

## Лимфатический дренаж мозга у кроликов при экспериментальной гипертонической энцефалопатии

Песин Я.М.<sup>1</sup>, Бородин Ю.И.<sup>2</sup>, Бейсимбаев А.А.<sup>3</sup>, Оморов Н.К.<sup>4</sup>

## Lymphatic drainage of the brain in extreme arterial hypertension

*Pesin Ya.M., Borodin Yu.I., Beiseembayev A.A., Omorov N.K.*

<sup>1</sup> Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек

<sup>2</sup> НИИ экспериментальной и клинической лимфологии СО РАМН, г. Новосибирск

<sup>3</sup> Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии МЗ Кыргызской Республики, г. Бишкек

<sup>4</sup> Национальный госпиталь МЗ Кыргызской Республики, г. Бишкек

© Песин Я.М., Бородин Ю.И., Бейсимбаев А.А., Оморов Н.К.

Повышенная активация симпатико-адреналовой системы циркулирующим адреналином сохраняет лимфатический дренаж мозга. Применение бета-адреноблокатора *propranolol* нарушает лимфатический дренаж мозга и приводит к развитию отека-набухания головного мозга.

**Ключевые слова:** центральная нервная система, адреналин, бета-блокаторы, лимфатический узел.

In the experiment on rabbits were presents, that experimental arterial hypertension didn't led to functional failure of lymphatic drainage of brain. On the background of beta-blocker *obzidan* use failure liquor outflow from brain took place.

**Key words:** CNS, adrenaline,  $\beta$ -blockers, lymphatic node.

УДК 616.831-009.12-021.6-092.9:599.325.1]-005.9-089.48

### Введение

Пусковым механизмом для повышения артериального давления как у людей, так и у экспериментальных животных является активация симпатико-адреналовой системы циркулирующим адреналином [9, 15].

Препаратами первой линии, используемыми для лечения гипертонической болезни и для вторичной профилактики инфаркта миокарда и мозгового инсульта, являются бета-адреноблокаторы [10, 13]. В основу рекомендаций по использованию бета-адреноблокаторов в клинике были положены антигипертензионные эффекты неселективных бета-адреноблокаторов *Propranololi*, *Timololi*, *Metoprololi* [6, 12]. Однако не освященным остался вопрос, сохраняют ли бета-адреноблокаторы саногенные свойства ликвора по поддержанию гомеостаза мозговой ткани.

Цель исследования — изучить особенности функционирования лимфодренажного механизма мозга и

состояние ликворо-лимфодинамики при гипертонической энцефалопатии.

### Материал и методы

Эксперимент проводили на половозрелых кроликах-самцах породы Шиншилла одного возраста массой тела 2,3 кг. Длительность эксперимента 45 дней. Эксперименты на лабораторных животных проводились в соответствии с требованиями Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных [7].

Животные были распределены на три группы: 1-я — группа интактного контроля — 7 животных. 2-я и 3-я — группы — подопытные животные. Кролики из 2-й группы были распределены на четыре подгруппы, кролики 3-й группы — на три подгруппы. В каждой подгруппе было по 15 животных.

По условиям эксперимента в течение первых 15 сут животным 2-й и 3-й групп 2 раза в сутки внутримышечно с интервалом 8 ч вводилась только разовая

среднетерапевтическая доза *Epinefril chydrochlorid* — по 0,09 мг. С 16-х сут животным 2-й группы 2 раза в сутки с интервалом 8 ч продолжали вводить внутримышечно разовые среднетерапевтические дозы только *Epinefril chydrochlorid*. Животным 3-й группы с 16-х сут эксперимента 2 раза в сутки внутримышечно с интервалом 8 ч вводилось по 0,09 мг разовой среднетерапевтической дозы *Epinefrilis chydrochloridilis* и через 30 мин после каждой инъекции *Epinefrillis chydrochloridilis* животным вводилось по 2 мг разовой среднетерапевтической дозы *Propranololi*.

Забой животных 2-й группы проводился на 15, 21, 30 и 45-е сут, через 1 ч после повторной инъекции *Epinefrilis chydrochloridilis*. Животные 3-й группы забивались на 21, 30 и 45-е сут, через 2 ч после повторного введения *Epinefrilis chydrochloridilis* и *Propranololi*. Гистологический материал обрабатывали по общепринятой методике [3].

Состояние ликворо-лимфодинамики при экспериментальной гипертонической энцефалопатии оценивалось по изменению морфометрических показателей периваскулярных и периваскулярных пространств головного мозга, тканевых щелей твердой мозговой оболочки и микроанатомических составляющих глубоких шейных лимфатических узлов. Рассчитывали соотношение удельной площади коркового и мозгового вещества (индекс К/М).

