С фармакологической коррекцией
Диаметр капилляров	11,4 ± 0,4	19,3 ± 1,1***
Диффузионное расстояние	31,5 ± 1,1	28,6 ± 0,8*

Примечание. *** – P < 0,001; ** – P < 0,01; * – P < 0,05. * – различия достоверны между данными опытов с применением и без применения глибенкламида.

Таблица 15 – Влияние глибенкламида на клеточный компонент сосудистого сплетения головного мозга в низкоргорье (нм³)

Показатели	Группы	Без применения глибенкламида	С применением глибенкламида
	Объем клетки		27805,2 ± 2603,4
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 и без применения глибенкламида.

Таблица 16 – Влияние глибенкламида на концентрацию Na⁺, K⁺ и K/Na-коэффициента в ткани головного мозга при СИГМ в низкоргорье (ммоль/100 г)

Показатели	Группы	Низкоргорье		
		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.

Таблица 17 – Влияние глибенкламида на двигательную, поведенческую и психоэмоциональную активность у крыс с СИГМ ($M \pm m$)

Показатели \ Группа	ИГМ	
	без применения препарата	с применением 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.

Таблица 18 – Влияние глибенкламида на сосудистый компонент сосудистого сплетения желудочков головного мозга при СИГМ высокогорье (нм)

Показатели \ Группа	ИГМ			
	низкогорье		высокогорье	
	без фармакологической коррекции	с фармакологической коррекцией	без фармакологической коррекции	с фармакологической коррекцией
Диаметр капилляров	11,4 ± 0,4	19,3 ± 1,1***	16,4 ± 0,5	22,9 ± 1,003***
Диффузионное расстояние	31,5 ± 1,1	28,6 ± 0,8*	32,06 ± 0,9	29,8 ± 0,3*

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

Таблица 19 – Влияние глибенкламида на эпендимоциты
сосудистых сплетений желудочков головного мозга при СИГМ
в высокогорье (нм³)

Группы Показатели	Низкогорье		Высокогорье	
	до коррекции	после кор- рекции	до коррек- ции	после кор- рекции
Объем клетки	27805,2 ± 2603,4	28502,3 ± 1315,7	776,9 ± 2301,4	9296,6 ± 1176,5***
Объем ядра	927,7 ± 74,4	705,8 ± 53,02*	2441,1 ± 148,8	1465,9 ± 110,3***
Объем цито- плазмы	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.

Таблица 20 – Влияние глибенкламида на концентрацию Na^+ , K^+ и K/Na -коэффициента в ткани головного мозга при СИГМ в высокогорье (ммоль/100 г)

Группы Показатели	Низкогорье		Высокогорье	
	контроль	без фармакологической коррекции	с фармакологической коррекцией	без фармакологической коррекции
Na^+	10,9 ± 0,2	23,2 ± 1,7	11,01 ± 0,4***	16,4 ± 0,6^^^
K^+	35,05 ± 1,1	38,4 ± 1,5	33,6 ± 3,07	35,4 ± 1,2
K/Na	3,2 ± 0,7	1,7 ± 0,1	3,06 ± 0,2***	2,2 ± 0,09^^^
				с фармакологической коррекцией
				11,09 ± 0,5***
				33,8 ± 2,4
				44,6 ± 1,8
				1,3 ± 0,6
				31,6 ± 1,7***
				2,9 ± 0,2***

Примечание.

* – $P < 0,05$; ** – $P < 0,001$; *** – $P < 0,001$. * – различия достоверны между данными с применением и без применения глибенкламида.

^ – $P < 0,05$; ^^ – $P < 0,001$; ^^ – различия между данными опытов, полученными в высокогорье по сравнению с низкотгорными данными достоверны.

Таблица 21 – Влияние глибенкламида на двигательную, поведенческую и психоэмоциональную активность у крыс с СИГМ в высокогорье ($M \pm m$)

Показатели \ Группа	ИГМ	
	без фармакологической коррекции	с фармакологической коррекцией
Наружные квадраты	12,2 ± 1,2	28,5 ± 1,9***
Внутренние квадраты	0,2 ± 0,2	1,8 ± 0,9
Стойки	1,2 ± 0,4	3,6 ± 0,8*
Норки	0,8 ± 0,2	2,6 ± 0,8
Груминг	0,8 ± 0,2	3,5 ± 0,6*
Дефекация	3,6 ± 0,7	2,7 ± 0,4
Работоспособность	3,2 ± 0,2	8,4 ± 0,9***

Примечание. * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$. * – данные сопоставляемых групп достоверны.

Таблица 22 – Влияние ЧМТ на капиллярное русло ССГМ в низкогорье (нм)

Показатели \ Группы	Диаметр капилляров	Диффузионное расстояние
Контроль	23,84 ± 0,3	28,5 ± 0,5
ЧМТ	20,75 ± 0,9**	30,91 ± 0,4***

Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. * – различия достоверны между данными здоровых животных и крыс с ЧМТ.

Таблица 23 – Изменение эндимиоцитов сосудистых сплетений головного мозга при ЧМТ в низкогорье (нм³)

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.

Таблица 24 – Ремоделирование электролитного состава головного мозга с ЧМТ в низкогорье (ммоль/100 г)

Показатели \ Группы	Na ⁺	K ⁺	K/Na
Контроль	10,9 ± 0,2	35,05 ± 1,1	3,2 ± 0,7
ЧМТ	22,8 ± 0,7***	38,9 ± 1,8	1,7 ± 0,6***

Примечание. * – P < 0,05; ** – P < 0,001; *** – P < 0,001. * – значения достоверны между данными опытов с ЧМТ и здоровыми животными.

Таблица 25 – Изменение двигательной, поведенческой и психоэмоциональной активности у крыс с ЧМТ в низкогорье (M ± m)

Показатели \ Группа	Контроль (n = 18)	ЧМТ (n = 9)
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
Грумминг	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.

Таблица 26 – Состояние капиллярного русла сосудистых сплетений головного мозга при ЧМТ в высокогорье (нм)

Показатели \ Группы		Диаметр капилляров	Диффузионное расстояние
Низкогорье	Контроль	23,84 ± 0,3	28,5 ± 0,5
	ЧМТ	20,75 ± 0,9**	30,91 ± 0,4***
Высокогорье	Контроль	25,3 ± 1,06	29,6 ± 0,5
	ЧМТ	12,18 ± 0,8***^^^	29,5 ± 0,4^

Примечание.

*** – P < 0,001; ** – P < 0,01; * – P < 0,05. * – различия достоверны между данными животных с ЧМТ и без нее.

^^^ – P < 0,001; ^^ – P < 0,01; ^ – P < 0,05. ^ – различия достоверны между аналогичными данными в высокогорье и низкогорье.

Таблица 27 – Состояние эндимиоцитов сосудистого сплетения головного мозга при ЧМТ в высокогорье (нм³)

Показатели		Объем клетки	Объем ядра	Объем цитоплазмы	ЯЦО
Группа					
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.

Таблица 28 – Ремоделирование электролитного состава головного мозга при ЧМТ в низкогорье и высокогорье (ммоль/100 г)

Показатели		Na ⁺	K ⁺	K/Na
Высота/группы				
Низкогорье	Контроль	10,9 ± 0,2	35,05 ± 1,1	3,2 ± 0,7
	ЧМТ	22,8 ± 0,7***	38,9 ± 1,8	1,7 ± 0,6***
Высокогорье	Контроль	16,4 ± 0,6^^^	35,4 ± 1,2	2,2 ± 0,09^^^
	ЧМТ	26,7 ± 0,7***^	38,6 ± 0,9	1,4 ± 0,04***^

Примечание.

* – P < 0,05; ** – P < 0,001; *** – P < 0,001. * – значения достоверны между данными опытов с ЧМТ и здоровыми животными на разных горных высотах.

^ – P < 0,05; ^^ – P < 0,001; ^^ – P < 0,001. ^ – различия между показателями, полученными в высокогорных опытах по сравнению с низкогорными достоверны.

Таблица 29 – Изменение двигательной, поведенческой и психоэмоциональной активности у крыс с ЧМТ в низко- и высокогорье ($M \pm m$)

Показатели \ Группа	Низкогорье		Высокогорье	
	контроль (n = 18)	ЧМТ (n = 9)	контроль (n = 10)	ЧМТ (n = 9)
Наружные квадраты	37,4 ± 2,3	12,2 ± 3,4***	32,0 ± 2,04	17,8 ± 2,3***
Внутренние квадраты	2,2 ± 0,3	1,1 ± 0,4	2,0 ± 0,4	0,0 ± 0,3**
Стойки	4,8 ± 0,5	3,8 ± 1,2	4,1 ± 0,5	1,6 ± 0,2***
Норки	2,8 ± 0,3	3,0 ± 0,8	4,2 ± 0,7	1,0 ± 0,0**
Груминг	3,6 ± 0,4	2,6 ± 1,5	3,6 ± 0,5	1,6 ± 0,2**
Дефекация	0,4 ± 0,2	1,3 ± 0,6	3,7 ± 0,4	5,1 ± 0,4*^
Работоспособность	10,8 ± 0,7	5,8 ± 0,6**	7,1 ± 0,4	6,05 ± 0,8

Примечание.

* – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$. Разница достоверна между данными здоровых животных и крыс с ЧМТ.

^ – $P < 0,05$. Различия достоверны между данными, полученными при ЧМТ, воспроизведенной в высокогорье и низкогорье.

Таблица 30 – Влияние глибенкламида на диаметр и диффузионное расстояние капилляров ССГМ при ЧМТ в низкогорье (нм)

Показатели \ Группа	Без фармакологической коррекции	С фармакологической коррекцией
Диаметр капилляров	20,75 ± 0,9	24,7 ± 0,7
Диффузионное расстояние	30,91 ± 0,4	30,7 ± 0,2

Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. * – различия достоверны между данными опытов с и без применения глибенкламида.

Таблица 31 – Влияние глибенкламида на состояние эпендимоцитов сосудистого сплетения головного мозга крыс при ЧМТ в низкоргорье (нм)

Показатели \ Группы	Без фармакологической коррекции	С фармакологической коррекцией
Объем клетки	28724,05 ± 2084,8	16651,8 ± 1589,9***
Объем ядра	1796,2 ± 84,7	1046,3 ± 86,9***
Объем цитоплазмы	26927,8 ± 2110,2	15605,5 ± 1609,9***
ЯЦО	0,07 ± 0,005	0,09 ± 0,001

Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. * – различия достоверны между данными опытов с и без применения глибенкламида.

Таблица 32 – Влияние глибенкламида на концентрацию Na^+ , K^+ и K/Na -коэффициента в ткани головного мозга при ЧМТ в низкоргорье ($M \pm m$)

Показатели \ Группы	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.

Таблица 33 – Влияние глибенкламида на двигательную, поведенческую и психоэмоциональную активность у крыс с ЧМТ в низкогорье ($M \pm m$)

Показатели \ Группа	ЧМТ	
	без фармакологической коррекции	с фармакологической коррекцией
Наружные квадраты	12,2 ± 3,4	21,5 ± 3,7
Внутренние квадраты	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,3
Стойки	3,8 ± 1,2	3,9 ± 1,1
Норки	3,0 ± 0,8	2,5 ± 0,4
Груминг	2,6 ± 1,5	2,0 ± 0,5
Дефекация	1,3 ± 0,6	1,6 ± 0,6
Работоспособность	5,8 ± 0,6	7,6 ± 0,6

Примечание. Достоверных различий между опытами с применением и без применения глибенкламида не отмечено.

Таблица 34 – Влияние глибенкламида на сосудистое русло сосудистого сплетения желудочков головного мозга при ЧМТ в высокогорье (нм)

Показатели	Группы опытов	
	без фармакологической коррекции	с фармакологической коррекцией
Диаметр капилляров	12,18 ± 0,8	16,3 ± 0,3***
Диффузионное расстояние	29,5 ± 0,4	29,7 ± 0,3

Примечание. *** – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; * – $P < 0,05$. * – различия достоверны между данными с и без применения глибенкламида.

Таблица 35 – Влияние глибенкламида на эндимиоциты сосу­дистого сплетения желу­дочков голо­вного мозга при ЧМТ, возникшей в высокогорье (нм³)

Группы / Показатели	без фармакологической коррекции	с фармакологической коррекции
Объем клетки	35464,3 ± 1413,6	27579,5 ± 1494,5**
Объем ядра	2344,9 ± 104,7	2710,2 ± 101,6*
Объем цитоплазмы	33119,4 ± 1369,9	24869,3 ± 1431,1***
ЯЦО	0,07 ± 0,009	0,11 ± 0,005***

Примечание. *** – P < 0,001; ** – P < 0,01; * – P < 0,05. * – различия достоверны в группе после коррекции по сравнению с результатами до применения препарата.

Таблица 36 – Влияние глибенкламида на концентрацию Na⁺, K⁺ и K/Na-коэффициента в ткани головного мозга при ЧМТ (M ± m)

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.

Таблица 37 – Изменение двигательной, поведенческой и психоэмоциональной активности у крыс с ЧМТ до и после лечения глибенкламидом ($M \pm m$)

Показатели	Группа	Без фармакологической коррекции	С фармакологической коррекцией
Наружные квадраты		17,8 ± 2,3	36,0 ± 3,5***
Внутренние квадраты		0,0 ± 0,3	0,8 ± 0,2*
Стойки		1,6 ± 0,2	3,8 ± 0,7*
Норки		1,0 ± 0,0	4,0 ± 0,4***
Грумминг		1,6 ± 0,2	2,4 ± 0,4
Дефекация		5,1 ± 0,4	1,5 ± 0,4***
Работоспособность		6,05 ± 0,8	12,4 ± 0,9***

Примечание. * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$. * – различия достоверны между данными опытов с применением и без применения глибенкламида.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдумаликова, И.А.* Горный климат и спелеотерапия [Текст] / И.А. Абдумаликова. – Бишкек: Изд-во КРСУ, 2010. – 297 с.
2. *Авцын, А.П.* Адаптация и дизадаптация с позиции патолога [Текст] / А.П. Авцын // Клиническая медицина. – 1974. – Т. 52. – № 5. – С. 3–15.
3. *Авцын, А.П.* Ультраструктурные основы патологии клетки [Текст] / А.П. Авцын, В.А. Шахламов М. – М.: Медицина, 1979. – 316 с.
4. *Агаджанян, Н.А.* Экология человека. Избранные лекции [Текст] / Н.А. Агаджанян, В.И. Торшин М. – М.: Медицина, 1994. – 256 с.
5. *Алексеев, О.В.* Микроциркуляторный гомеостаз [Текст] / О.В. Алексеев // Гомеостаз. – М.: Медицина, 1976. – С. 278–313.
6. *Антонов, В.Г.* Водно-электролитный обмен и его нарушения [Текст]: учеб. пособие для вузов под ред. проф. А.И. Карпищенко / В.Г. Антонов, С.Н. Жерегеля, А.И. Карпищенко, Л.В. Минаева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 68 с.
7. *Арабова, З.У.* Изменение концентраций электролитов в условиях гипоксии [Текст] / З.У. Арабова, Е.В. Невзорова, Ф.А. Шукуров, А.В. Гулин // Вестник ТГУ. – Тамбов, 2013. – Т. 18. – Вып. 6. – С. 3283–3285.
8. *Ахметов, А.С.* Возможности клинического применения глибенкламида в XXI веке [Текст] / А.С. Ахметов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4. – С. 33–42.
9. *Бабик, Т.М.* Изменения удельной площади компонентов ворсинок сосудистых сплетений головного мозга человека при церебральном атеросклерозе [Текст] / Т.М. Бабик // Новые технологии в здравоохранении: сб. научн. тр. – Челябинск, 2007. – Вып. VI. – С. 269–270.

10. *Бабяниц, А.Я.* Мозговое кровообращение, физиологические аспекты и современные методы исследования [Текст] / А.Я. Бабяниц, Я.А. Хананашвили // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – № 3. – С. 46–54.
11. *Балыкин, М.В.* Физиологические механизмы кислородного обеспечения некоторых внутренних органов и скелетной мускулатуры у собак в условиях высокогорья и мышечной деятельности [Текст]: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 03.03.01 / М.В. Балыкин. – Новосибирск, 1994. – 25 с.
12. *Барбашова, З.И.* Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы [Текст] / З.И. Барбашова. – М.: АНССР, 1960. – 215 с.
13. *Белошицкий, В.В.* Принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте [Текст] / В.В. Белошицкий // Український нейрохірургічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 9–15.
14. *Бельская, Г.Н.* Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни больных в остром периоде ишемического инсульта [Текст] / Г.Н. Бельская, Л.В. Лукьянчикова // Вестник ЮУрГУ. – Серия «Психология». – 2013. – Т. 6. – № 3. – С. 110–115.
15. *Бердиев, Р.Н.* Особенности распределения гидратаций ионов электролитов в структурах головного мозга у пациентов, умерших от тяжелой черепно-мозговой травмы [Текст] / Р.Н. Бердиев, В.П. Берснев // Вестник хирургии. 2006. – Т. 165. – № 6. – С. 30–34.
16. *Бонь, Е.И.* Неврологические нарушения при экспериментальной церебральной ишемии [Текст] / Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – № 2. – С. 76–80.
17. *Буреш, Я.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения [Текст] / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М.: Высш. шк., 1991. – 399 с.
18. *Быков, В.Л.* Цитология и общая гистология. Функциональная морфология клеток и тканей человека [Текст]: учебник

- для студентов медицинских институтов / В.Л. Быков. – М.; Санкт-Петербург, 2002. – С. 469.
19. *Быкова, О.В.* Современные направления нейропротекции: анализ опыта использования холина альфосцерата в комплексной терапии острых цереброваскулярных заболеваний [Текст] / О.В. Быкова, А.Н. Бойко // Фарматека. – 2005. – № 9. – С. 55–60.
 20. *Волкович, О.В.* Влияние глибенкламида на неврологический статус крыс с черепно-мозговой травмой [Текст] / О.В. Волкович, Г.А. Захаров, Г.И. Горохова // Вестник ТГУ. – 2017. – Т. 22 – Вып. 2. – С. 271–273.
 21. *Воронков, А.В.* Моделирование черепно-мозговой травмы в условиях эксперименмета у крыс [Текст] / А.В. Воронков, С.А. Калашникова, Е.И. Хури, Д.И. Поздняков // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25242> (дата обращения: 06.09.2020).
 22. *Гасанова, И.Х.* Морфофункциональные особенности сосудистых сплетений желудочков головного мозга [Текст] / И.Х. Гасанова // Украинский морфологический альманах, 2011. – Т. 9. – № 3. – С. 73–75.
 23. *Гасанова, И.Х.* Анатомические особенности ультраструктуры сосудистых сплетений желудочков головного мозга новорожденных крыс в контроле и при введении ксеногенного ликвора [Текст] / И.Х. Гасанова, В.Н. Куница, Ю.А. Ермола [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2018. – № 2. <https://www.science education.ru/ru/article/view?id=27561>.
 24. *Гехт А.Б.* Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде [Текст] / А.Б. Гехт // Медицинские новости. – 2004. – № 1. – С. 25–30.
 25. *Городецкая, И.В.* Особенности поведенческой активности животных с изменённым тиреоидным статусом в различные стадии стресс-реакции [Текст] / И.В. Городецкая, Е.А. Гусаква // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 23–30.