## Результаты и обсуждение

Анализ морфометрических данных у кроликов с некорректируемой артериальной гипертензией показал, что площадь периваскулярных пространств на 15-е сут эксперимента превышала таковую у интактных животных на 38,5% и на 21-е сут была больше показателя у интактных животных на 27,5%. Площадь периваскулярных пространств на 15-е сут эксперимента была на 4,3% больше, чем у интактных животных. К 21-м сут эксперимента площадь периваскулярных пространств уже превышала показатель у интактных животных на 29,9%. Морфологических признаков, характерных для хронической энцефалопатии, у подопытных животных на 15-е и 21-е сут эксперимента не отмечено.

Площадь тканевых щелей твердой мозговой оболочки у подопытных кроликов на 15-е и 21-е сут эксперимента была больше показателя у интактных животных на 7,8%.

Корково-мозговой коэффициент в глубоких шейных лимфатических узлах на 15-е и на 21-е сут эксперимента был меньше такового у интактных животных соответственно на 24,7 и 8,6%. К 15-м сут эксперимента краевой синус по сравнению с показателем у интактных животных увеличился на 145,5%. Корковый синус по сравнению с показателем у интактных животных увеличился на 88,2%, и размер мозгового синуса превышал показатель у интактных животных на 34%. На 21-е сут эксперимента краевой синус превышал физиологический показатель в глубоких шейных лимфатических узлах на 60,9%. Корковый синус в глубоких шейных лимфатических узлах увеличился на 88,2%. Мозговой синус в глубоких шейных лимфатических узлах превышал показатель у интактных животных на 34%.

К 30-м сут эксперимента у 12 из 15 подопытных животных в коре мозга были выявлены зоны инфаркта мозга, у остальных 3 в коре мозга были единичные диапедезные кровоизлияния. Нейроны сморщились, а площади периваскулярных пространств увеличились. Площадь периваскулярных пространств превышала показатель у интактных животных на 91,5%. Площадь периваскулярных пространств сократилась, но оставалась больше, чем показатель у интактных животных, только на 18,8%. Площадь тканевых щелей твердой мозговой оболочки сократилась и стала равной показателю у интактных животных. Корково-мозговой коэффициент в глубоких шейных лимфатических узлах увеличился и также стал равным показателю у интактных животных. Размеры синусов в изучаемых лимфатических узлах сократились и также стали равными показателю у интактных животных.

К 45-м сут эксперимента площадь нейронов стала вновь равной показателю у интактных животных. Площадь периваскулярных пространств по сравнению с предыдущим сроком эксперимента сократилась на 24% и превышала показатель у интактных животных уже только на 67,5%. Площадь периваскулярных пространств к этому сроку эксперимента еще более сократилась и стала равной показателю у интактных животных. К 45-м сут площадь тканевых щелей твердой мозговой оболочки вновь увеличилась и уже превышала показатель у интактных животных на 18,3%, корково-мозговой коэффициент вновь уменьшился и был меньше показателя у интактных животных на

24,7%. Размеры синусов в изучаемых лимфатических узлах также значительно превышали показатель у интактных животных. Краевой синус был больше показателя у интактных животных на 30,3%. Коровый синус превышал показатель у интактных животных на 8,8%. Мозговой синус превосходил показатель у интактных животных на 98,0%.

По результатам морфометрического анализа путей несосудистой циркуляции жидкости и микроанатомических составляющих глубоких шейных лимфатических узлов сделано заключение, что повышенная активность симпатического звена вегетативной нервной системы сохраняет дренаж спинномозговой жидкости в лимфатическое русло.

В период развития у подопытных кроликов инфаркта мозга и связанного с этим появления сморщенных нейронов (за счет потери тканевой воды) площади тканевых щелей твердой мозговой оболочки, корково-мозговой коэффициент и синусы в глубоких шейных лимфатических узлах оставались равными показателям у интактных животных. Площади же перипеллюлярных пространств у подопытных кроликов превышали показатель у интактных животных, что свидетельствовало о достаточном количестве тканевой жидкости, необходимой для сохранения дренажа ее в лимфатическое русло. Увеличением объема лимфы, протекающей через глубокие шейные лимфатические узлы, характеризовались 45-е сутки эксперимента. По сравнению с 30-ми сут эксперимента на 18,3% увеличились площади тканевых щелей твердой мозговой оболочки и на 102% увеличился мозговой синус в глубоких шейных лимфатических узлах. Размеры краевого и коркового синусов сократились на 10,4 и 7,5% соответственно, что свидетельствовало о высокой транспортной функции глубоких шейных лимфатических узлов.