26. *Головченко, Ю.И.* Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга [Текст] / Ю.И. Головченко, М.И. Трещинская // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2008. – № 1-2 (22). – С. 22–28.
27. *Гомазков, О.А.* Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга [Текст] / О.А. Гомазков. – М., 2003. – 200 с.
28. Горная микроангиология [Текст] /И.А. Абдумаликова, М.В. Балыкин, Г.И. Горохова [и др.]; под ред. Ю.Х.-М. Шидакова. – Бишкек: Изд-во КРСУ, 2019. – 172 с.
29. *Гринько, Л.Г.* Морфология печени в условиях высокогорья [Текст] / Л.Г. Гринько. – Бишкек: Илим, 1980. – 227 с.
30. *Гусев, Е.И.* Ишемия головного мозга [Текст] / Е. И. Гусев. – М., 2001.
31. *Гусев, Е.И.* Эпидемиология инсульта в России [Текст] / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – (Приложение. Инсульт):4–9.
32. *Гурин, В.Н.* Организация микроциркуляторного русла сосудистого сплетения боковых желудочков мозга кроликов [Текст] / В.Н. Гурин, Л.И. Арчакова // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1991. – 77 (9). – С.150–157.
33. *Дмитриенко, Е.В.* Поведенческие реакции животных после экспериментальной черепно-мозговой травмы: влияние препарата нуклеотидной природы [Текст] / Е.В. Дмитриенко, Т.А. Филатенкова, Е.Г. Рыбакина, Е.А. Кориева // Вестник Санкт-Петербургского университета, 2014. – Сер.11. – Вып.3. – С. 180–191.
34. *Загрядский, В.П.* Методы исследования в физиологии труда [Текст]: метод. пособие / В.П. Загрядский, З.К. Сулимо-Самуйло. – Л.: ВМА, 1991. – 110 с.: ил.; 20 с.
35. *Задворнов, А.А.* Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 2) [Текст] / А.А. Задворнов, А.В. Голомидов, Е.В. Григорьев // Вестник анестезиологии и реаниматологи. – 2017. – Т. 14. – № 4. – С. 52–60.

36. Зарубина, И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции [Текст] / И.В. Зарубина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т. 9/3. – С. 31–48.
37. Иванов, К.П. Современные медицинские проблемы микроциркуляции и гипоксического синдрома [Текст] / К.П. Иванов // Вестник РАМН. – 2014. – № 1–2. – С. 57–63.
38. Инюшкина, Е.М. Исследование влияния трансдермальной электрофармстимуляции с препаратом Валерианаксель на поведение крыс в различных тестовых заданиях [Текст] / Е.М. Инюшкина, Д.В. Воробьев, С.О. Додонова, А.Н. Инюшкин // Вестник КРСУ. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 81–85.
39. Исабаева, В.А. Физиология свертывания крови в условиях природной адаптации [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.03.01 / В.А. Исабаева. – Фрунзе. 1976. – 45 с.
40. Капустина, Е.В. Вазоархитектоника сосудистых сплетений боковых желудочков мозга [Текст] / Е.В. Капустина // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1960. – Т. 38. – Вып. 5. – С. 35–42.
41. Карпов, О.И. Микронизированный глибенкламид – модификация лекарственной формы и кинетики, нацеленная на результат [Текст] / О.И. Карпов // «РМЖ» Эндокринология. – 2006. – № 26. – С. 1940–1944.
42. Карпова, Э.С. Ишемическое прекондиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств [Текст] / Э.С. Карпова, Е.В. Котельникова, Н.П. Лямина // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 4. – С. 104–108.
43. Карпова, Е.Н. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта [Текст] / Е.Н. Карпова, К.А. Муравьев, В.Н. Муравьева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20768>.

44. *Кирик, О.В.* Белок клеточных контактов бета-катенин в клетках эндими и эпителия сосудистого сплетения боковых желудочков головного мозга [Текст] / О.В. Кирик, Д.А. Суфиева, А.В. Назаренкова, Д.Э. Коржевский // Морфология. – 2016. – Т. 148. – № 1. – С. 33–37.
45. *Клименко, В.Е.* Состояние капилляров микроциркуляторного русла головного мозга в остром периоде экспериментальной черепно-мозговой травмы [Текст] / В.Е. Клименко, М.А. Молдованов, А.В. Полещук[и др.] // Общая реаниматология – 2010, VI; 2. С.10–14.
46. *Конеев, К.И.* Роль ликворологических и гемодинамических нарушений в генезе серозных менингитов у детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. И. Конеев. – СПб., 2004. – 24 с.
47. *Коржевский, Д.Э.* Сосудистое сплетение головного мозга и структурная организация гематоликворного барьера у человека [Текст] / Д.Э. Коржевский // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2. – С. 5–14.
48. *Коржевский, Д.Э.* Структурные основы становления гематоликворного барьера у человека [Текст] / Д.Э. Коржевский // Успехи физиологических наук. – 2002. – Т. 33. – № 4. – С. 43–52.
49. *Короткевич, И.Г.* Влияние антиоксидантов на течение острой церебральной ишемии в условиях низко- и высокогорья [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.03.03 / И.Г. Короткевич. – Бишкек, 2008. – 25с.
50. *Кривенцов, М.А.* Динамика прироста массы крыс при парентеральном введении спинномозговой жидкости [Текст] / М.А. Кривенцов // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можєва. – 2013. – Т. 14. – № 3. – С. 81–85.
51. *Крыжановский, Г.Н.* Некоторые основы закономерности осуществления биологических процессов и их роль в патологии [Текст] / Г.Н. Крыжановский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1974. – № 6. – С. 3–15.

52. *Крылова, В.Ю.* Хроническая ишемия мозга [Текст] / В.Ю. Крылова, Т.И. Насонова, Н.С. Турчина // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 3 (13). – С.1/5–5/5.
53. *Крылова, Н.В.* Микроциркуляторное русло человека [Текст]: монография/ Н.В. Крылова, Т.М. Соболева. – М., 1986. – 62 с.
54. *Левченкова, О.С.* Церебропротективное действие фармакогипоксического preconditionирования при ишемии головного мозга [Текст] / О.С. Левченкова, К.Н. Кулагин, В.Е. Новиков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16. – № 2. – С. 15–21.
55. *Лосев, Н.И.* Физико-химический гомеостаз [Текст] / Н.И. Лосев, В.А. Войнов // Гомеостаз; под ред. П.Д. Горизонтова. – М.: Медицина, 1976. – С. 376–427.
56. *Макаров, А.Ю.* Клиническая ликворология [Текст] / А.Ю. Макаров. – Л., 1984.
57. *Макаров, А.Ю.* Достижения и проблемы современной клинической ликворологии [Текст] / А.Ю. Макаров // Неврологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 4–10.
58. *Мальцева, Л.Д.* Роль электролитных нарушений в механизмах развития ишемии головного мозга [Текст] / Л.Д. Мальцева, В.И. Болотских // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII. – № 2. – С. 135–137.
59. *Мамутова, С.К.* Сахарный диабет 2 типа [Текст]: учеб. пособие для врачей / С.К. Мамутова, Р.Б. Султаналиева, О.В. Гришина, Т.К. Камбаров. – Бишкек, 2009. – 43 с.
60. *Мамытова, Э.М.* Отсроченная гибель нейронов при черепно-мозговой травме и возможности ее терапевтической коррекции [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.03 / Э.М. Мамытова. – Бишкек, 2017. – 244 с.
61. *Мамытов, М.М.* Лечение мозговых инсультов в Кыргызской Республике [Текст] / М.М. Мамытов, У.А. Боржиев // Вестник КРСУ. – 2020. – Т. 20. – № 9. – С. 46–54.
62. *Мартынова, О.В.* Исследование нейродинамических нарушений у крыс при черепно-мозговой травме [Текст] / О.В. Мартынова, О.В. Анциферов, М.А. Мартынов [и др.] // Научные

- результаты биохимических исследований. – 2019. – Т. 5. – № 3.
63. *Мейланова, Р.Д.* Морфологическая оценка микроциркуляторного русла твердой оболочки головного мозга крыс при ожоговом шоке и на этапах его коррекции плазмозаменителями [Текст] // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10. – С. 68–69.
64. *Миррахимов, М.М.* Циркуляторные реакции человека на высокогорную гипоксию [Текст] / М.М. Миррахимов, Р.О. Хамзамулин, Т.М. Мураталиев // Физиология человека. – 1977. – Т. 3. – № 2. – С. 37–41.
65. *Миррахимов, М.М.* Сердечно-сосудистая система в условиях высокогорья [Текст] / М.М. Миррахимов. – Л.: Медицина, 1968. – 158 с.
66. *Миррахимов, М.М.* Болезни сердца и горы [Текст] / М.М. Миррахимов. – Фрунзе: Кыргызстан, 1971. – 311 с.
67. *Молочный, В.П.* Содержание электролитов в крови и спинномозговой жидкости больных острыми нейроинфекциями [Текст] / В.П. Молочный, Т.Е. Макарова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2009. – № 14. – С. 51–55.
68. *Нарбеков, О.Н.* Высокогорная климатическая физиология кровообращения [Текст] / О.Н. Нарбеков. – М.: Полиграфресурс, 2008. – 237 с.
69. *Нарбеков, О.Н.* Высокогорная легочная гипертензия [Текст]: монография / О.Н. Нарбеков, Т.С. Мейманалиев, Ю.Х.-М. Шидаков. – М.: Шам, 1996. – 266 с.
70. *Нарбеков, О.Н.* Высокогорное легочное сердце [Текст]: монография / О.Н. Нарбеков, Ю.Х.-М. Шидаков. – Фрунзе: Кыргызстан, 1991. – 240 с.
71. *Новикова, Л.Н.* Ультраструктура гематоликворного барьера в сосудистом сплетении боковых желудочков головного мозга кролика при острой ишемии [Текст] / Л.Н. Новикова // Оригинальные исследования. Журнал ГрГМУ. – 2009. – № 2. – С. 76–78.

72. *Орбели, Л.А.* Избранные труды [Текст]: в 3 т. / Л.А. Орбели. – М.-И.: Акад. наук, 1961. – Т. 1. – 457 с.
73. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний: методические рекомендации [Текст] / С.А. Бойцов, А.Г. Чучалин, Г.П. Арутюнов [и др.]. – М.: МЗ РФ, 2013. – 128 с.
74. *Раимжанов, А.Р.* Апластическая анемия и горный климат [Текст]: учебная монография / А.Р. Раимжанов. – Бишкек, 2001. – 304 с.
75. *Савчук, Р.Н.* Состояние гемомикроциркуляторного русла легких в условиях промышленного загрязнения атмосферы [Текст] / Р.Н. Савчук // *Світ медицини та біології*. – 2014. – № 2 (44). – С. 160.
76. *Сандаков, Д.Б.* Методика и методология физиологического эксперимента [Текст] // *Материалы для спецкурса: учеб.-метод. пособие для студентов кафедры физиологии человека и животных биологического факультета БГУ* / Д.Б. Сандаков. – Минск: БГУ, 2007. – 70 с.
77. *Саркисов, Д.С.* Очерки по структурным основам гомеостаза [Текст] / Д.С. Саркисов. – М.: Медицина, 1977. – 348 с.
78. *Свиницкая, Л.Н.* Исследование кровеносного русла интактного желудка человека с помощью инъекционно-коррозионного метода [Текст] / Л.Н. Свиницкая // *Світ медицини та біології*. – 2014. – № 2 (44). – С. 160–163.
79. *Свиницкая Н.Л.* Особенности ангиоархитектоники кровеносного русла желудка человека [Текст]: монография / Н.Л. Свиницкая, О.А. Шерстюк, В.Г. Гринь [и др.]. – Полтава, 2019. – 152 с.
80. *Сергеев, В.А.* Сравнительное клинико-психологическое исследование больных с отдалёнными последствиями черепно-мозговой травмы, осложнёнными алкогольной зависимостью [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / В.А. Сергеев. – СПб., 2006. – 32 с.
81. *Сидоров, А.М.* Организация медицинской помощи больным церебральным инсультом на догоспитальном этапе [Текст] /

- А.М. Сидоров, А.Л. Лукьянов, Н.А. Шамалов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Спецвыпуск «Инсульт». – 2013. – (2S). – С. 4–8.
82. *Скрипченко, Н.В.* Ликвор и его клиническое значение при инфекционных заболеваниях нервной системы [Текст] / Н.В. Скрипченко, Л. А. Алексеева, Г.Ф. Железникова // Педиатрия. – 2011. – Т. II. – № 3. – С. 21–31.
83. *Слободяник, Р.В.* Зоогигиеническое обеспечение функциональной устойчивости обоняния у собак при поисковой работе [Текст]: дис. ... канд. ветеринар. наук / Р.В. Слободяник. – СПб., 2018. – 129 с.
84. *Сысоев, Ю.И.* Кросскорреляционный и когерентный анализ электрокортикограмм крыс, перенесших черепно-мозговую травму [Текст] / Ю.И. Сысоев, В.А. Пьянкова, К.А. Крошкина и др. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020. – 106 (3). – С. 315–328.
85. *Трофимов, А.О.* Нарушение церебральной микроциркуляции при черепно-мозговой травме [Текст] / А.О. Трофимов, Г.В. Калентьев, О.В. Военнов [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14. – № 2 (54). – С. 4–15.
86. *Утеулиев, Е.С.* Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта (обзорная статья) [Текст] / Е.С. Утеулиев, К.К. Конысбаева, Д.Р. Жангалиева, Т.Х. Хабиева // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 4. – С. 122–125.
87. *Федин, А.И.* Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения. Актовегин в неврологии [Текст]: учеб. пособие / А.И. Федин, С.А. Румянцева; под ред. С.А. Румянцевой. – М., 2002. – С. 74–84.
88. *Фридман, А.П.* Основы ликворологии (учение о жидкости мозга) [Текст]: монография / А.П. Фридман. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – Л.: Медицина, Ленингр. отделение, 1971. – 648 с.
89. *Царенко, С.В.* Глибенкламид – перспективное средство профилактики и лечения отека головного мозга [Текст] /

- С.В. Царенко, А.М. Дзядзько, С.С. Рыбалко // Вопросы нейрохирургии. – 2017. – № 3. – С. 88–93.
90. *Цейтлин, А.М.* Ишемическое прекондиционирование мозга [Текст] / А.М. Цейтлин, А.Ю. Лубнин, В.Л. Зельман, Ш.Ш. Элиава // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 3. – С. 14–22.
91. *Цымбалюк, В.И.* Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы [Текст] / В.И. Цымбалюк, О.В. Кочин // Український нейрохірургічний журнал. – 2008. – № 2. – С.10–12.
92. *Чепляева, Н.И.* Глибенкламид: доказанные факты, перспективы, дискуссии [Текст] / Н.И. Чепляева // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 3. – С. 57–62.
93. *Чернух, А.М.* Микроциркуляция [Текст]: монография / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. 2-е изд. стереотип. // АМН СССР. – М.: Медицина, 1984.– 432 с.
94. *Чонкоева, А.А.* Кровоснабжение и кислородное обеспечение головного мозга у собак при адаптации к высокогорью и мышечной деятельности [Текст]: автореф. дис. ... канд.биол. наук / А.А. Чонкоева. – Бишкек, 1994. – 25 с.
95. *Шерышева, Ю.В.* Филогенез сосудистых сплетений головного мозга позвоночных [Текст] / Ю.В. Шерышева, Г.Ф. Журавлева, В.Д. Морозов // Научное обозрение. Биологические науки. – 2019. – № 1. – С. 67–71.
96. *Шидаков, Ю.Х.-М.* Высокогорная спелеотерапия [Текст]: монография / Ю. Х.-М. Шидаков, И.А. Абдумаликова. – Жалал-Абад, 2009. – 275 с.
97. *Шидаков, Ю.Х.-М.* Горный пато- и саногенез [Текст]: монография / Ю.Х.-М. Шидаков, И.А. Абдумаликова. – Бишкек: Изд-во КРСУ, 2017. – 218 с.
98. *Шидаков, Ю.Х.-М.* Высокогорная биоэнтропия [Текст]: монография / Ю.Х.-М. Шидаков, Н.М. Жоробаева. – Жалал-Абад, 2007. – 103 с.

99. *Шидаков, Ю.Х.-М.* Высокогорная кардиоангиология [Текст]: монография / Ю.Х.-М. Шидаков, Х.Д. Каркобатов, Ф.А. Текева. – Бишкек: Бийиктик, 2001.– 228 с.
100. *Шидаков, Ю.Х.-М.* Функциональная морфология сердца и легких при адаптации к высокогорью [Текст]: монография / Ю.Х.-М. Шидаков, В.В.Матвиенко, Т.М. Тулекеев. – Когалым, 1995. – 117с.
101. *Abdallah, D.M., N.N. Nassar, and R.M. Abd-El-Salam.* Glibenclamide ameliorates ischemia-reperfusion injury via modulating oxidative stress and inflammatory mediators in the rat hippocampus // *Brain Research.* Vol. 1385: Elsevier, pp. 257–262, 2011.
102. *Abujaber A., Fadlalla A., Gammoh D., Abdelrahman H., Mollazehi M., El-Menyar A.* Prediction of in-hospital mortality in patients on mechanical ventilation post traumatic brain injury: machine learning approach // *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020 Dec 14;20(1):336.
103. *Alam M.N., Uddin M.J., Rahman K.M., Ahmed S., Akhtar M., Nahar N. et al.* Electrolyte changes in stroke // *Mymensingh Med J.* 2012 Oct; 21(4):594–9.
104. American Stroke Association. Acute and preventive stroke treatments. Available at www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/Treatment/Treatment_UCM_310892_Article.jsp; accessed April 6, 2011.
105. *Ando K.* Innervation of two peptidergic (substance P and calcitonin generelated peptide) nerves in the cerebral arteries and choroid plexus of the Japanese newt (*Trituruspyrrhogaster*) // *J. Vet. Med. Sei.* 1997 59(II) 971–976.
106. *Attwell D., Buchan A.M., Charpak S., Lauritzen M., MacVicar B.A., Newman E.A.* Glial and neuronal control of brain blood flow // *Nature.* (2010) 468:232–43. 10.1038/nature09613.
107. *Bauer H.C., Bauer H.* Neural induction of the blood-brain barrier: still an enigma // *Cell Mol Neurobiol.* 2000; 20: pp. 13–28.
108. *Becker N.H., Novikoff A.B., Zimmerman H.M.* Fine structure observations of the uptake of intravenously injected peroxidase by

- the rat choroid plexus // *JHistochemCytochem.* 1967; 15:160–165. DOI: 10.1177/15.3.160.
109. *Belcik J.T., Davidson B.P., Xie A., Wu M.D., Yadava M., Qi Y. et al.* Augmentation of muscle blood flow by ultrasound cavitation is mediated by ATP and purinergic signaling // *Circulation.* (2017) 135:1240–52. 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024826.
 110. *Berezowski V., Fukuda A. M., Cecchelli R., Badaut J.* Endothelial Cells and Astrocytes: A Concerto in Duoin Ischemic Pathophysiology // *International Journal of Cell Biology* June 2012. DOI: 10.1155/2012/176287.
 111. *Betz A.L., Goldstein G.W., Katzman R.* Blood-brain-cerebrospinal fluid barriers. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, Seigel GJ (Ed.). New York: Raven Press, 1994: pp. 681–702.
 112. *Boassa D., Yool J.* Physiological Roles of Aquaporins in the Choroid Plexus // *Developmental Biology* Volume 67, 2005, Pages 181–206.
 113. *Bosetti F., Galis Z.S., Bynoe M.S., Charette M., Cipolla M.J., Del Zoppo G.J. et al.* Small blood vessels: big health problems?: scientific recommendations of the national institutes of health workshop // *J Am Heart Assoc.* (2016) 5:e004389. 10.1161/JAHA.116.004389.
 114. *Bravata D.M., Ho S.Y., Brass L.M. et al.* (2003) Long-term mortality in cerebrovascular disease // *Stroke*, 34: 699–704.
 115. *Brightman M.W.* Physiology and Pharmacology of the Blood-Brain Barrier. In: *Bradbury MWB, editor. Ultrastructure of Brain Endothelium.* Berlin: Springer-Verlag; 1992. pp. 1–22.
 116. *Brightman M.W., Reese T.S.* Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain // *J Cell Biol.* 1969;40:648–677. DOI: 10.1083/jcb.40.3.648.
 117. *Brown P.D., Davies S.L., Speke I., Miller I.D.* Molecular mechanism of cerebrospinal fluid production // *Neuroscience* 2004, 129(4) 957–970.

118. *Chodobski A., Zink B.J., Szmydynger-Chodobska J.* Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury // *Transl Stroke Res.* 2011;2(4):492–516.
119. *Choleris E., Thomas A.W., Kavaliers M., Prato F.S.* A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazpoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2001; 25:235–260.
120. *Creeley C.E., Wozniak D.F., Philip V. et al.* Multiple episodes of mild traumatic brain injury result in impaired cognitive performance in mice // *Acad. Emerg. Med.* – 2004. – V. 11. N 8. – P. 809–819.
121. *Czosnyka M., Czosnyka Z., Momjian S., Pickard J.D.* Cerebrospinal fluid dynamics // *Physiol Meas.* 2004; 25: pp. R51–R76.
122. *Dalkara T., Arsava E.M.* Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Dec; 32(12): 2091–2099. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.139.
123. *Daneman R., Prat A.* The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb-Perspect Biol.* (2015) 7: a020412. 10.1101/cshperspect.a020412.
124. *David N.I.* *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice/2009 Elsevier Inc.* 336p.
125. *De Bonis P., Pompucci A., Mangiola A., Paternoster G., Festa R., Nucci C.G. et al.* Decompressive craniectomy for elderly patients with traumatic brain injury: it's probably not worth the while // *J Neurotrauma.* 2011;28(10):2043–8.
126. *Del Prato S., Pulizzi N.* The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus // *Metabolism.* – 2006; 55(Suppl 1): S. 20–27.
127. *DeWood M.A., Spores J., Notske R., Mouser L.T., Burroughs R., Golden M.S. et al.* Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction // *N Engl J Med.* (1980) 303:897–902.
128. *Ennis, S.R.* Fore brain ischemia and the blood – cerebrospinal fluid barrier / S.R. Ennis, R.F. Keep // *Acta Neurochir.* [Suppl]. – 2006. – Vol. 96. – P. 276–278.

129. *Erdener E., Dalkara T.* (2019). Small vessels are a big problem in neurodegeneration and neuroprotection // *Front. Neurol.* 10:889. 10.3389/fneur.2019.00889.
130. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. // *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
131. *Faraci F.M., Mayhan W.G., Williams J.K., Heistad D.D.* Effects of vasoactive stimuli on blood flow to choroid plexus // *Am J Physiol.* 1988; 254(2 Pt 2): pp. H286–H291.
132. *Farrell M., Sakic B., Szechtman H., Denburg J.A.* Effect of cyclophosphamide on leukocytic infiltration in the brain of MRL / lpr mice // *Lupus.* 1997; 6(3): 268–274.
133. *Feigin V.L., Vos T.* Global Burden of Neurological Disorders: From Global Burden of Disease Estimates to Actions // *Neuroepidemiology* 2019;52:1–2.
134. *Fisher R.G.* The metabolic activity of the choroid plexus / R.G. Fisher, J.H. Copenhaver // *Journal of Neurosurgery.* – 1959. – Vol. 16. – No. 2. – P. 167–176.
135. *Friis M.L., Paulson O.B., Hertz M.M.* Carbon dioxide permeability of the blood-brain barrier in man: The effect of acetazolamide // *Microvasc Res.* (1980) 20:71–80. 10.1016/0026-2862(80)90020-5.
136. *Gu Y., Zheng G., Xu M., Li Y., Chen X., Zhu W. et al.* Caveolin-1 regulates nitric oxide-mediated matrix metalloproteinases activity and blood-brain barrier permeability in focal cerebral ischemia and reperfusion injury // *J Neurochem.* (2012) 120:147–56. 10.1111/j.1471-4159.2011.07542.
137. *Guyton A.C., Hall J.E.* (2005). *Textbook of medical physiology* (11th ed.). Philadelphia: W.B. Saunders. pp. 764–7.
138. *Hansen A.J.* Effect of anoxia on ion distribution in the brain // *Physiol Rev.* 1985;65:101–148.

139. *Hathaway C.A., Du R.S., Williams J.L.* Autoregulation of blood flow to choroid plexus of rabbits // *Brain Res.* 1997;751(2): 344–347.
140. *Hladky S.B., Barrand M.A.* Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence *Fluids Barriers CNS.* 2014; 11(1):26.
141. *Holloway L.S. Jr. Cassin S.* Cerebrospinal fluid dynamics in the newborn dog during normoxia and hypoxia // *Am J Physiol* 1972; 223: 499–502.
142. *Hossmann K.A.* *Cariovase* // *Res.* 1988. Vol. 39. P. 106–120.
143. *Hug A., Dalpke A., Wieczorek N.* Infarct volume is a major determinant of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 (10). – P. 3226–32.
144. *Husted R.F., Reed D.J.* Regulation of cerebrospinal fluid bicarbonate by the cat choroid plexus // *J Physiol* 1977; 267: 411–28.
145. *Hyder A.A., Wunderlich C.A., Puvanachandra P.* The impact of traumatic brain injuries: a global perspective // *Neuro Rehabilitation.* – 2007. – Vol. 22. – P. 341–353.
146. *Immink R.V., van Montfrans G.A., Stam J. et al.* Dynamic cerebral autoregulation in acute lacunar and middle cerebral artery territory ischemic stroke // *Stroke.* 2005; 36:2595–2600.
147. *Isakson B.E., Damon D.N., Day K.H., Liao Y., Duling B.R.* Connexin-40 and connexin-43 in mouse aortic endothelium: evidence for coordinated regulation // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2006) 290:H1199–205. 10.1152/ajpheart.00945.2005.
148. *Isakson B.E., Kronke G., Kadl A., Leitinger N., Duling B.R.* Oxidized phospholipids alter vascular connexin expression, phosphorylation, and heterocellular communication // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2006) 26:2216–21. 10.1161/01.ATV.0000237608.19055.53.
149. *Jakovcevic D., Harder D.R.* Role of astrocytes in matching blood flow to neuronal activity. In: Schatten GP, editor. *Current Topics in Developmental Biology.* Vol. 79. (SanDiego, CA: Academic-Press;) (2007). p. 75–97. 10.1016/S0070-2153(06)79004-4.

150. *Jiang J.Y., Xu W., Li W.P., Xu W.H., Zhang J., Bao Y.H. et al.* Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study // *J Neurotrauma*. 2005; 22:623–628.
151. *Johnson R.D., Maartens N.F., Teddy P.J.* Technical aspects of decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction // *J Clin Neurosci*. 2011;18(8):1023–7.
152. *Johnston S.C., Mendis S., Mathers C.D.* Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling // *Lancet Neurol*. 2009. – P. 56–59.
153. *Jones H.C., Keep R.F.* Brain fluid calcium concentration and response to acute hypercalcaemia during development in the rat // *J Physiol* 1988; 402:579–93.
154. *Jones H.C., Keep R.F.* The control of potassium concentration in the cerebrospinal-fluid and brain interstitial fluid of developing rats // *J Physiol*. 1987; 383:441–453. DOI: 10.1113/jphysiol.1987.sp016419.
155. *Kanno I., Masamoto K.* Bridging macroscopic and microscopic methods for the measurements of cerebral blood flow: toward finding the determinants in maintaining the CBF homeostasis // In: *New Horizons in Neurovascular Coupling: A Bridge Between Brain Circulation and Neural Plasticity*. Vol. 255 1st ed. (Amsterdam: Elsevier B.V.) (2016).
156. *Kaur C., Sivakumar V., Ling E.A.* Melatonin protects periventricular white matter from damage due to hypoxia // *J Pineal Res*. 2010; 48: 185–93.
157. *Khanna A., Walcott B.P., Kahle K.T., Simard J.M.* Effect of glibenclamide on the prevention of secondary brain injury following ischemic stroke in humans // *Neurosurgical Focus* 36 (1), E11.
158. *Kimmel B., Inzucchi S.E.* Oral agents for type 2 diabetes: an update // *Clin. Diab.*, 2005;23(2):64–76.
159. *Kunte H., Busch M.A., Trostdorf K., Vollnberg B., Harms L., Mehta R.I., Castellani R.J., Mandava P., Kent T.A., Simard J.M.*

- Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas // *Ann. Neurol.* 2012;72:799–806.
160. *Kunz A., Iadecola C.* Cerebral vascular dysregulation in the ischemic brain // *Hand Clin Neurol.* 2009; 92: 283–305.
 161. *Lehtinen M.K., Bjornsson C.S., Dymecki S.M., Gilbertson R.J., Holtzman D.M., Monuki E.S.* The choroid plexus and cerebrospinal fluid: emerging roles in development, disease, and therapy // *J Neurosci.* 2013; 33:17553–17559. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3258-13.2013.
 162. *Little T.L., Beyer E.C., Duling B.R.* Connexin 43 and connexin 40 gap junctional proteins are present in arteriolar smooth muscle and endothelium in vivo // *Am J Physiol Circ Physiol.* (1995) 268:H729–39. 10.1152/ajpheart.1995.268.2.H729.
 163. *Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M.* et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data // *Lancet.* – 2006. – № 367. – P. 1747–1757.
 164. *Lovick T.A., Brown L.A., Key B.J.* Neurovascular relationships in hippocampal slices: physiological and anatomical studies of mechanisms underlying flow-metabolism coupling in intraparenchymal microvessels // *Neuroscience.* (1999) 92:47–60. 10.1016/S0306-4522(98)00737-4.
 165. *Lun M.P., Monuki E.S., Lehtinen M.K.* Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system // *Nat. Rev. Neurosci.* 2015 Aug; 16 (8):445–457.
 166. *Mabuchi T., Lucero J., Feng A., Koziol J.A., del Zoppo G.J.* Focal cerebral ischemia preferentially affects neurons distant from their neighboring microvessels // *J Cereb Blood Flow Metab.* (2005) 25:257–66. 10.1038/sj.jcbfm.9600027.
 167. *Maegele M., Lippert-Gruener M., Ester-Bode T.H.* et al. Multimodal early onset stimulation combined with enriched environment is associated with reduced CNS scar formation and enhanced reversal of neuromotor dysfunction after traumatic brain injury in rats // *Eur. J. Neurosci.* – 2005. – V. 21. – P. 2406–2418.

168. *Marginedas-Freixa I., Alvarez C.L., Moras M., Leal Denis M.F., Hattab C. et al.* Human erythrocytes release ATP by a novel pathway involving VDAC oligomerization independent of pannexin-1 // *Sci Rep.* (2018) 8:11384. 10.1038/s41598-018-29885-7.
169. *McAllister T.W.* Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: evaluation and management // *World Psychiatry.* 2008 Feb; 7(1): 3–10.
170. *Milhorat T.H.* Cerebrospinal Fluid and the Brain Edemas. New York: Neuroscience Society of New York; 1987.
171. *Milhorat T.H.* Failure of choroid plexectomy as treatment for hydrocephalus // *Surg Gynecol Obstet.* 1974;139:505–508.
172. *Milhorat T.H.* Third circulation revisited // *J Neurosurg.* 1975;42:628–645. DOI: 10.3171/jns.1975.42.6.0628.
173. *Min Li, Zilong Zhao, Gongjie Yu and Jianning Zhang.* Epidemiology of Traumatic Brain Injury over the World: A Systematic Review *Austin Neurol & Neurosci.* 2016; 1(2): 1007.
174. *Moon J.W., Hyun D.K.* Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: a review article // *Korean J Neurotrauma.* 2017;13(01):1–8.
175. *Monnot A.D, Zheng W.* Culture of choroid plexus epithelial cells and in vitro model of blood-CSF barrier / A.D. Monnot, W. Zheng // *Methods Mol Biol.* 2013;945:13–29.
176. *Musuka T.D., Wilton S.B., Traboulsi M., Hill M.D.* Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical // *CMAJ Can Med Assoc J.* (2015) 187:887–93.
177. *Naumov N.G.* Reactive changes in the astrocytes of forebrain nucleus accumbens after restriction of blood flow in the basin of both common carotid arteries in rats // *Morfologija.* 2016;149(1):22–7.
178. *Oldendorf W.H., Cornford M.E., Brown W.J.* The large apparent work capability of the blood-brain barrier: a study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and other tissues of the rat // *Ann Neurol.* (1977) 1:409–17. 10.1002/ana.410010502.

179. *Olsena M., Vik A., Lund T.I., Nilsen O., Uleberg O., Moen K.G., Fredrikli O., Lien E., Finnanger T., Skandsen G.T.* Incidence and mortality of moderate and severe traumatic brain injury in children: A ten year population-based cohort study in Norway *European Journal of Paediatric // Neurology* Volume 23, Issue 3, May 2019, Pages 500–506.
180. *Ortega F.J., Gimeno-Bayon J., Espinosa-Parrilla J.F., Carrasco J.L., Batlle M., Pugliese M., Mahy N., Rodriguez M.J.* ATP-dependent potassium channel blockade strengthens microglial neuroprotection after hypoxia-ischemia in rats // *Exp. Neurol.* 2012;235:282–296.
181. *Ortega F.J., Jolkkonen J., Mahy N., Rodriguez M.J.* Glibenclamide enhances neurogenesis and improves long-term functional recovery after transient focal cerebral ischemia // *J. Cereb. BloodFlowMetab.* 2013; 33:356–364.
182. *Peerschke E.I., Yin W., Ghebrehiwet B.* Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis // *Mol Immunol.* – 2010. – Vol. 47. – P. 2170–2175.
183. *Peppiatt C.M., Howarth C., Mobbs P., Attwell D.* Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes // *Nature* (2006) 443:700–4. 10.1038/nature05193.
184. *Piper M. Treuting, Suzanne M. Dintzis and Kathleen S.* Montine *Comparative Anatomy and Histology A Mouse and Human Atlas, Book, 2012.*
185. *Price D.L., Ludwig J.W., Mi H., Schwarz T.L., Ellisman M.H.* Distribution of rSlo Ca²⁺-activated K⁺ channels in rat astrocyte perivascular endfeet // *Brain Res.* 2002; 956: pp. 183–193.10.1016/S0006-8993(02)03266-
186. *Pries A.R., Höpfner M., le Noble F., Dewhirst M.W., Secomb T.W.* The shunt problem: control of functional shunting in normal and tumour vasculature // *Nat Rev Cancer.* (2010) 10:587–93. 10.1038/nrc2895.
187. *Pulsinelli W.A., Brierley J.B., Plum F.* Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia // *Ann Neurol.* 1982 May;11(5):491–8.

188. *Quick A.M., Cipolla M.J.* Pregnancy-induced upregulation of aquaporin-4 in brain and its role in eclampsia // *FASEB J.* 2004; 19: pp. 170–175.
189. *Quinton P.M., Wright E.M., Tormey J.M.* Localization of sodium pumps in the choroid plexus epithelium // *J Cell Biol* 1973; 58: 724–30.
190. *Raichle M.E., Mintun M.A.* Brain Work and Brain Imaging // *Annu Rev Neurosci.* (2006) 29:449–76. 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819.
191. *Reese T.S., Karnovsky M.J.* Fine structural localization of a blood brain barrier to exogenous peroxidase // *J Cell Biol.* 1967; 34: pp. 207–217.10.1083/jcb.34.1.207.
192. *Risau W., Wolburg H.* Development of the blood-brain barrier // *Trends Neurosci.* (1990) 13:174–8. 10.1016/0166-2236(90)90043-A.
193. *Robin A., Temkin N., Machamer J., Sureyya M.A., Dikmen S.* Emotional and Behavioral Adjustment After Traumatic Brain Injury // *Arch Phys Med Rehabil* Vol 80, September 1999. P. 991–997.
194. *Roth J.M.* Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of acute ischemic stroke // *Proc Bayl Univ Med Cent.* (2011) 24:257–9.
195. *Schmidt-Kastner R., Aguirre-Chen C., Saul I., Yick L., Hamasaki D., Busto R., Ginsberg M.D.* Astrocytes react to oligemia in the forebrain induced by chronic bilateral common carotid artery occlusion in rats // *BrainRes.* 2005 Aug 2;1052(1):28–39.
196. *Segal S.S., Duling B.R.* Flow control among microvessels coordinated by intercellular conduction // *Science.* (1986) 234:868–70. 10.1126/science.3775368.
197. *Seibenhener M.L., Wooten M.C.* Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice // *J Vis Exp.* 2015; (96): 52434.
198. *Seino S., Shibasaki T., Minami K.* Pancreatic beta-cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment // *Proc. Jpn. Acad.Ser B Phys Biol.* Sept.2010 86 №6 563–577.