При изучении морфометрических показателей путей несосудистой циркуляции жидкости на фоне длительного сочетанного применения среднетерапевтических доз *Epinefrilli hydrochloridilis* и *Propranololi* были выявлены следующие закономерности. На 21-е сут площади перипеллюлярных пространств были больше показателя у интактных животных на 56,1%, а площади периваскулярных пространств стали ниже показателя у интактных животных на 14,7%. Структурная организация нейронов была сохранна. Площадь тка-

невых щелей твердой мозговой оболочки на этот срок эксперимента превышала показатель у интактных животных на 18,0%. Корово-мозговой коэффициент глубоких шейных лимфатических узлов был на 24,7% меньше показателя у интактных животных. Краевой синус в изучаемых шейных лимфатических узлах оставался равным показателю у интактных животных. Коровый синус был больше на 61,8%, а мозговой синус больше на 82,7% показателя у интактных животных.

На 30-е сут эксперимента у подопытных кроликов в веществе мозга появились диапедезные кровоизлияния, стаз крови и сморщенные нейроны.

По сравнению с показателями на 21-е сут эксперимента площадь перипеллюлярных пространств у подопытных животных уменьшилась и превышала показатель у интактных животных уже на 29,5%, площадь периваскулярных пространств, напротив, увеличилась и стала больше показателя у интактных животных на 39,4%. Увеличение площади периваскулярных пространств сочеталось с уменьшением площади тканевых щелей твердой мозговой оболочки, которая превышала показатель у интактных животных только на 10,2%. Корово-мозговой коэффициент в лимфатических узлах оставался равным показателю на 21-е сут. Размер краевого синуса оставался практически равным показателю на 21-е сут. Коровый синус по сравнению с показателем на 21-е сут увеличился на 65,5%, превышая показатель у интактных животных на 167,6%. Мозговой синус, напротив, уменьшился и превышал показатель у интактных животных на 37,0%. В лимфатических узлах наблюдалось большое количество эритроцитов.

К 45-м сут эксперимента площадь перипеллюлярных пространств вновь возросла и превышала показатель у интактных животных на 78,5%. Площадь периваскулярных пространств по сравнению с показателем на 30-е сут еще более увеличилась и превышала показатель у интактных животных на 73,8%. В коре мозга появилось большое количество набухших нейронов. Значительно увеличилось количество диапедезных кровоизлияний. Появление периваскулярного и перипеллюлярного отека сочеталось со значительным уменьшением площади тканевых щелей твердой мозговой оболочки, которые стали на 31,74% меньше показателя у интактных животных.

Корково-мозговой коэффициент в глубоких шейных лимфатических узлах превысил показатель у интактных животных на 39,8%. Размеры синусов системы в изучаемых лимфатических узлах заметно уменьшились. Краевой синус стал на 30,3% меньше показателя у интактных животных. Размер коркового синуса стал равен показателю у интактных животных. Мозговой синус в правом и левом лимфатических узлах был меньше показателя у интактных животных на 26,0%.

### Заключение

Таким образом, при использовании бета-адреноблокатора *Propranolol* с целью ослабить у подопытных животных с экспериментальной гипертонической энцефалопатией гиперактивность симпатической нервной системы дренаж спинномозговой жидкости в лимфатическое русло сохранялся только в течение первых 7 сут приема препарата. Через 7 сут приема *Propranololi* в веществе мозга подопытных животных наблюдалось множество диапедезных кровоизлияний, появились сморщенные нейроны, значительно уменьшились перичеселлюлярные пространства, а периваскулярные пространства и тканевые щели были значительно больше показателя у интактных животных. Глубокие шейные лимфатические узлы имели промежуточный тип морфологического строения, и в них наблюдалось большое количество эритроцитов. Возникновение эритроцитов в регионарных для органа лимфатических узлах косвенно указывает на нарушенную проницаемость капилляров в органе [5].