199. *Serot J.M., Foliguet B., Bene M.C. et al.* Choroid plexus and ageing in rats: amorphometric and ultrastructural study // *Eur J Neurosci* 2001; 14: 794–8.
200. *Simard J.M., Geng Z., Woo S.K., Ivanova S., Tosun C., Melnichenko L., Gerzanich V.* Glibenclamide reduces inflammation, vasogenic edema, and caspase-3 activation after subarachnoid hemorrhage // *J. Cereb. BloodFlowMetab.* 2009; 29:317–330.
201. *Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V.* Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nature Medicine*. Vol. 12, no. 4, pp. 433–440, 2006.
202. *Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V., Bhatta S., Ivanova S., Melnichenko L. et al.* Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nat Med.* 2006;12:433–440.
203. *Simard J.M., Kent T.A., Chen M., Tarasov K.V., Gerzanich V.* (2007). Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications // *Lancet Neurol.* 6, 258–268.
204. *Simard, J.M., Sheth, K.N., Kimberly, W.T., Stern, B., Del Zoppo, G.J., Jacobson, S., Gerzanich, V.* Glibenclamide in cerebral ischemia and stroke // *Neurocritical care*, 20(2), (2014). 319–333.
205. *Simard J.M., Woo S.K., Gerzanich V.* Transient receptor potential melastatin 4 and cell death // *Pflugers Arch.* 2012;464:573–82.
206. *Simard J.M., Woo S.K., Schwartzbauer G.T., Gerzanich V.* Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 32, no. 9, pp. 1699–1717, 2012.
207. *Sivakumar V., Lu J., Ling E.A. et al.* Vascular endothelial growth factor and nitric oxide production in response to hypoxia in the choroid plexus in neonatal brain // *Brain Pathol* 2008; 18: 71–85.
208. *Srinivasan V.J., Yu E., Radhakrishnan H., Can A., Klimov M., Leahy C. et al.* Micro-heterogeneity of flow in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion revealed by longitudinal doppler

- optical coherence tomography and angiography // *J Cereb Blood Flow Metab.* (2015) 35:1552–60. 10.1038/jcbfm.2015.175.
209. *Spector R., Keep R.F., Snodgrass S. et al.* A balanced view of choroid plexus structure and function: Focus on adult humans // *Exp Neurol* 2015; 267: 78–86.
210. *Sprague R.S., Stephenson A.H., Ellsworth M.L.* Red not dead: signaling in and from erythrocytes // *Trends Endocrinol Metab.* (2007) 18:350–5. 10.1016/j.tem.2007.08.008.
211. *Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., Xiong Z. et al.* Effect of ischemic preconditioning on genomic response to cerebral ischemia: similarity to neuroprotective strategies in hibernation and hypoxia-tolerant states // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362(9389). – P.1028–37.
212. *Stephen B., Hladky M., Barrand A.* Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence // *Fluids Barriers CNS.* 2014; 11: 26. Published online 2014 Dec 2. DOI: 10.1186/2045-8118-11-26.
213. *Tagliaferri F., Zani G., Iaccarino C., Ferro S., Ridolfi L., Basaglia N. et al.* Decompressive craniectomies, facts and fiction: a retrospective analysis of 526 cases // *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154(5):919–26.
214. *Tindlay J.* Effect of pH upon the inhibition by sulphonylurea drugs of ATP-sensitive K⁺ channels in cardiac muscle // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 262:71–79.
215. *Tosun C., Kurland D.B., Mehta R., Castellani R.J., de Jong J.L., Kwon M.S., Woo S.K., Gerzanich V., Simard J.M.* Inhibition of the Sur1-Trpm4 channel reduces neuroinflammation and cognitive impairment in subarachnoid hemorrhage // *Stroke.* 2013; 44:3522–3528.
216. *Towfighi J., Zec N., Yager J., Housman C., Vannucci R.C.* Temporal evolution of neuropathologic changes in an immature rat model of cerebral hypoxia: a light microscopic study // *Acta Neuropathol.* 1995; 90(4):375–86.
217. *Trevisi G., Frassanito P., Di Rocco C.* Idiopathic cerebrospinal fluid overproduction: case-based review of the pathophysiological

- mechanism implied in the cerebrospinal fluid production // *Croat. Med. J.* 2014 Aug 28;55(4):377–387.
218. *Tuma R.F., Duran W. N., Ley K.* Microcirculation // Book Second Edition. 2008.
 219. *Turygin V.V.* Characteristics of mast cells in the choroid plexus of the ventricles of the human brain in aging / V.V. Turygin, T.M. Babik, A.A. Boyakov // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* – 2005. – Vol. 35, № 9. – P. 909–911.
 220. *Vogel J., Sperandio M., Pries A.R.* Influence of the endothelial glycocalyx on cerebral blood flow in mice // *J. Cerebral blood flow and metabolism* 2000 V. 20; p. 1571–1578.
 221. *Vogelgesang A., Becker K.J., Dressel A.* Immunological consequences of ischemic stroke // *Acta Neurol Scand.* – 2014. – Vol. 129(1). – P. 1–12.
 222. *Wang L., Zhang Z., Wang Y., Zhang R., Chopp M.* Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats // *Stroke.* 2004 Jul;35(7):1732–7.
 223. *Warf B.C.* Comparison of endoscopic third ventriculostomy alone and combined with choroid plexus cauterization in infants younger than 1 year of age: a prospective study in 550 African children // *J Neurosurg.* 2005; 103:475–481.
 224. *Warf B.C.* The impact of combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization on the management of pediatric hydrocephalus in developing countries // *World Neurosurg.* 2013;79(S23): e13–e15.
 225. *Welch K.* Secretion of cerebrospinal fluid by choroid plexus of the rabbit // *AmJPhysiol* 1963; 205: 617–24.
 226. *Wei H., Lobenberg R.* Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2006; 29(1):45–52.
 227. *Yan Y., Dempsey R.J., Flemmer A., Forbush B., Sun D.* Inhibition of Na⁺-K⁺-Cl cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage // *Brain. Res.*, 2003, vol. 961, no. 1, pp. 22–31.

228. *Zhang C., Chen J., Lu H.* Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of traumatic brain injury // *Mol. Med. Rep.* 2015;12:7351–7357. DOI: 10.3892/mmr.2015.4372.
229. *Zhang H., Shen Z., Hogan B., Barakat A.I., Misbah C.* ATP release by red blood cells under flow: model and simulations // *Biophys J.* (2018) 115:2218–29. 10.1016/j.bpj.2018.09.033.
230. *Zhu X.L., Di Rocco C.* Choroid plexus coagulation for hydrocephalus not due to CSF overproduction: a review // *Child's Nerv Syst.* 2013; 29:35–42. DOI: 10.1007/s00381-012-1960-0.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

РЕЦЕНЗИЯ

на монографию Шуваловой М.С.

**«Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга
при церебральных нарушениях в высокогорье»**

Монография является результатом добротного экспериментального исследования. Сквозь призму ее содержания проглядывается точность проведенных экспериментов. Непротиворечивость изложенных фактов имеющимся литературным сведениям гармонично сочетается с новизной работы. Изложенные количественные и качественные критерии в монографии дедуцируются из сути построения серий и групп исследования.

Несмотря на то, что работа тяготеет к чистой физиологии, она имеет широкую (неврология, травматология, нейрохирургия, фармакология) область применения в обычной и, особенно, в высокогорной биологии и медицине. Особенно интересны в этом разрезе данные об особенностях ремоделирования сосудистого сплетения и микроциркуляции головного мозга при черепно-мозговой травме и нарушениях церебрального кровообращения в высокогорье и о возможностях их фармакологической коррекции.

Следует отметить плодотворность и значимость монографии, так как она открывает новую главу в высокогорной медицине, которую, без сомнения, можно назвать высокогорной ликворологией, ибо эта проблема на повестке дня автором ставится впервые не только в Кыргызстане, но и за его пределами. Насколько мне известно, автор впервые затрагивает вопросы высокогорной физиологии эпендимоцитов. Мне, как нейрохирургу, известно, насколько трудоемки исследования сосудистого сплетения и насколько актуальны с теоретической и практической позиций.

М.С. Шувалова обнажила проблему; уверен, за ней последуют молодые исследователи в решении отдельных, нерассмотренных сторон.

В монографии приведены количественные и качественные сведения, находящиеся в полном соответствии с действительностью, с истинным положением вещей. Этому способствует привлечение комплекса физиологических, морфологических, биохимических приемов, которые взаимно дополняют друг друга.

Получены приоритетные данные по коррекции возникающих расстройств микроциркуляции сосудистого сплетения и микроциркуляторного русла головного мозга препаратом Глибенкламид. Приведены доклинические исследования действия препарата на микроциркуляцию в высокогорье.

Полученные данные открывают широкие перспективы для изучения действия глибенкламида в клинике для коррекции черепно-мозговой травмы и ишемии головного мозга у человека в условиях стран с преобладанием горного ландшафта местности.

Монография интересна, результативна, поэтому рекомендую рецензируемую работу к публикации.

Герой Кыргызской Республики,
академик НАН КР;



Подпись: *М.М. Мамитов*
М.М. Мамитов
М.С. Шувалова
Кыргызская государственная академия наук
Кыргызская государственная академия наук

РЕЦЕНЗИЯ

На монографию Марии Сергеевны Шуваловой «Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при церебральных нарушениях в высокогорье»

Сосудистые заболевания головного мозга продолжают оставаться важнейшей медико-социальной проблемой современного общества, что обусловлено их высокой процентной долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. Следует особо подчеркнуть, что в России от цереброваскулярной патологии люди умирают в более молодом возрасте, чем в странах Запада.

По данным НИИ имени Н.В. Склифосовского, черепно-мозговая травма остается одной из главных причин инвалидизации населения. Количество лиц со стойкой нетрудоспособностью в результате перенесенной черепно-мозговой травмы достигает 25–30 %. В связи с этим черепно-мозговая травма занимает первое место по наносимому суммарному медико-социальному и экономическому ущербу среди всех видов травм. В связи с вышеизложенным, актуальность поиска и разработки новых средств защиты от осложнений инфаркта головного мозга и черепно-мозговой травмы является актуальным направлением клинической медицины.

Не вызывает сомнений, что механизмы развития мозговых нарушений, их клиническая картина, а также эффективность лечения, способы и меры профилактики осложнений ишемии головного мозга и черепно-мозговой травмы зависят не только от степени и характера повреждения церебральных сосудов и вещества мозга, но и от функциональных возможностей компонентов сосудистого сплетения головного мозга. Учитывая тот факт, что территория Кыргызстана на 93 % занята гористой местностью, исследование морфофункциональных особенностей микроциркуляторного русла сосудистого сплетения головного мозга в условиях высокогорья является актуальным с учетом того, что

в настоящее время этот аспект остается практически неизученным. В своей работе М.С. Шувалова решает ряд важных вопросов, вносящих свой вклад в изучение функциональных возможностей сосудистого сплетения головного мозга в условиях высокогорья и низкогорья. В частности, приводятся сравнительные данные о перестройке сосудистых сплетений и микроциркуляторного русла головного мозга при ишемии и черепно-мозговой травме, возникших в условиях низкогорья и высокогорья. Анализируется влияние изменения электролитного баланса на микроциркуляцию в тканях головного мозга в условиях циркуляторной и экзогенной гипоксии. М.С. Шувалова в эксперименте изучает влияние глутамина на структуры сосудистого сплетения и микроциркуляторное русло головного мозга при ишемии и черепно-мозговой травме в различных условиях по высоте над уровнем моря. Автор показывает влияние перестройки компонентов микроциркуляции головного мозга на поведенческую активность животных. Необходимо подчеркнуть, что работа связана с изучением компонентов сосудистого русла мозга и выполнена на стыке таких дисциплин, как анатомия, гистология, физиология и нейропсихология. Такие сложные работы встречаются редко.

В заключение необходимо отметить, что работа М.С. Шуваловой «Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при церебральной патологии в высокогорье» имеет научное и практическое значение для понимания адаптационных перестроек микроциркуляторного русла головного мозга в условиях ишемии и черепно-мозговой травмы в условиях высокогорья и рекомендована к публикации.

Сотрудники кафедры гистологии,
эмбриологии и цитологии им. проф.
М. Я. Субботина ФГБОУ ВО НГМУ
Минздрава России:



заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

д.м.н., профессор

к.б.н., доцент

к.м.н., доцент

к.м.н., доцент

С. В. Залавина

Т. В. Сажина

Н. Н. Дубинина

И. М. Саматова

Н. В. Саломеина

РЕЦЕНЗИЯ
на монографию Шуваловой М.С.
«Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга
при церебральных нарушениях в высокогорье»

Грань между структурой и функцией, пластичностью и реактивностью, гомеоморфозом и гомеокинезом, гомеостазом и энтропией, нарушением и восстановлением настолько утрачивается по мере нисхождения от высшего уровня к низшему, насколько это нисхождение выражено. Эта закономерность всецело прослеживается на всем протяжении текста рецензируемой монографии М.С. Шуваловой. Прежде всего, наблюдается неразрывная связь изменений функции с ремоделированием материального субстрата разных звеньев микроциркуляторного русла и компонентов сосудистого русла головного мозга при экспериментальных вмешательствах в низко- и высокогорье. К примеру, можно привести взаимоподчиненность состояния капилляров и секреции эпендимоцитами сосудистого сплетения спинномозговой жидкости независимо от характера эксперимента и высоты его проведения. Это, несомненно, наглядно демонстрирует доказательность и убедительность качественных фотоснимков, статистических выкладок относительно физиологических параметров, а также обоснованность и аргументированность рассуждений.

В монографии единство пластичности и реактивности макро- и микроциркуляторных подсистем церебрального кровотока и компонентов сосудистого сплетения головного мозга оценивается как проявление их адаптации, а разрыв этого единства – как дизадаптация. Так, при нахождении здоровых животных в высокогорье единство пластичности и реактивности функционирующих структур сохраняется, тогда как при моделировании субтотальной ишемии головного мозга и черепно-мозговой травмы оно нарушается. В головном мозге обнаруживаются нарушение электролитного обмена, проявления цитотоксического, ионного, вазогенного отеков и геморрагической конверсии.

Как известно, в системе микроциркуляции показателем биологической надежности ее выступает сопряженность гомеоморфоза кровеносных сосудов и гомеокинеза крови. При моделировании острого нарушения мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмы, особенно в высокогорье, сопряженность динамического постоянства сосудов и гемореологии нарушается. В результате адаптивные реакции переходят в разряд компенсаторных и даже патологических, что выражается нарушением структурной организации сосудистой стенки и циркуляции в виде застоя, сепарации, тромбообразования крови.

Путем напряжения физиологических систем устанавливается гомеостаз у здоровых животных, являющийся основой адаптации животных к высокогорной гипоксической гипоксии. С целью выяснения цены этой адаптации в работе животным предъявлена дополнительно циркуляторная гипоксия головного мозга, которая вызывает энтропию – нарушение упорядоченности функционирующих систем, начиная со структурного и ультраструктурного уровня и кончая организмом в целом, вплоть до поведенческих реакций и работоспособности животных.

Отсюда вытекает, что моделирование острого нарушения мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмы в работе выступают в качестве тактического приема для выявления закономерностей работы сосудистого сплетения и микроциркуляции в условиях высокогорья, а не с целью изучения их как конкретных болезней. О целесообразности такого приема в физиологии И.П. Павлов писал: «Я, физиолог, могу познакомиться с ними только во время болезни, иначе я не вижу их работы», имея в виду функции органов.

Естественно было ожидать от автора монографии возможность реституции обнаруженных нарушений. В этом разрезе И.П. Павлов сто лет назад писал: «Ни натурально ли видя отклонения от нормы и глубоко вникнув в их механизм желать повернуть их к норме! Только это и есть последняя проба полноты вашего физиологического знания и размеров вашей власти над

предметом, следовательно, мы естественно пришли к экспериментальной терапии».

В обсуждаемой работе в качестве лекарственного средства опробован глибенкламид и установлено, что его эффект в условиях высокогорья нарастает. Этот феномен объясняется более высокой чувствительностью рецепторов сульфонилмочевины SUR1 к препарату.

Книга окажется интересной для прочтения маститым и полезной начинающим исследователям высокогорной биологии и медицины.

Рецензент:

доктор педагогических наук, профессор,
профессор кафедры физической культуры
и спорта Балашовского института (филиала)
ФГБОУ ВО «Саратовский национальный
исследовательский государственный
университет имени Н.Г. Чернышевского»
412300, Саратовская область, г.Балашов,
ул. Карла Маркса, 29

Тимушкин А.В.



UDC 612.824.3(23.03)
BBK 28.903
Sh 95

Reviewers:

M. M. Mamytov, Hero of the Kyrgyz Republic, Academician of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic, Employees of the Department of Histology, Embryology and Cytology named after prof. M. Ya. Subbotin of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation:
S.V. Zalavina, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department, Professor,
T.V. Sazhina, Ph. D., med. sciences, Professor,
N.N. Dubinina, Ph. D., biol. sciences, associate Professor,
I. M. Samatova, Ph. D., med. sciences, associate Professor,
N.In. Solomeina, Ph. D., med. sciences, associate Professor,
A.V. Timoshkin, Ph. D., ped. sciences, Professor of the Department of physical culture and sports Balashov Institute (branch) of FSBEI he «Saratov national research state University named after N. G. Chernyshevsky

Recommended for publication by the Scientific and Technical Council of Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin

Shuvalova M.S.