На этом основании сделано предположение, что во время появления в мозге дипедезных кровоизлияний количество жидкости в нем увеличилось за счет плазмы, поступающей в мозг через открытые межэндотелиальные контакты гематоэнцефалического барьера. Поступление плазмы в межклеточное пространство нейронов изменяет вязкость тканевой воды, делая ее малоподвижной. К 45-м сут эксперимента у подопытных животных, длительно получавших *Propranolol*, периваскулярные пространства значительно превышали физиологический показатель у кроликов, при этом глубокие шейные лимфатические лимфоузлы приобрели компактный тип морфологического устройства, при котором транспортная функция лимфоузла нарушается. Наблюдения за больными с острым нарушением мозгового

кровообращения показывают, что рутинное снижение артериального давления более чем на 10—15% приводит к нарастанию у больных отека мозга и к углублению имеющейся неврологической симптоматики. Оптимальным артериальным давлением для пациентов, страдающих артериальной гипертензией, является артериальное давление 170—190/80—90 мм рт. ст., а для больных без артериальной гипертензии в анамнезе — 150—170/80—90 мм рт. ст. [2, 8]. Повышение активности симпатической иннервации у больных с гипертонической болезнью рассматривается как механизм компенсации, направленный на сохранение ауторегуляции мозгового кровообращения [4, 11].

Согласно концепции лимфатического региона [1], нарушение дренажа спинномозговой жидкости в лимфатическое русло может произойти в первом тканевом звене (перичеселлюлярные и периваскулярные пространства) — прелимфатические пути [14]; во втором звене лимфатического региона — в регионарных лимфатических капиллярах и сосудах; в третьем звене — в регионарных для центральной нервной системы лимфатических узлах.

Наиболее вероятно, изменение физико-химических свойств межклеточной жидкости является одной из причин нарушения дренажа спинномозговой жидкости в первом тканевом звене лимфатического региона. Но не исключается и отрицательное влияние *Propranololi* на функциональную активность лимфатических узлов.

### Литература

1. Бородин Ю.И., Песин Я.М. Мозг и жидкие среды организма. Бишкек; Новосибирск, 2005. 183 с.
2. Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии. СПб., 2006. 509 с.
3. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1982. 304 с.
4. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М., 1987. 234 с.
5. Грушевский А.Е. Основы клинической гидростазиологии. Изд-во Красноярск. ун-та, 1995. 425 с.
6. Марцевич С.Ю. β-Адреноблокаторы: принципы терапии с позиций доказательной медицины // Кардиология. 2002. № 4. С. 82—85.
7. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных / Приказ МЗ СССР от 12 августа 1977 г. № 755.
8. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Бодыхов М.К. Лечение ишемического инсульта // Трудный пациент. 2007. № 6—7.

9. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2003. Т. 9, № 3. С. 56—59.
10. Ardissino D., Savonitto S., Egstrup K. et al. Selection of medical treatment of stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise study (IMAGE). // J. Am. Coll. Cardiol. 1995. V. 25. P. 1516—1521.
11. Baumbach G.L., Ghoneim S. Vascular remodeling in hypertension // Scanning Microsc. 1993. V. 7 (5). P. 137—142.
12. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group (BHAT). A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction // JAMA. 1982. V. 247. P. 1707—1714.
13. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // JAMA. 2003. V. 289. P. 2560—2572.
14. Földi M. The brain and the lymphatic system // Lymphology. 1999. V. 32. P. 40—44.
15. Saab P.G., Llabre M.M., Ma M. et al. Cardiovascular responsibility to stress in adolescents with and without persistently elevated blood pressure // J. Hypertens. 2001. № 19. P. 21—27.

Поступила в редакцию 16.03.2010 г.

Утверждена к печати 13.05.2010 г.

#### Сведения об авторах

**Я.М. Песин** — д-р мед. наук, профессор кафедры общемедицинских знаний КРСУ (г. Бишкек).

**Ю.И. Бородин** — д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, главный научный сотрудник НИИ экспериментальной и клинической лимфологии СО РАМН, профессор кафедры анатомии человека НГМУ (г. Новосибирск).

**А.А. Бейсембаев** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник Научного центра реконструктивно-восстановительной хирургии МЗ КР (г. Бишкек).

**Н.К. Оморев** — канд. мед. наук, зав. отделением ангионеврологии Национального госпиталя МЗ КР (г. Бишкек).

#### Для корреспонденции

**Песин Яков Матвеевич**, тел. 8 (10-996-312) 43-05-59, e-mail: pesin49@yandex.ru

---

### Уважаемые читатели!

#### Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера

В 2010 году стоимость подписки на полугодие — 1500 рублей, на год — 3000 рублей.

**Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»**

**На почте во всех отделениях связи**

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2010, 1-е и 2-е полугодие».

**В редакции**

- Без почтовых наценок.
- С любого месяца.
- Со своего рабочего места.

По телефону (382-2) 51-41-53; факс (382-2) 51-53-15.

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 300 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,

редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины»,

тел. (8-3822) 51-41-53. E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)