Sh 95 CHOROID PLEXUS AND MICROCIRCULATION OF THE BRAIN IN CEREBRAL DISORDERS IN THE HIGHLANDS. – Bishkek: KRSU Publishing House, 2021. – 226 p. DOI: 10.36979/978-9967-19-824-1-2021

ISBN 978-9967-19-824-1

The monograph summarizes the results of a study of the beneficial effect of the inhibitor of SUR1-Kir6. 2 and SUR1-TRPM4 channels-glibenclamide on changes in the neurodynamics of the vascular plexuses of the ventricles of the brain, macro- and micro-circulatory subsystems of cerebral circulation, electrolyte homeostasis of the brain in its subtotal ischemia and traumatic brain injury in the highlands. The mechanisms of development and ways of prevention of cytotoxic, ionic, vasogenic edema and hemorrhagic conversion of the brain in low-mountain and high-mountain conditions are discussed.

The book is addressed to specialists in the field of mountain physiology, medicine and biology.

ISBN 978-9967-19-824-1

UDC 612.824.3(23.03)
BBK 28.903
© SEIHVE KRSU, 2021
© Shuvalova M.S., 2021

CONTENT

List of abbreviations and definitions.....	10
Introduction.....	11
Chapter 1. Characteristics of the object, material and selected methods of the conducted research	14
1.1. General data.....	14
1.2. The object of research.....	15
1.3. Modeling of cerebral ischemia	17
1.4. Modeling of traumatic brain injury.....	18
1.5. Research methods	19
1.5.1. Methods for the study of microcirculation	19
1.5.2. The «Open field» method	21
1.5.3. The method of studying muscle strength (physical performance) according to V. V. Speransky	24
1.5.4. Methods for determining electrolytes in brain tissue	24
1.5.5 Statistical analysis of the obtained data.....	25
Chapter 2. Choroid plexus and microcirculation of the brain in a normal environment and the effects of factors highlands.....	26
Chapter 3. Choroid plexus and microcirculation of the brain in patients with cerebral disorders in low- and highlands.....	39
Chapter 4. Approaches to the prevention of complications of traumatic brain injury and cerebral ischemia	45
Chapter 5. Vascular plexus and microcirculation of the rat brain in high-altitude conditions	49
Chapter 6. Vascular plexus and microcirculation of the brain and in subtotal ischemia in the low mountains	53

Chapter 7. Vascular plexus and microcirculation of the brain in subtotal ischemia in high-altitude conditions	62
Chapter 8. The effect of glibenclamide on the state of the vascular plexus and microcirculation of the brain in its subtotal ischemia in low-altitude conditions.....	78
Chapter 9. The effect of glibenclamide on the choroid plexus and the microcirculation of the brain when ischemia in the highlands	86
Chapter 10. Choroid plexus and microcirculation of the brain in traumatic brain injury in the low	94
Chapter 11. Vascular plexus and microcirculation of the brain in craniocerebral trauma in the highlands	103
Chapter 12. The effect of glibenclamide on the vascular plexus and microcirculation of the brain in craniocerebral trauma in the low mountains.....	116
Chapter 13. The effect of glibenclamide on the vascular plexus and microcirculation of the brain in craniocerebral trauma in the highlands	125
Conclusions.....	132
Summary	134
Appendix.....	137
Literature.....	154
Discussion of the results of the study	179
Reviewers.....	187
Content.....	188
Introduction.....	190
Conclusions.....	193
Summary	195
Literature (transliteration).....	197

INTRODUCTION

Brain ischemia, as a consequence of a brain stroke, and traumatic brain injury together claim more than 12 million lives annually in the modern world [31, 43, 73, 81, 130, 145]. In the Russian Federation, injuries occupy the second place among the causes of death of the working-age population, in the structure of which traumatic brain injury is in the leading place. In the world, skull and brain injuries account for 30 % of all injuries and their number increases annually, according to WHO, by at least 2 % [102]. The traumatic epidemic is also gaining momentum in Kyrgyzstan. So, over the past 10 years, 11553 people have died in the country as a result of road accidents alone. It turns out that 3,851 people died from traumatic brain injury only as a result of road accidents in Kyrgyzstan during this time [59, 60].

A large number of road accidents in Kyrgyzstan is associated with the peculiarity of movement on mountain roads, which are characterized by the presence of serpentine, ascents and slopes, sudden sharp turns with extremely limited visibility. Often, a single lane of the road passes between a steep cliff wall and a steep cliff. Difficult weather conditions, characterized by a sharp change in atmospheric temperature, complicate the movement, as a result of this – thick fogs, icy road surfaces, snow drifts. In addition to the above, the atmospheric pressure decreases at high altitudes, the air density decreases. In general, injuries take the second place in the structure of causes of death in Kyrgyzstan.

Brain strokes are no less relevant in Kyrgyzstan, where the mortality rate from this pathology is several times higher than in European countries [61]. At the same time, Russia is in the first place in terms of mortality from vascular diseases of the brain, and Kyrgyzstan is in the second place [152].

In connection with the above, an urgent issue in science is the search for new means of protection against complications of cerebral ischemia and craniocerebral trauma, which remains not considered in high-altitude conditions.

The mechanisms of the disorder, the clinic, the results of treatment and prevention of complications of cerebral ischemia and traumatic brain injury depend not only on the degree and nature of damage to the cerebral vessels and brain matter, but also on the state of the cerebrospinal fluid produced by the vascular plexuses of the brain. The blood network of the vascular plexus of the brain has all the links of the microhemocirculatory bed, it reflects the state of blood supply to the brain as in a mirror.

The myocirculatory bed of the vascular plexus of the brain, unlike that in other organs, has a number of characteristic features. First of all, this is the unidirectionality of the work, which is ensured not only by the tight contact of endothelial cells, but also by the binding of these contacts with the beta-catenin protein [26, 44]. However, the physiology of these structures in high-altitude conditions has not been studied and, having no idea about the physiology, it is impossible to build a hypothesis of adaptation of the vascular plexus and microcirculation of the brain to high-altitude, especially with cerebral disorders.

In particular, it is impossible to assess the reality of adaptive reactions of the receptor structures of neurocytes, neuroglia, vasculature and vascular plexuses of the ventricles of the brain in conditions of high-altitude hypoxic hypoxia. Without such an assessment, it is impossible to interpret the patterns of physiological adaptation of the vascular plexus, macro- and microcirculatory subsystems of the cerebral blood circulation of the brain. One of the simplest ways to express SUR1-TRPM4 channels is to determine the content of Na⁺ in brain tissues, which has not been studied in the case of cerebral disorders in the highlands.

The study of behavioral reactions of humans and animals at high mountain altitudes is particularly relevant, since they change significantly under the influence of hypoxic hypoxia. Meanwhile,

there is no information in the literature about the state of behavioral reactions and motor activity with various additional interventions in high-altitude conditions.

There is no doubt that it is necessary to solve the above-mentioned urgent problems for the subsequent clarification of the features of the functioning of the central nervous system and its regulatory mechanisms in conditions of high-altitude hypoxic hypoxia.

Thus, the relevance of our research is determined by the solution (to a certain extent) of the acute problems of the high-altitude physiology of the vascular plexus and microcirculation of the brain, especially for Kyrgyzstan, where mountains occupy 93 % of its territory.

CONCLUSIONS

1. Cerebral ischemia and craniocerebral trauma, modeled in the highlands, cause pronounced histophysiological changes in the vascular plexus: narrowing of the lumen of functioning capillaries with an increase in the diffusion distance, which is accompanied by thickening of the endothelium and media of arterioles; the venular link with cerebral ischemia in the highlands is full-blooded, the number of arteriol-venular anastomoses increases.

2. In craniocerebral trauma, in contrast to brain ischemia, there are signs of vasomotion, plasmorrhagia and cellular infiltration in the microcirculatory bed in the highlands; a cellular component of the vascular plexus of the brain with signs of pronounced edema.

3. In both experiments (with cerebral ischemia and traumatic brain injury), at the macrocirculatory level in the highlands, there is an expansion of all links of the microcirculatory bed, subarachnoid hemorrhages with signs of inflammation, and vacuoles and cracks appear in the edematous vascular wall. At the microcirculatory level, with a traumatic brain injury, there is a spasm of arterioles, venous fullness.

4. An increase in the content of Na^+ and water in the brain tissue causes compression of the adjacent substance of the brain, where an imbibition of shaped blood elements is detected, the decay products of which cause a neuroinflammatory effect, cytotoxic edema and necrotic cell death.

5. Changes in the microcirculatory bed, namely: a decrease in the diameter of arterioles and expansion of venules, inflammatory infiltration, paravasal and cytotoxic edema, necrotic cell death lead to a moderate decrease in the behavioral activity of animals in the highlands.

6. Glibenclamide has a positive effect on the vascular wall, increasing the lumen of the capillaries of the vascular plexus,

reduces the phenomena of venous fullness, reduces the phenomena of paravasal and cytotoxic edema. The sensitivity of SUR1-TRPM4 channels to glibenclamide, which promote the transfer of electrolytes and water into the cell, is higher in high-altitude conditions than in low-altitude conditions.

SUMMARY

At one time, academician I.P. Pavlov recommended taking off his hat to Mr. fact, academician I.V. Davydovsky advised: «...but do not forget to put on a hat and think about the actual value of things.» The hat was taken off by us, and the facts extracted from literary sources and our own experiments are presented on the pages of this work. It's time to put on a hat and think about the prospects for the development of high-altitude experimental physiology, morphology, pathology of the bloodstream of the brain. Therefore, we consider it appropriate to conclude the book with a description of the areas whose development meets the needs of theoretical and practical medicine.

«Isn't it natural, seeing deviations from the norm and deeply delving into their mechanisms,» wrote I.P. Pavlov, «to want to turn them to the norm?! Only this is the last test of the completeness of your physiological knowledge and the extent of your power over the subject. Therefore, we naturally came to experimental therapy».

These words of the great physiologist, said at the beginning of the twentieth century, have not lost their relevance, especially in relation to alpine medicine. It seems that researchers are engaged exclusively in the search for breakage and damage to organs and systems that occur in the highlands. Only isolated publications, where there is a desire of the authors to «turn them (violations) to the norm», do not solve the problem.

We studied the drug Glibenclamide and found its beneficial effect on the vascular plexus, on the macro- and microcirculatory subsystems of cerebral circulation, on the cellular composition and electrolyte homeostasis of the brain in its subtotal ischemia and traumatic brain injury in the highlands. However, this raises the question of its repercussive, side effects on other organs. If we take into account that any pathology begins with the reception of pathogenic information by living systems, recovery – with the reception of sanogenic information

of a drug, then an urgent question arises about the state of sulfonylurea receptors in various organs in high-altitude conditions. According to our data, their sensitivity to glibenclamide is aggravated.

Over the past 10–15 years of intensive development, molecular biology has begun to reveal the secrets of the vascular plexuses of the ventricles of the brain. Thus, it was established [117] that Na⁺ - CATF, Na⁺ - 2Cl-K⁺ cotransporter, KCC4 isoform of K⁺ - Cl-cotransporter, AQP-1 and Kir7.1 channels, as well as Kv1.1. Kv1.3 channels are expressed on the apical membrane, and KCC3 isoform of K⁺ - Cl-cotransporter, Cl-HCO₃-exchanger, NBCn1 isoforms of NBCE, Na⁺ - HCO₃-cotransporter – on the basolateral membrane of ependymocytes of the vascular plexus of the brain. However, how these membrane proteins will act in high-altitude conditions remains unclear, but an urgent problem.

Speaking about the possibility of studying the function of living systems, I.P. Pavlov wrote: «I, a physiologist, can get acquainted with them (organs) only during illness, otherwise I do not see their work». In this context, there is an acute question about the work of physiological and structural reserves, starting from the cellular level and ending with the organism, carried out in high-altitude conditions. We are primarily interested in the activity of the structural and functional reserves of the vascular plexuses and the bloodstream of the brain. Without this, it is not possible to professionally treat and prevent edematous phenomena of the structures of the naked brain in cerebral disorders not only in the highlands, but also in the usual habitat.

The mechanisms of remodeling of the structural organization of barriers (blood-brain, blood-liver, cerebrospinal fluid) and functional specialization in various pathological conditions at different mountain heights at different stages of adaptation remain completely unexplored.

All these areas are touched upon by us in this work. If they serve as a subject of scientific discussion and are an incentive for further development, then the publication of our book will be justified.

LITERATURE (TRANSLITERATION)

1. *Abdumalikova, I.A.* Gornyj klimat i speleoterapiya [Mountain climate and speleotherapy] / I.A. Abdumalikova. – Bishkek: Izd-vo KRSU, 2010. – 297 s. (in Russian).
2. *Avcyn, A.P.* Adaptaciya i dizadaptaciya s pozicii patologa [Adaptation and disadaptation from the position of a pathologist] / A.P. Avcyn // *Klinicheskaya medicina*. – 1974. – T. 52. – № 5. – S. 3–15 (in Russian).
3. *Avcyn, A.P.* Ul'trastrukturnye osnovy patologii kletki [Ultrastructural foundations of cell pathology] / A.P. Avcyn, V.A. SHahlamov M. – M.: Medicina, 1979. – 316 s (in Russian).
4. *Agadzhanyan, N.A.* Ekologiya cheloveka. Izbrannye lekicii [Human ecology. Selected lectures] / N.A. Agadzhanyan, V.I. Torshin M. – M.: Medicina, 1994. – 256 s (in Russian).
5. *Alekseev, O.V.* Mikroциркуляторный гомеостаз [Microcirculatory homeostasis] / O.V. Alekseev // *Gomeostaz*. – M.: Medicina, 1976. – S. 278–313 (in Russian).
6. *Antonov, V.G.* Vodno-elektrolitnyj obmen i ego narusheniya [Water-electrolyte metabolism and its disorders]: ucheb. posobie dlya vuzov pod red. prof. A.I. Karpishchenko / V.G. Antonov, S.N. ZHeregelya, A.I. Karpishchenko, L.V. Minaeva. – M.: GEOTAR-Media, 2020. – 68 s (in Russian).
7. *Arabova, Z.U.* Izmenenie koncentracij elektrolitov v usloviyah gipoksii [Changes in electrolyte concentrations under hypoxia] / Z.U. Arabova, E.V. Nevzorova, F.A. SHukurov, A.V. Gulin // *Vestnik TGU*. – Tambov, 2013. – T. 18. – Vyp. 6. – S. 3283–3285 (in Russian).
8. *Ahmetov, A.S.* Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya glibenklamida v XXI veke [Possibilities of clinical application of glibenclamide in the XXI century] / A.S. Ahmetov // *Endokrinologiya:*

- novosti, mneniya, obuchenie. – 2017. – № 4. – S. 33–42 (in Russian).
9. *Babik, T.M.* Izmeneniya udel'noj ploshchadi komponentov vorsinok sosudistyh spletenij golovnogogo mozga cheloveka pri cerebral'nom ateroskleroze [Changes in the specific area of the components of the villi of the vascular plexuses of the human brain in cerebral atherosclerosis] / T.M. Babik // *Novye tekhnologii v zdravoooshrenii: sb. nauchn. tr. – CHelyabinsk, 2007. – Vyp. VI. – S. 269–270 (in Russian).*
 10. *Babiyanc, A.YA.* Mozgovoe krovoobrashchenie, fiziologicheskie aspekty i sovremennyye metody issledovaniya [Cerebral blood circulation, physiological aspects and modern research methods] / A.YA. Babiyanc, YA.A. Hananashvili // *ZHurnal fundamental'noj mediciny i biologii. – 2018. – № 3. – S. 46–54 (in Russian).*
 11. *Balykin, M.V.* Fiziologicheskie mekhanizmy kislorodnogo obezpecheniya nekotorykh vnutrennih organov i skeletnoj muskulatury u sobak v usloviyah vysokogor'ya i myshechnoj deyatelnosti [Physiological mechanisms of oxygen supply of some internal organs and skeletal muscles in dogs in high-altitude conditions and muscle activity]: avtoref. dis. ...d-ra med. nauk: 03.03.01 / M.V. Balykin. – Novosibirsk, 1994. – 25 s (in Russian).
 12. *Barbashova, Z.I.* Akklimatizatsiya k gipoksii i ee fiziologicheskie mekhanizmy [Acclimatization to hypoxia and its physiological mechanisms] / Z.I. Barbashova. – M.: ANSSR, 1960. – 215 s (in Russian).
 13. *Beloshickij, V.V.* Principy modelirovaniya cherepno-mozgovoy travmy v eksperimente [Principles of modeling of traumatic brain injury in an experiment] / V.V. Beloshickij // *Ukrains'kijnejrohirurgichnij zhurnal. – 2008. – № 4. – S. 9–15 (in Russian).*
 14. *Bel'skaya, G.N.* Ocenka psihoemocional'nogo statusa i kachestva zhizni bol'nyh v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta [Assessment of the psychoemotional status and quality of life of patients in the acute period of ischemic stroke] / G.N. Bel'skaya, L.V.

- Luk'yanchikova // Vestnik YUUrGU. – Seriya «Psihologiya». – 2013. – T. 6. – № 3. – S. 110–115 (in Russian).
15. *Berdiev, R.N.* Osobennosti raspredeleniya gidratacij ionov elektrolitov v strukturah golovnogogo mozga u pacientov, umersnih ot tyazhelej cherepno-mozgovej travmy [Features of the distribution of hydration of electrolyte ions in the structures of the brain in patients who died from severe traumatic brain injury] / R.N. Berdiev, V.P. Bersnev // Vestnik hirurgii. 2006. – T. 165. – № 6. – S. 30–34 (in Russian).
 16. *Bon', E.I.* Nevrologicheskie narusheniya pri eksperimental'noj cerebral'noj ishemii [Neurological disorders in experimental cerebral ischemia] / E.I. Bon', N.E. Maksimovich // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «CHelovek i ego zdorov'e». – 2018. – № 2. – S. 76–80 (in Russian).
 17. *Buresh, Y.A.* Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya [Methods and basic experiments for studying the brain and behavior] / YA. Buresh, O. Bureshova, D. H'yuston. – M.: Vyssh. shk., 1991. – 399 s (in Russian).
 18. *Bykov, V.L.* Citologiya i obshchaya gistologiya. Funkcional'naya morfologiya kletok i tkanej cheloveka [Cytology and general histology. Functional morphology of human cells and tissues]: uchebnik dlya studentov medicinskih institutov / V.L. Bykov. – M.; Sankt-Peterburg, 2002. – S. 469 (in Russian).
 19. *Bykova, O.V.* Sovremennye napravleniya nejroprotekcii: analiz opyta ispol'zovaniya holina al'foscerata v kompleksnoj terapii ostryh cerebrovaskulyarnyh zabolkanij [Modern directions of neuroprotection: analysis of the experience of using choline alfoscerate in the complex therapy of acute cerebrovascular diseases] / O.V. Bykova, A.N. Bojko // Farmateka. – 2005. – № 9. – S. 55–60 (in Russian).
 20. *Volkovich, O.V.* Vliyanie glibenklamida na nevrologicheskij status krysa s cherepno-mozgovej travmoy [Effect of glibenclamide on the neurological status of rats with traumatic brain injury] / O.V. Volkovich, G.A. Zaharov, G.I. Gorohova // Vestnik TGU. – 2017. – T. 22 – Vyp. 2. – S. 271–273 (in Russian).

21. *Voronkov, A.V.* Modelirovanie cherepno-mozgovoj travmy v usloviyah eksperimenmeta u krysov [Modeling of traumatic brain injury in experimental conditions in rats] / A.V. Voronkov, S.A. Kalashnikova, E.I. Huri, D.I. Pozdnyakov // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – 2016. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25242> (data obrashcheniya: 06.09.2020) (in Russian).
22. *Gasanova, I.H.* Morfofunkcional'nye osobennosti sosudistyh spletenij zheludochkov golovnogogo mozga [Morphofunctional features of the vascular plexuses of the ventricles of the brain] / I.H. Gasanova // *Ukrainskij morfologicheskij al'manah*, 2011. – T. 9. – № 3. – S. 73–75 (in Russian).
23. *Gasanova, I.H.* Anatomicheskie osobennosti ul'trastruktury sosudistyh spletenij zheludochkov golovnogogo mozga novorozhdennykh krysov v kontrole i pri vvedenii ksenogenogo likvora [Anatomical features of the ultrastructure of the vascular plexuses of the ventricles of the brain of newborn rats in the control and administration of xenogenic liquor] / I.H. Gasanova, V.N. Kunica, YU.A. Ermola [i dr.] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018. – № 2. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27561> (in Russian).
24. *Gekht A.B.* Ishemicheskij insul't: vtorichnaya profilaktika i osnovnye napravleniya farmakoterapii v vosstanovitel'nom periode [Ischemic stroke: secondary prevention and the main directions of pharmacotherapy in the recovery period] / A.B. Gekht // *Medicinskie novosti*. – 2004. – № 1. – S. 25–30 (in Russian).
25. *Gorodeckaya, I.V.* Osobennosti povedencheskoj aktivnosti zhiivotnykh s izmenyonnyim tireoidnym statusom v razlichnye stadii stress-reakcii [Features of behavioral activity of animals with altered thyroid status in various stages of stress reaction] / I.V. Gorodeckaya, E.A. Gusakova // *Vestnik VGMU*. – 2013. – T. 12. – № 1. – S. 23–30 (in Russian).
26. *Golovchenko, YU.I.* Sovremennye predstavleniya o fiziologii i patologii endoteliya sudov golovnogogo mozga [Modern ideas about the physiology and pathology of the endothelium of the

- cerebral vessels] / YU.I. Golovchenko, M.I. Treshchinskaya // Ukrainskij himioterapevticheskij zhurnal. – 2008. – № 1-2 (22). – S. 22–28 (in Russian).
27. *Gomazkov, O.A.* Nejrohimiya ishemicheskikh i vozrastnyh patologij mozga [Neurochemistry of ischemic and age-related brain pathologies] / O.A. Gomazkov. – M., 2003. – 200 s (in Russian).
 28. *Gornaya mikroangiologiya* [Mountain microangiology] / I.A. Abdumalikova, M.V. Balykin, G.I. Gorohova [i dr.]; pod red. YU.H.-M. SHidakova. – Bishkek: Izd-vo KRSU, 2019. – 172 s (in Russian).
 29. *Grin'ko, L.G.* Morfologiya pecheni v usloviyah vysokogor'ya [Morphology of the liver in high-altitude conditions] / L.G. Grin'ko. – Bishkek: Ilim, 1980. – 227s (in Russian).
 30. *Gusev, E.I.* Ishemiya golovnogogo mozga [Cerebral ischemia] / E.I. Gusev. – M., 2001 (in Russian).
 31. *Gusev, E.I.* Epidemiologiya insul'ta v Rossii [Epidemiology of stroke in Russia] / E.I. Gusev, V.I. Skvorcova, L.V. Stahovskaya // ZHurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. – 2003. – (Prilozhenie. Insul't):4–9 (in Russian).
 32. *Gurin, V.N.* Organizaciya mikrocirkulyatornogo rusla sosudistogo spleteniya bokovyh zheludochkov mozga krolikov [Organization of the microcirculatory bed of the vascular plexus of the lateral ventricles of the brain of rabbits] / V.N. Gurin, L.I. Archakova// Fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. – 1991. – 77(9). – S.150–157 (in Russian).
 33. *Dmitrienko, E.V.* Povedencheskie reakcii zhivotnyh posle eksperimental'noj cherepno-mozgovoj travmy: vliyanie preparata nukleotidnoj prirody [Behavioral reactions of animals after experimental traumatic brain injury: the effect of a drug of a nucleotide nature] / E.V. Dmitrienko, T.A. Filatenkova, E.G. Rybakina, E.A. Korieva// Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta, 2014. – Ser.11. – Vyp.3. – S. 180–191 (in Russian).
 34. *Zagryadskij, V.P.* Metody issledovaniya v fiziologii truda [Research methods in labor physiology]:metod.posobie/ V.P.

- Zagryadskij, Z.K. Sulimo-Samujlo. – L.: VMA, 1991. – 110s.: il.;20 s (in Russian).
35. *Zadvornov, A.A.* Klinicheskaya patofiziologiya oteka golovnogo mozga (chast' 2) [Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 2)]/A. A. Zadvornov, A. V. Golomidov, E. V. Grigor'ev// Vestnik anesteziologii i reanimatologii. – 2017. – T. 14. – № 4. – S. 52–60 (in Russian).
 36. *Zarubina, I.V.* Sovremennye predstavleniya o patogeneze gipoksii i ee farmakologicheskoy korrekcii [Modern ideas about the pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction] / I.V. Zarubina// Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii. – 2011. – T. 9/3. – S. 31–48 (in Russian).
 37. *Ivanov, K.P.* Sovremennye medicinskie problemy mikrocirkulyacii i gipoksicheskogo sindroma [Modern medical problems of microcirculation and hypoxic syndrome] / K.P. Ivanov// Vestnik RAMN. – 2014. –№1-2. – S. 57–63 (in Russian).
 38. *Inyushkina, E.M.* Issledovanie vliyaniya transdermal'noj elektrofarmstimulyacii s preparatom Valerianahel' na povedenie krys v razlichnyh testovyh zadaniyah [Investigation of the effect of transdermal electropharmstimulation with Valerianakhel on the behavior of rats in various test tasks] / E.M. Inyushkina, D.V. Vorob'ev, S.O. Dodonova, A.N. Inyushkin // Vestnik KRSU. – 2019. – T. 19. – №1. – S.81–85 (in Russian).
 39. *Isabaeva, V.A.* Fiziologiya svertyvaniya krovi v usloviyah prirodnoj adaptacii [Physiology of blood clotting in conditions of natural adaptation]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk: 03.03.01/ V.A. Isabaeva. – Frunze. 1976. – 45 s (in Russian).
 40. *Kapustina, E.V.* Vazoarhitektonika sosudistyh spletenij bokovyh zheludochkov mozga [Vasoarchitectonics of the vascular plexuses of the lateral ventricles of the brain]/E.V.Kapustina // Arhiv anatomii, gistologii i embriologii. – 1960. – T. 38. –Vyp. 5. – S. 35–42 (in Russian).
 41. *Karpov, O.I.* Mikronizirovannyj glibenklamid – modifikaciya lekarstvennoj formy i kinetiki, naceleonnaya na rezul'tat [Micronized glibenclamide is a modification of the dosage form and

- kinetics aimed at the result]/ O.I. Karpov // «RMZH» Endokrinologiya. –2006. – №26.– S. 1940–1944 (in Russian).
42. *Karpova, E.S.* Ishemicheskoe pre kondicionirovanie i ego kardio- protektivnyj effekt v programmah kardioreabilitacii bol'nyh s ishe- micheskoj bolezn'yu serdca posle chreskoznyh koronarnyh vmeshatel'stv [Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in cardiorehabilitation programs for patients with ischemic heart disease after percutaneous coronary interventions] / E.S. Karpova, E.V. Kotel'nikova, N.P. Lyamina// Rossijskij kardio- logicheskij zhurnal. – 2012. – T. 4. – S. 104–108 (in Russian).
 43. *Karpova, E.N.* Epidemiologiya i faktory riska razvitiya ishemi- cheskogo insul'ta [Epidemiology and risk factors for ischemic stroke] / E.N. Karpova, K.A. Murav'ev, V.N. Murav'eva [i dr.] // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2015. – № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20768> (in Russian).
 44. *Kirik, O.V.* Belok kletochnyh kontaktov beta-katenin v kletkah endimy i epiteliya sosudistogo spleteniya bokovyh zheludoch- kov golovnog mozga [The protein of cellular contacts beta- catenin in the cells of the ependyma and epithelium of the vascular plexus of the lateral ventricles of the brain] / O.V. Kirik, D.A. Sufieva, A.V. Nazarenkova, D.E. Korzhevskij // Morfologiya. – 2016. – T. 148. – № 1. – S. 33–37 (in Russian).
 45. *Klimenko, V.E.* Sostoyanie kapillyarov mikrocirkulyatornogo rus- la golovnog mozga v ostrom periode eksperimental'noj cherep- no-mozgovoj travmy [The state of the capillaries of the micro- circulatory bed of the brain in the acute period of experimental traumatic brain injury] / V.E. Klimenko, M.A. Moldovanov, A.V. Poleshchuk[i dr.]// Obshchaya reanimatologiya – 2010, VI; 2. S.10–14 (in Russian).
 46. *Koneev, K.I.* Rol' likvorologicheskikh i gemodinamicheskikh narushenij v geneze seroznyh meningitov u detej [The role of ce- rebrospinal fluid and hemodynamic disorders in the genesis of serous meningitis in children]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / K. I. Koneev. – SPb., 2004. – 24 s (in Russian).

47. *Korzhevskij, D.E.* Sosudistoe spletenie golovnogo mozga i strukturnaya organizaciya gematolikvornogo bar'era u cheloveka [Vascular plexus of the brain and the structural organization of the hematopoietic barrier in humans] / D.E. Korzhevskij // Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya. – 2003. – T. 2. – S.5–14 (in Russian).
48. *Korzhevskij, D.E.* Strukturnye osnovy stanovleniya gematolikvornogo bar'era u cheloveka [Structural foundations of the formation of the hematopoietic barrier in humans] / D.E. Korzhevskij // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. – 2002. – T. 33. – № 4. – S. 43–52 (in Russian).
49. *Korotkevich, I.G.* Vliyanie antioksidantov na techenie ostroj cerebral'noj ishemii v usloviyah nizko- i vysokogor'ya [The effect of antioxidants on the course of acute cerebral ischemia in low – and high-altitude conditions]: avtoref. dis. ...kand. med. nauk: 14.03.03/ I.G. Korotkevich. – Bishkek, 2008. – 25 s (in Russian).
50. *Krivencov, M.A.* Dinamika prirosta massy krysa pri parenteral'nom vvedenii spinnomozgovoj zhidkosti [Dynamics of weight gain in rats with parenteral administration of cerebrospinal fluid] / M.A. Krivencov // Ukraïns'kij zhurnal ekstremal'noïmeditsiniimeni G.O. Mozhaeva. – 2013. – T. 14. – № 3. – S. 81–85 (in Russian).
51. *Kryzhanovskij, G.N.* Nekotorye osnovy zakonmernosti osushchestvleniya biologicheskikh processov i ih rol' v patologii [Some fundamentals of the regularities of the implementation of biological processes and their role in pathology t] / G.N. Kryzhanovskij // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. – 1974. – № 6. – S. 3–15 (in Russian).
52. *Krylova, V.YU.* Hronicheskaya ishemiya mozga [Chronic brain ischemia] / V.YU. Krylova, T.I. Nasonova, N.S. Turchina // Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. – 2007. – № 3(13). – S. 1/5–5/5 (in Russian).
53. *Krylova, N.V.* Mikrocirkulyatornoe ruslo cheloveka [The microcirculatory bed of a person]: monografiya / N.V. Krylova, T.M. Soboleva. – M., 1986. – 62 s (in Russian).

54. *Levchenkova, O.S.* Cerebroprotektivnoe dejstvie farmakogipok-sicheskogo pre Kondicionirovaniya pri ishemii golovnogo mozga [Cerebroprotective effect of pharmacohypoxic preconditioning in cerebral ischemia] / O.S. Levchenkova, K.N. Kulagin, V.E. Novikov // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. – 2017. – T. 16. – № 2. – S. 15–21 (in Russian).
55. *Losev, N.I.* Fiziko-himicheskij gomeostaz [Physical and chemical homeostasis] / N.I. Losev, V.A. Vojnov // Gomeostaz; pod red. P.D. Gorizontova. – M.: Medicina, 1976. – S. 376–427 (in Russian).
56. *Makarov, A.YU.* Klinicheskaya likvorologiya [Clinical liquorology] / A.YU. Makarov. – L, 1984 (in Russian).
57. *Makarov, A.YU.* Dostizheniya i problemy sovremennoj klinicheskoy likvorologii [Achievements and problems of modern clinical liquorology] / A.YU. Makarov // Nevrologicheskij zhurnal. – 2009. – № 2. – S.4–10 (in Russian).
58. *Mal'ceva, L.D.* Rol' elektrolitnyh narushenij v mekhanizmah razvitiya ishemii golovnogo mozga [The role of electrolyte disorders in the mechanisms of brain ischemia development] / L.D. Mal'ceva, V.I. Bolotskih // Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. – 2011. – T. HVIII. – № 2. – S. 135–137 (in Russian).
59. *Mamutova, S.K.* Saharnyj diabet 2 tipa [Type 2 diabetes mellitus]: ucheb.posobie dlya vrachej / S.K. Mamutova, R.B. Sultanalieva, O.V. Grishina, T.K. Kambarov. – Bishkek, 2009. – 43 s (in Russian).
60. *Mamytova, E.M.* Otsrochennaya gibel' neyronov pri cherepno-mozgovoj travme i vozmozhnosti ee terapevticheskoy korekcii [Delayed neuronal death in traumatic brain injury and the possibility of its therapeutic correction]: dis. ... d-ra med. nauk: 14.03.03/ E.M. Mamytova. – Bishkek, 2017. – 244 s. (in Russian).
61. *Mamytov, M.M.* Lechenie mozgovykh insul'tov v Kyrgyzskoj Respublike [Treatment of brain strokes in the Kyrgyz Republic] / M.M. Mamytov, U.A. Borzhiev // Vestnik KRSU, 2020. – T. 20. – № 9. – S. 46–54 (in Russian).
62. *Martynova, O.V.* Issledovanie nejrodinamicheskikh narushenij u krysa pri cherepno-mozgovoj travme [Study of neurodynamic

- disorders in rats with traumatic brain injury] / O.V. Martynova, O.V. Anciferov, M.A. Martynov[i dr.] // Nauchnye rezul'taty biohimicheskikh issledovanij. – 2019. – T 5. – № 3 (in Russian).
63. *Mejlanova, R.D.* Morfologicheskaya ocenka mikrocirkulyatornogo rusla tverdoj obolochki golovnogo mozga krysi pri ozhogovom shoke i na etapah ego korekcii plazmozamenitelyami [Morphological assessment of the microcirculatory bed of the dura mater of the rat brain during burn shock and at the stages of its correction with plasma substitutes] // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya, 2005. – № 10. – S. 68–69 (in Russian).
 64. *Mirrahimov, M.M.* Cirkulyatornye reakcii cheloveka na vysokogornuyu gipoksiyu [Circulatory reactions of a person to high-altitude hypoxia] / M.M. Mirrahimov, P.O. Hamzamulin, T.M. Murataliev // Fiziologiya cheloveka. – 1977. – T. 3. – № 2. – S. 37–41 (in Russian).
 65. *Mirrahimov, M.M.* Serdechno-sosudistaya sistema v usloviyah vysokogor'ya [Cardiovascular system in high-altitude conditions] / M.M. Mirrahimov. – L.: Medicina, 1968. – 158 s. (in Russian).
 66. *Mirrahimov, M.M.* Bolezni serdca i gory [Heart diseases and mountains] / M.M. Mirrahimov. – Frunze: Kyrgyzstan, 1971. – 311 s (in Russian).
 67. *Molochnyj, V.P.* Soderzhanie elektrolitov v krovi i spinnomozgovoj zhidkosti bol'nyh ostrymi nejroinfekciyami [The content of electrolytes in the blood and cerebrospinal fluid of patients with acute neuroinfections] / V.P. Molochnyj, T.E. Makarova // Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. – 2009. – № 14. – S.51–55 (in Russian).
 68. *Narbekov, O.N.* Vysokogornaya klimaticheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya [High-altitude climatic physiology of blood circulation] / O.N. Narbekov. – M.: Poligrafresurs, 2008. – 237 s. (in Russian).
 69. *Narbekov, O.N.* Vysokogornaya legochnaya gipertoniya [High-altitude pulmonary hypertension]: monografiya / O.N. Narbekov, T.S. Mejmanaliev, YU.H.-M. SHidakov. – M.: SHam, 1996. – 266 s (in Russian).

70. *Narbekov, O.N.* Vysokogornoe legochnoe serdce [High-altitude pulmonary heart]: monografiya / O.N. Narbekov, YU.H.-M. SHidakov. – Frunze: Kyrgyzstan, 1991. – 240 s. (in Russian).
71. *Novikova, L.N.* Ul'trastruktura gematolikvornogo bar'era v sosudistom spletenii bokovyh zheludochkov golovno go mozga krolika pri ostroj ishemii [Ultrastructure of the hematopoietic barrier in the vascular plexus of the lateral ventricles of the rabbit brain in acute ischemia] / L.N. Novikova // Original'nye issledovaniya. ZHurnal GrGMU. – 2009. – № 2. – S.76–78 (in Russian).
72. *Orbeli, L.A.* Izbrannyye trudy [Selected works]: v 3-h t./ L.A. Orbeli. – M.-I.: Akad.nauk, 1961. – T. 1. – 457 s. (in Russian).
73. Profilaktika hronicheskikh neinfekcionnykh zabolevanij: metodicheskie rekomendacii [Prevention of chronic non-communicable diseases: methodological recommendations] / S.A. Bojcov, A.G. CHuchalin, G.P. Arutyunov [i dr.]. – M.: MZ RF, 2013. – 128 s (in Russian).
74. *Raimzhanov, A.R.* Aplasticheskaya anemiya i gornyj klimat [Aplastic anemia and mountain climate]: uchebnaya monografiya / A.R. Raimzhanov. – Bishkek, 2001. – 304 s. (in Russian).
75. *Savchuk, R.N.* Sostoyaniye gemomikrocirkulyatornogo rusla legkih v usloviyah promyshlennogo zagryazneniya atmosfery [The state of the hemomicrocirculatory bed of the lungs in the conditions of industrial atmospheric pollution] / R.N. Savchuk // Svitmedicini ta biologii. – 2014. – № 2 (44). – S. 160 (in Russian).
76. *Sandakov, D.B.* Metodika i metodologiya fiziologicheskogo eksperimenta [Methodology and methodology of the physiological experiment]. Materialy dlya speckursa: ucheb.-metod. posobie dlya studentov kafedry fiziologii cheloveka i zhivotnykh biologicheskogo fakul'teta BGU / D.B. Sandakov. – Minsk: BGU, 2007. – 70 s (in Russian).
77. *Sarkisov, D.S.* Ocherki po strukturnym osnovam gomeostaza [Essays on the structural foundations of homeostasis] / D.S. Sarkisov. – M.: Medicina, 1977. – 348 s. (in Russian).
78. *Svincickaya, L.N.* Issledovanie krovenosnogo rusla intaktnogo zheludka cheloveka s pomoshch'yu in»ekcionno-korrozionnogo

- metoda [Investigation of the bloodstream of an intact human stomach using the injection-corrosion method] / L.N. Svincickaya // *Svitmedicini ta biologii*. – 2014. – № 2 (44). – S.160–163 (in Russian).
79. *Svincickaya N.L.* Osobennosti angioarhitektoniki krovenosnogo rusla zheludka cheloveka [Features of angioarchitectonics of the human stomach bloodstream]: monografiya / N.L. Svincickaya, O.A. SHERstyuk, V.G. Grin' [i dr.] / A.V. Pilyugin, A.L. Kacenko. – Poltava, 2019. – 152 s (in Russian).
 80. *Sergeev, V.A.* Sravnitel'noe kliniko-psihologicheskoe issledovanie bol'nyh s otdal'yonnymi posledstviyami cherepno-mozgovoj travmy, oslozhnyonnymi alkogol'noj zavisimost'yu [Comparative clinical and psychological study of patients with long-term consequences of traumatic brain injury complicated by alcohol dependence]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.18 / V.A. Sergeev. – SPb., 2006. – 32 s (in Russian).
 81. *Sidorov, A.M.* Organizaciya medicinskoj pomoshchi bol'nym cerebral'nym insul'tom na dogospital'nom etape [Organization of medical care for patients with cerebral stroke at the pre-hospital stage] / A.M. Sidorov, A.L. Luk'yanov, N.A. SHamalov // *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika. Specvypusk «Insul't»*. – 2013. – (2S). – S. 4–8 (in Russian).
 82. *Skripchenko, N.V.* Likvor i ego klinicheskoe znachenie pri infekcionnyh zabol'evaniyah nervnoj sistemy [Liquor and its clinical significance in infectious diseases of the nervous system] / N.V. Skripchenko, L.A. Alekseeva, G.F. ZHEleznikova // *Pediatrica*. – 2011. – T. II. – № 3. – S. 21–31 (in Russian).
 83. *Slobodyanik, R.V.* Zoogigienicheskoe obespechenie funktsional'noj ustojchivosti obonyaniya u sobak pri poiskovoj rabote [Zoohygenic provision of functional stability of the sense of smell in dogs during search work]: dis. ... kand.veterinar. nauk / R.V. Slobodyanik. – SPb., 2018. – 129 s (in Russian).
 84. *Sysoev, YU.I.* Krosskorrelyacionnyj i kogerentnyj analiz elektrokortikogramm krys, perenesshih cherepno-mozgovuyu travmu [Cross-correlation and coherent analysis of electrocorticograms of

- rats with traumatic brain injury] / YU.I. Sysoev, V. A. P'yankova, K. A. Kroshkina, V. E. Karev, S. V. Okovityj // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova, 2020. – 106(3). – S. 315–328 (in Russian).
85. *Trofimov, A.O.* Narushenie cerebral'noj mikrocirkulyacii pri cherepno-mozgovej travme [Violation of cerebral microcirculation in traumatic brain injury] / A.O. Trofimov, G.V. Kalent'ev, O.V. Voennov[i dr.] // Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya. – 2015. – T. 14. – № 2 (54). – S. 4–15 (in Russian).
 86. *Uteuliev, E.S.* Epidemiologiya i profilaktika ishemicheskogo insul'ta (obzornaya stat'ya) [Epidemiology and prevention of ischemic stroke (review article)] / E.S. Uteuliev, K.K. Konysbaeva, D.R. ZHangingaliev, T.H. Habieva // Vestnik KazNMU. – 2017. – № 4. – S. 122–125 (in Russian).
 87. *Fedin, A.I.* Antioksidantnaya terapiya narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya. Aktovegin v nevrologii [Antioxidant therapy of cerebral circulation disorders. Actovegin in neurology]: ucheb. posobie / A.I. Fedin, S.A. Rumyancheva; pod red. S.A. Rumyanchevoj. – M., 2002. – S. 74–84 (in Russian).
 88. *Fridman, A.P.* Osnovy likvorologii (uchenie o zhidkosti mozga) [Fundamentals of cerebrospinal fluid (the study of brain fluid)]: monografiya/ A.P. Fridman. – Izd. 5-e, pererab. i dop. – L.: Medicina, Leningr. otdelenie, 1971. – 648 s. (in Russian).
 89. *Carenko, S.V.* Glibenklamid – perspektivnoe sredstvo profilaktiki i lecheniya oteka golovnogogo mozga [Glibenclamide is a promising tool for the prevention and treatment of cerebral edema] / S.V. Carenko, A.M. Dzyadz'ko, S.S. Rybalko // Voprosy neirohirurgii. – 2017. – № 3. – S. 88–93 (in Russian).
 90. *Cejtlin, A.M.* Ishemicheskoe pre kondicionirovanie mozga [Ischemic preconditioning of the brain] / A.M. Cejtlin, A.YU. Lubnin, V.L. Zel'man, SH.SH. Eliava // Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya. – 2010. – № 3. – S.14–22 (in Russian).
 91. *Cymbalyuk, V.I.* Eksperimental'noe modelirovanie cherepno-mozgovej travmy [Experimental modeling of traumatic brain

- injury] / V.I. Cymbalyuk, O.V. Kochin // Ukrain's'kijnejrohirurgichnij zhurnal. – 2008. – № 2. – S.10–12 (in Russian).
92. *CHeplyayeva, N.I.* Glibenklamid: dokazannye fakty, perspektivy, diskussii [Glibenclamide: proven facts, prospects, discussions] / N.I. CHeplyayeva // Problemy endokrinologii. – 2013. – № 3. – S. 57–62 (in Russian).
93. *CHernuh, A.M.* Mikrocirkulyaciya [Microcirculation]: monografiya / A.M. CHernuh, P.N. Aleksandrov, O.V. Alekseev. 2-e izd. stereotip // AMN SSSR. – M.: Medicina, 1984.– 432s (in Russian).
94. *CHonkoeva, A.A.* Krovosnabzhenie i kislorodnoe obespechenie golovnogo mozga u sobak pri adaptacii k vysokogor'yu i myshechnoj deyatel'nosti [Blood supply and oxygen supply to the brain in dogs during adaptation to high altitude and muscle activity]: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk / A.A. CHonkoeva. – Bishkek, 1994. – 25 s. (in Russian).
95. *SHerysheva, YU.V.* Filogenez sosudistyh spletenij golovnogo mozga pozvonochnyh [Phylogeny of vascular plexuses of the vertebrate brain] / YU.V. SHerysheva, G.F. ZHuravleva, V.D. Morozov // Nauchnoe obozrenie. Biologicheskie nauki. – 2019. – № 1. – S. 67–71 (in Russian).
96. *SHidakov, YU.H.-M.* Vysokogornaya speleoterapiya [Alpine speleotherapy]: monografiya/ YU. H.-M. SHidakov, I.A. Abdumalikova. – ZHalal-Abad, 2009. – 275 s. (in Russian).
97. *SHidakov, YU.H.-M.* Gornyj pato-i sanogenez [Mountain pathogenesis and sanogenesis]: monografiya / YU.H.-M. SHidakov, I.A. Abdumalikova. – Bishkek: Izd-vo KRSU, 2017. –218 s. (in Russian).
98. *SHidakov, YU.H.-M.* Vysokogoronaya bioentropiya [High mountain bio entropy]: monografiya/ YU.H.-M. SHidakov, N.M. ZHorobaeva. –ZHalal-Abad, 2007. – 103 s. (in Russian).
99. *SHidakov, YU.H.-M.* Vysokogornaya kardioangiologiya [Alpine cardioangiology]: monografiya / YU.H.-M. SHidakov, H.D. Karbobatov, F.A. Tekeeva. – Bishkek: Bijiktik, 2001.– 228 s. (in Russian).

100. *SHidakov, YU.H.-M.* Funkcional'naya morfologiya serdca i legkih pri adaptacii k vysokogor'yu [Functional morphology of the heart and lungs during adaptation to high altitude]: monografiya / YU.H.-M. SHidakov, V.V. Matvienko, T.M. Tulekeev. – Kogalym, 1995. – 117 s. (in Russian).
101. *Abdallah, D.M., N.N. Nassar, and R.M. Abd-El-Salam.* Glibenclamide ameliorates ischemia-reperfusion injury via modulating oxidative stress and inflammatory mediators in the rat hippocampus // *Brain Research*. Vol. 1385: Elsevier, pp. 257–262, 2011.
102. *Abujaber A., Fadlalla A., Gammoh D., Abdelrahman H., Mollazehi M., El-Menyar A.* Prediction of in-hospital mortality in patients on mechanical ventilation post traumatic brain injury: machine learning approach // *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020 Dec 14;20(1):336.
103. *Alam M.N., Uddin M.J., Rahman K.M., Ahmed S., Akhtar M., Nahar N. et al.* Electrolyte changes in stroke // *Mymensingh Med J*. 2012 Oct; 21(4):594–9.
104. American Stroke Association. Acute and preventive stroke treatments. Available at www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/Treatment/Treatment_UCM_310892_Article.jsp; accessed April 6, 2011.
105. *Ando K.* Innervation of two peptidergic (substance P and calcitonin generelated peptide) nerves in the cerebral arteries and choroid plexus of the Japanese newt (*Trituruspyrrhogaster*) // *J. Vet. Med. Sei.* 1997 59(II) 971–976.
106. *Attwell D., Buchan A.M., Charpak S., Lauritzen M., MacVicar B.A., Newman E.A.* Glial and neuronal control of brain blood flow // *Nature*. (2010) 468:232–43. 10.1038/nature09613.
107. *Bauer H.C., Bauer H.* Neural induction of the blood-brain barrier: still an enigma // *Cell Mol Neurobiol*. 2000; 20: pp. 13–28.
108. *Becker N.H., Novikoff A.B., Zimmerman H.M.* Fine structure observations of the uptake of intravenously injected peroxidase by the rat choroid plexus // *JHistochemCytochem*. 1967; 15:160–165. DOI: 10.1177/15.3.160.

109. *Belcik J.T., Davidson B.P., Xie A., Wu M.D., Yadava M., Qi Y. et al.* Augmentation of muscle blood flow by ultrasound cavitation is mediated by ATP and purinergic signaling // *Circulation*. (2017) 135:1240–52. 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024826.
110. *Berezowski V., Fukuda A. M., Cecchelli R., Badaut J.* Endothelial Cells and Astrocytes: A Concerto in Duoin Ischemic Pathophysiology // *International Journal of Cell Biology* June 2012. DOI: 10.1155/2012/176287.
111. *Betz A.L., Goldstein G.W., Katzman R.* Blood-brain-cerebrospinal fluid barriers. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, Seigel GJ (Ed.). New York: Raven Press, 1994: pp. 681–702.
112. *Boassa D., Yool J.* Physiological Roles of Aquaporins in the Choroid Plexus // *Developmental Biology* Volume 67, 2005, Pages 181–206.
113. *Bosetti F., Galis Z.S., Bynoe M.S., Charette M., Cipolla M.J., Del Zoppo G.J. et al.* Small blood vessels: big health problems?: scientific recommendations of the national institutes of health workshop // *J Am Heart Assoc.* (2016) 5:e004389. 10.1161/JAHA.116.004389.
114. *Bravata D.M., Ho S.Y., Brass L.M. et al.* (2003) Long-term mortality in cerebrovascular disease // *Stroke*, 34: 699–704.
115. *Brightman M.W.* Physiology and Pharmacology of the Blood-Brain Barrier. In: Bradbury MWB, editor. *Ultrastructure of Brain Endothelium*. Berlin: Springer-Verlag; 1992. pp. 1–22.
116. *Brightman M.W., Reese T.S.* Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain // *J Cell Biol.* 1969;40:648–677. DOI: 10.1083/jcb.40.3.648.
117. *Brown P.D., Davies S.L., Speke I., Miller I.D.* Molecular mechanism of cerebrospinal fluid production // *Neuroscience* 2004, 129(4) 957–970.
118. *Chodobski A., Zink B.J., Szmydynger-Chodobska J.* Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury // *Transl Stroke Res.* 2011;2(4):492–516.

119. *Choleris E., Thomas A.W., Kavaliers M., Prato F.S.* A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2001; 25:235–260.
120. *Creeley C.E., Wozniak D.F., Philip V. et al.* Multiple episodes of mild traumatic brain injury result in impaired cognitive performance in mice // *Acad. Emerg. Med.* – 2004. – V. 11. N 8. – P. 809–819.
121. *Czosnyka M., Czosnyka Z., Momjian S., Pickard J.D.* Cerebrospinal fluid dynamics // *Physiol Meas.* 2004; 25: pp. R51–R76.
122. *Dalkara T., Arsava E.M.* Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Dec; 32(12): 2091–2099. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.139.
123. *Daneman R., Prat A.* The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* (2015) 7: a020412. 10.1101/cshperspect.a020412.
124. *David N.I.* *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice/2009 Elsevier Inc.* 336p.
125. *De Bonis P., Pompucci A., Mangiola A., Paternoster G., Festa R., Nucci C.G. et al.* Decompressive craniectomy for elderly patients with traumatic brain injury: it's probably not worth the while // *J Neurotrauma.* 2011;28(10):2043–8.
126. *Del Prato S., Pulizzi N.* The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus // *Metabolism.* – 2006; 55(Suppl 1): S20–27.
127. *DeWood M.A., Spores J., Notske R., Mouser L.T., Burroughs R., Golden M.S. et al.* Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction // *N Engl J Med.* (1980) 303:897–902.
128. *Ennis, S.R.* Fore brain ischemia and the blood – cerebrospinal fluid barrier / S.R. Ennis, R.F. Keep // *Acta Neurochir.* [Suppl]. – 2006. – Vol. 96. – P. 276–278.
129. *Erdener E., Dalkara T.* (2019). Small vessels are a big problem in neurodegeneration and neuroprotection // *Front. Neurol.* 10:889. 10.3389/fneur.2019.00889.

130. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. // *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
131. *Faraci F.M., Mayhan W.G., Williams J.K., Heistad D.D.* Effects of vasoactive stimuli on blood flow to choroid plexus // *Am J Physiol.* 1988; 254(2 Pt 2): pp. H286–H291.
132. *Farrell M., Sakic B., Szechtman H., Denburg J.A.* Effect of cyclophosphamide on leukocytic infiltration in the brain of MRL / lpr mice // *Lupus.* 1997; 6(3): 268–274.
133. *Feigin V.L., Vos T.* Global Burden of Neurological Disorders: From Global Burden of Disease Estimates to Actions // *Neuroepidemiology* 2019;52:1–2.
134. *Fisher R.G.* The metabolic activity of the choroid plexus / R.G. Fisher, J.H. Copenhaver // *Journal of Neurosurgery.* – 1959. – Vol. 16. – No. 2. – P. 167–176.
135. *Friis M.L., Paulson O.B., Hertz M.M.* Carbon dioxide permeability of the blood-brain barrier in man: The effect of acetazolamide // *Microvasc Res.* (1980) 20:71–80. 10.1016/0026-2862(80)90020-5.
136. *Gu Y., Zheng G., Xu M., Li Y., Chen X., Zhu W. et al.* Caveolin-1 regulates nitric oxide-mediated matrix metalloproteinases activity and blood-brain barrier permeability in focal cerebral ischemia and reperfusion injury // *J Neurochem.* (2012) 120:147–56. 10.1111/j.1471-4159.2011.07542.
137. *Guyton A.C., Hall J.E.* (2005). *Textbook of medical physiology* (11th ed.). Philadelphia: W.B. Saunders. pp. 764–7.
138. *Hansen A.J.* Effect of anoxia on ion distribution in the brain // *Physiol Rev.* 1985;65:101–148.
139. *Hathaway C.A., Du R.S., Williams J.L.* Autoregulation of blood flow to choroid plexus of rabbits // *Brain Res.* 1997;751(2): 344–347.

140. *Hladky S.B., Barrand M.A.* Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence *Fluids Barriers CNS*. 2014; 11(1):26.
141. *Holloway L.S. Jr, Cassin S.* Cerebrospinal fluid dynamics in the newborn dog during normoxia and hypoxia // *Am J Physiol* 1972; 223: 499–502.
142. *Hossmann K.A.* *Cerebrovasc Res*. 1988. Vol. 39. P. 106–120.
143. *Hug A., Dalpke A., Wiczorek N.* Infarct volume is a major determinant of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40 (10). – P. 3226–32.
144. *Husted R.F., Reed D.J.* Regulation of cerebrospinal fluid bicarbonate by the cat choroid plexus // *J Physiol* 1977; 267: 411–28.
145. *Hyder A.A., Wunderlich C.A., Puvanachandra P.* The impact of traumatic brain injuries: a global perspective // *Neuro Rehabilitation*. – 2007. – Vol. 22. – P. 341–353.
146. *Immink R.V., van Montfrans G.A., Stam J. et al.* Dynamic cerebral autoregulation in acute lacunar and middle cerebral artery territory ischemic stroke // *Stroke*. 2005; 36:2595–2600.
147. *Isakson B.E., Damon D.N., Day K.H., Liao Y., Duling B.R.* Connexin-40 and connexin-43 in mouse aortic endothelium: evidence for coordinated regulation // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. (2006) 290:H1199–205. 10.1152/ajpheart.00945.2005.
148. *Isakson B.E., Kronke G., Kadl A., Leitinger N., Duling B.R.* Oxidized phospholipids alter vascular connexin expression, phosphorylation, and heterocellular communication // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. (2006) 26:2216–21. 10.1161/01.ATV.0000237608.19055.53.
149. *Jakovcevic D., Harder D.R.* Role of astrocytes in matching blood flow to neuronal activity. In: Schatten GP, editor. *Current Topics in Developmental Biology*. Vol. 79. (San Diego, CA: Academic-Press;) (2007). p. 75–97. 10.1016/S0070-2153(06)79004-4.
150. *Jiang J.Y., Xu W., Li W.P., Xu W.H., Zhang J., Bao Y.H. et al.* Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter,

- prospective, randomized controlled study // *J Neurotrauma*. 2005; 22:623–628.
151. *Johnson R.D., Maartens N.F., Teddy P.J.* Technical aspects of decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction // *J Clin Neurosci*. 2011;18(8):1023–7.
 152. *Johnston S.C., Mendis S., Mathers C.D.* Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling // *LancetNeurol*. 2009. – P. 56–59.
 153. *Jones H.C., Keep R.F.* Brain fluid calcium concentration and response to acute hypercalcaemia during development in the rat // *JPhysiol*1988; 402:579–93.
 154. *Jones H.C., Keep R.F.* The control of potassium concentration in the cerebrospinal-fluid and brain interstitial fluid of developing rats // *J Physiol*. 1987; 383:441–453. DOI: 10.1113/jphysiol.1987.sp016419.
 155. *Kanno I., Masamoto K.* Bridging macroscopic and microscopic methods for the measurements of cerebral blood flow: toward finding the determinants in maintaining the CBF homeostasis // In: *New Horizons in Neurovascular Coupling: A Bridge Between Brain Circulation and Neural Plasticity*. Vol. 255 1st ed. (Amsterdam: Elsevier B.V.) (2016).
 156. *Kaur C., Sivakumar V., Ling E.A.* Melatonin protects periventricular white matter from damage due to hypoxia // *J Pineal Res*2010; 48: 185–93.
 157. *Khanna A., Walcott B.P, Kahle K.T, Simard J.M.* Effect of gli-benclamide on the prevention of secondary brain injury following ischemic stroke in humans // *Neurosurgical Focus* 36 (1), E11.
 158. *Kimmel B., Inzucchi S.E.* Oral agents for type 2 diabetes: an update // *Clin. Diab.*,2005;23(2):64–76.
 159. *Kunte H., Busch M.A., Trostsdorf K., Vollnberg B., Harms L., Mehta R.I., Castellani R.J., Mandava P., Kent T.A., Simard J.M.* Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas // *Ann. Neurol*. 2012;72:799–806.

160. *Kunz A., Iadecola C.* Cerebral vascular dysregulation in the ischemic brain // *Hand Clin Neurol.* 2009; 92: 283–305.
161. *Lehtinen M.K., Bjornsson C.S., Dymecki S.M., Gilbertson R.J., Holtzman D.M., Monuki E.S.* The choroid plexus and cerebrospinal fluid: emerging roles in development, disease, and therapy // *J Neurosci.* 2013; 33:17553–17559. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3258-13.2013.
162. *Little T.L., Beyer E.C., Duling B.R.* Connexin 43 and connexin 40 gap junctional proteins are present in arteriolar smooth muscle and endothelium in vivo // *Am J Physiol Circ Physiol.* (1995) 268:H729–39. 10.1152/ajpheart.1995.268.2.H729.
163. *Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. et al.* Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data // *Lancet.* – 2006. – № 367. – P. 1747–1757.
164. *Lovick T.A., Brown L.A., Key B.J.* Neurovascular relationships in hippocampal slices: physiological and anatomical studies of mechanisms underlying flow-metabolism coupling in intraparenchymal microvessels // *Neuroscience.* (1999) 92:47–60. 10.1016/S0306-4522(98)00737-4.
165. *Lun M.P., Monuki E.S., Lehtinen M.K.* Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system // *Nat. Rev. Neurosci.* 2015 Aug; 16 (8):445–457.
166. *Mabuchi T., Lucero J., Feng A., Koziol J.A., del Zoppo G.J.* Focal cerebral ischemia preferentially affects neurons distant from their neighboring microvessels // *J Cereb Blood Flow Metab.* (2005) 25:257–66. 10.1038/sj.jcbfm.9600027.
167. *Maegele M., Lippert-Gruener M., Ester-Bode T.H. et al.* Multimodal early onset stimulation combined with enriched environment is associated with reduced CNS scar formation and enhanced reversal of neuromotor dysfunction after traumatic brain injury in rats // *Eur. J. Neurosci.* – 2005. – V. 21. – P. 2406–2418.
168. *Marginadas-Freixa I., Alvarez C.L., Moras M., Leal Denis M.F., Hattab C. et al.* Human erythrocytes release ATP by a novel

- pathway involving VDAC oligomerization independent of pannexin-1 // *Sci Rep.* (2018) 8:11384. 10.1038/s41598-018-29885-7.
169. *McAllister T.W.* Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: evaluation and management // *World Psychiatry.* 2008 Feb; 7(1): 3–10.
 170. *Milhorat T.H.* Cerebrospinal Fluid and the Brain Edemas. New York: Neuroscience Society of New York; 1987.
 171. *Milhorat T.H.* Failure of choroid plexectomy as treatment for hydrocephalus // *Surg Gynecol Obstet.* 1974;139:505–508.
 172. *Milhorat T.H.* Third circulation revisited // *J Neurosurg.* 1975;42:628–645. DOI: 10.3171/jns.1975.42.6.0628.
 173. *Min Li, Zilong Zhao, Gongjie Yu and Jianning Zhang.* Epidemiology of Traumatic Brain Injury over the World: A Systematic Review *Austin Neurol & Neurosci.* 2016; 1(2): 1007.
 174. *Moon J.W., Hyun D.K.* Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: a review article // *Korean J Neurotrauma.* 2017;13(01):1–8.
 175. *Monnot A.D, Zheng W.* Culture of choroid plexus epithelial cells and in vitro model of blood-CSF barrier / A.D. Monnot, W. Zheng // *Methods Mol Biol.* 2013;945:13–29.
 176. *Musuka T.D., Wilton S.B., Traboulsi M., Hill M.D.* Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical // *CMAJ Can Med Assoc J.* (2015) 187:887–93.
 177. *Naumov N.G.* Reactive changes in the astrocytes of forebrain nucleus accumbens after restriction of blood flow in the basin of both common carotid arteries in rats // *Morfologija.* 2016;149(1):22–7.
 178. *Oldendorf W.H., Cornford M.E., Brown W.J.* The large apparent work capability of the blood-brain barrier: a study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and other tissues of the rat // *Ann Neurol.* (1977) 1:409–17. 10.1002/ana.410010502.
 179. *Olsena M., Vik A., Lund T.I., Nilsen O., Uleberg O., Moen K.G., Fredriksli O., Lien E., Finnanger T., Skandsen G.T.* Incidence and mortality of moderate and severe traumatic brain injury in

- children: A ten year population-based cohort study in Norway
European Journal of Paediatric // Neurology Volume 23, Issue 3,
May 2019, Pages 500–506.
180. *Ortega F.J., Gimeno-Bayon J., Espinosa-Parrilla J.F., Carrasco J.L., Batlle M., Pugliese M., Mahy N., Rodriguez M.J.* ATP-dependent potassium channel blockade strengthens microglial neuroprotection after hypoxia-ischemia in rats // *Exp. Neurol.* 2012;235:282–296.
 181. *Ortega F.J., Jolkkonen J., Mahy N., Rodriguez M.J.* Glibenclamide enhances neurogenesis and improves long-term functional recovery after transient focal cerebral ischemia // *J. Cereb. BloodFlowMetab.* 2013; 33:356–364.
 182. *Peerschke E.I., Yin W., Ghebrehiwet B.* Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis // *Mol Immunol.* – 2010. – Vol. 47. – P. 2170–2175.
 183. *Peppiatt C.M., Howarth C., Mobbs P., Attwell D.* Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes // *Nature* (2006) 443:700–4. 10.1038/nature05193.
 184. *Piper M. Treuting, Suzanne M. Dintzis and Kathleen S. Montine* Comparative Anatomy and Histology A Mouse and Human Atlas, Book, 2012.
 185. *Price D.L., Ludwig J.W., Mi H., Schwarz T.L., Ellisman M.H.* Distribution of rSlo Ca²⁺-activated K⁺ channels in rat astrocyte perivascular endfeet // *Brain Res.* 2002; 956: pp. 183–193.10.1016/S0006-8993(02)03266-
 186. *Pries A.R., Höpfner M., le Noble F., Dewhirst M.W., Secomb T.W.* The shunt problem: control of functional shunting in normal and tumour vasculature // *Nat Rev Cancer.* (2010) 10:587–93. 10.1038/nrc2895.
 187. *Pulsinelli W.A., Brierley J.B., Plum F.* Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia // *Ann Neurol.* 1982 May;11(5):491–8.
 188. *Quick A.M., Cipolla M.J.* Pregnancy-induced upregulation of aquaporin-4 in brain and its role in eclampsia // *FASEB J.* 2004; 19: pp. 170–175.

189. *Quinton P.M., Wright E.M., Tormey J.M.* Localization of sodium pumps in the choroid plexus epithelium // *J Cell Biol* 1973; 58: 724–30.
190. *Raichle M.E., Mintun M.A.* Brain Work and Brain Imaging // *Annu Rev Neurosci.* (2006) 29:449–76. 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819.
191. *Reese T.S., Karnovsky M.J.* Fine structural localization of a blood brain barrier to exogenous peroxidase // *J Cell Biol.* 1967; 34: pp. 207–217.10.1083/jcb.34.1.207.
192. *Risau W., Wolburg H.* Development of the blood-brain barrier // *Trends Neurosci.* (1990) 13:174–8. 10.1016/0166-2236(90)90043-A.
193. *Robin A., Temkin N., Machamer J., Sureyya M.A., Dikmen S.* Emotional and Behavioral Adjustment After Traumatic Brain Injury // *Arch Phys Med Rehabil Vol* 80, September 1999. P. 991–997.
194. *Roth J.M.* Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of acute ischemic stroke // *Proc Bayl Univ Med Cent.* (2011) 24:257–9.
195. *Schmidt-Kastner R., Aguirre-Chen C., Saul I., Yick L., Hamasaki D., Busto R., Ginsberg M.D.* Astrocytes react to oligemia in the forebrain induced by chronic bilateral common carotid artery occlusion in rats // *BrainRes.* 2005 Aug 2;1052(1):28–39.
196. *Segal S.S., Duling B.R.* Flow control among microvessels coordinated by intercellular conduction // *Science.* (1986) 234:868–70. 10.1126/science.3775368.
197. *Seibenhener M.L., Wooten M.C.* Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice // *J Vis Exp.* 2015; (96): 52434.
198. *Seino S., Shibasaki T., Minami K.* Pancreatic beta-cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment // *Proc. Jpn. Acad.Ser B Phys Biol.* Sept.2010 86 №6 563–577.
199. *Serot J.M., Foliguet B., Bene M.C.* et al. Choroid plexus and ageing in rats: morphometric and ultrastructural study // *Eur J Neurosci.* 2001; 14: 794–8.

200. *Simard J.M., Geng Z., Woo S.K., Ivanova S., Tosun C., Melnichenko L., Gerzanich V.* Glibenclamide reduces inflammation, vasogenic edema, and caspase-3 activation after subarachnoid hemorrhage // *J. Cereb. BloodFlowMetab.* 2009; 29:317–330.
201. *Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V.* Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nature Medicine.* Vol. 12, no. 4, pp. 433–440, 2006.
202. *Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V., Bhatta S., Ivanova S., Melnitchenko L. et al.* Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nat Med.* 2006;12:433–440.
203. *Simard J.M., Kent T.A., Chen M., Tarasov K.V., Gerzanich V.* (2007). Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications // *Lancet Neurol.* 6, 258–268.
204. *Simard, J.M., Sheth, K.N., Kimberly, W.T., Stern, B., Del Zoppo, G.J., Jacobson, S., Gerzanich, V.* Glibenclamide in cerebral ischemia and stroke // *Neurocritical care*, 20(2), (2014). 319–333.
205. *Simard J.M., Woo S.K., Gerzanich V.* Transient receptor potential melastatin 4 and cell death // *Pflugers Arch.* 2012;464:573–82.
206. *Simard J.M., Woo S.K., Schwartzbauer G.T., Gerzanich V.* Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 32, no. 9, pp. 1699–1717, 2012.
207. *Sivakumar V., Lu J., Ling E.A. et al.* Vascular endothelial growth factor and nitric oxide production in response to hypoxia in the choroid plexus in neonatal brain // *Brain Pathol.* 2008; 18: 71–85.
208. *Srinivasan V.J., Yu E., Radhakrishnan H., Can A., Klimov M., Leahy C. et al.* Micro-heterogeneity of flow in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion revealed by longitudinal doppler optical coherence tomography and angiography // *J Cereb Blood Flow Metab.* (2015) 35:1552–60. 10.1038/jcbfm.2015.175.

209. *Spector R., Keep R.F., Snodgrass S. et al.* A balanced view of choroid plexus structure and function: Focus on adult humans // *Exp Neurol.* 2015; 267: 78–86.
210. *Sprague R.S., Stephenson A.H., Ellsworth M.L.* Red not dead: signaling in and from erythrocytes // *Trends Endocrinol Metab.* (2007) 18:350–5. 10.1016/j.tem.2007.08.008.
211. *Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., Xiong Z. et al.* Effect of ischemic preconditioning on genomic response to cerebral ischemia: similarity to neuroprotective strategies in hibernation and hypoxia-tolerant states // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362(9389). – P. 1028–37.
212. *Stephen B., Hladky M., Barrand A.* Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence // *Fluids Barriers CNS.* 2014; 11: 26. Published online 2014 Dec 2. DOI: 10.1186/2045-8118-11-26.
213. *Tagliaferri F., Zani G., Iaccarino C., Ferro S., Ridolfi L., Basaglia N. et al.* Decompressive craniectomies, facts and fiction: a retrospective analysis of 526 cases // *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154(5):919–26.
214. *Tindlay J.* Effect of pH upon the inhibition by sulphonylurea drugs of ATP-sensitive K⁺ channels in cardiac muscle // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 262:71–79.
215. *Tosun C., Kurland D.B., Mehta R., Castellani R.J., de Jong J.L., Kwon M.S., Woo S.K., Gerzanich V., Simard J.M.* Inhibition of the Sur1-Trpm4 channel reduces neuroinflammation and cognitive impairment in subarachnoid hemorrhage // *Stroke.* 2013; 44:3522–3528.
216. *Towfighi J., Zec N., Yager J., Housman C., Vannucci R.C.* Temporal evolution of neuropathologic changes in an immature rat model of cerebral hypoxia: a light microscopic study // *Acta Neuropathol.* 1995; 90(4):375–86.
217. *Trevisi G., Frassanito P., Di Rocco C.* Idiopathic cerebrospinal fluid overproduction: case-based review of the pathophysiological mechanism implied in the cerebrospinal fluid production // *Croat. Med. J.* 2014 Aug 28;55(4):377–387.

218. *Tuma R.F., Duran W. N., Ley K.* Microcirculation // Book Second Edition. 2008.
219. *Turygin V.V.* Characteristics of mast cells in the choroid plexus of the ventricles of the human brain in aging / V.V. Turygin, T.M. Babik, A.A. Boyakov // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2005. – Vol. 35, № 9. – P. 909–911.
220. *Vogel J., Sperandio M., Pries A.R.* Influence of the endothelial glycocalyx on cerebral blood flow in mice // J. Cerebral blood flow and metabolism 2000 V. 20; p. 1571–1578.
221. *Vogelgesang A., Becker K.J., Dressel A.* Immunological consequences of ischemic stroke // Acta Neurol Scand. – 2014. – Vol. 129(1). – P. 1–12.
222. *Wang L., Zhang Z., Wang Y., Zhang R., Chopp M.* Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats // Stroke. 2004 Jul;35(7):1732–7.
223. *Warf B.C.* Comparison of endoscopic third ventriculostomy alone and combined with choroid plexus cauterization in infants younger than 1 year of age: a prospective study in 550 African children // J Neurosurg. 2005; 103:475–481.
224. *Warf B.C.* The impact of combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization on the management of pediatric hydrocephalus in developing countries // World Neurosurg. 2013;79(S23): e13–e15.
225. *Welch K.* Secretion of cerebrospinal fluid by choroid plexus of the rabbit // AmJPhysiol 1963; 205: 617–24.
226. *Wei H., Lobenberg R.* Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug // Eur. J. Pharm. Sci. – 2006; 29(1):45–52.
227. *Yan Y., Dempsey R.J., Flemmer A., Forbush B., Sun D.* Inhibition of Na⁺-K⁺-Cl cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage // Brain. Res., 2003, vol. 961, no. 1, pp. 22–31.
228. *Zhang C., Chen J., Lu H.* Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of

- traumatic brain injury // *Mol. Med. Rep.* 2015;12:7351–7357. DOI: 10.3892/mmr.2015.4372.
229. *Zhang H., Shen Z., Hogan B., Barakat A.I., Misbah C.* ATP release by red blood cells under flow: model and simulations // *Biophys J.* (2018) 115:2218–29. 10.1016/j.bpj.2018.09.033.
230. *Zhu X.L., Di Rocco C.* Choroid plexus coagulation for hydrocephalus not due to CSF overproduction: a review // *Child’s Nerv Syst.* 2013; 29:35–42. DOI: 10.1007/s00381-012-1960-0.

Мария Сергеевна Шувалова

СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ
И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ
ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ
В ВЫСОКОГОРЬЕ

Монография

Редактор *Н.В. Шумкина*
Выпускающий редактор *О.А. Матвеева*
Компьютерная верстка *М.Р. Фазлыевой*

Подписано в печать 16.08.2021.
Формат 60×84 $\frac{1}{16}$. Офсетная печать.
Объем 14,25 п. л. Тираж 200 экз. Заказ 50

Издательство КРСУ
720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44

Отпечатано в типографии КРСУ
720048, г. Бишкек, ул. Анкара, 2а