

Т.А. Филипович, М.А. Корнеева, А.О. Чеботарь, И.А. Семёник
**СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА КОРЫ
 ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И БРЕДОВЫХ
 РАССТРОЙСТВАХ**

Научный руководитель: канд. мед. наук. С.Н. Рябцева
Институт физиологии НАН Беларуси

T.A. Filipovich, M. A. Korneeva, A.O. Chabatar, I.A. Siamionik
**STRUCTURAL FEATURES OF THE CORTICAL MICROVASCULATURE
 IN SCHIZOPHRENIA AND DELUSIONAL DISORDERS**

Tutor: PhD S.N. Rjabceva
Institute of Physiology National Academy of Sciences of Belarus

Резюме. Многочисленные исследования психических расстройств, включающие шизофрению и бредовые расстройства, предполагают связь кровеносных сосудов с их этиологией. Изучение изменений микроциркуляторного русла коры головного мозга позволит внести ясность в решение проблем психического здоровья исследуемых заболеваний.

Ключевые слова: микрососуды, мозг, шизофрения, бредовые расстройства.

Resume. Numerous studies of psychiatric disorders, including schizophrenia and delusional disorders, suggest a connection of blood vessels with their etiology. The study of changes in the microcirculatory bed of the cerebral cortex will provide clarity in solving the mental health problems of the diseases under investigation.

Keywords: microvessels, brain, schizophrenia, delusional disorders.

Актуальность. Психические расстройства занимают третье место среди самых частых заболеваний в мире после онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Проблемы психического здоровья охватывают широкий спектр заболеваний, включая тревожность от легкой до умеренной степени, депрессию, биполярные расстройства, шизофрению, а также бредовые расстройства [2]. Многочисленные сведения научной литературы отражают предположения о связи системы кровеносных сосудов мозга с этиологией шизофрении. В нормальных условиях капиллярное русло сосудистой сети мозга обеспечивает равномерную перфузию коры головного мозга и насыщение ткани мозга кислородом. Однако у пациентов с психическими и неврологическими расстройствами обмен кислорода и углекислого газа в головном мозге нарушен [3]. Помимо этого установлено, что плотность капилляров у лиц с шизофренией варьирует в зависимости от локального метаболизма мозговой ткани [4]. При этом структурные особенности церебральных сосудов в посмертном мозге пациентов, страдавших шизофренией и бредовыми расстройствами, изучены недостаточно.

Цель: изучить структурные особенности микроциркуляторного русла коры головного мозга у лиц, страдавших шизофренией и бредовыми расстройствами.

Задачи:

1. Провести морфометрию толщины сосудистой стенки артериол в постмортальном материале в мозге пациентов без признаков психических нарушений и у лиц, страдавших шизофренией и бредовыми расстройствами.

2. Определить склеротический индекс и площадь периваскулярных пространств в исследуемых группах.

3. Оценить целостность базальной мембраны в сосудах микроциркуляторного русла в контроле и у пациентов с шизофренией и бредовыми расстройствами.

Материалы и методы. Образцы вещества головного мозга получены от 5 пациентов с прижизненно диагностированной шизофренией, от 5 – с бредовыми расстройствами и в 5 контрольных случаях без признаков психических расстройств. Полученный аутопсийный материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч, далее проводили заливку в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали серийные срезы толщиной 4-5 мкм для последующего окрашивания гематоксилин-эозином и иммуногистохимического исследования.

Препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для количественной оценки морфометрических параметров мелких сосудов головного мозга. С помощью программного приложения ImageJ (США) в максимальном количестве неперекрывающихся полей зрения (увеличение микроскопа $\times 400$) коры головного мозга на поперечных срезах артериол измеряли внутренний и внешний максимальный и минимальный диаметры сосудов и максимальный и минимальный диаметры периваскулярных пространств. На основе полученных данных рассчитывали склеротический индекс (СИ), площадь периваскулярного пространства (ПВП), толщину сосудистой стенки и площадь просвета артериол согласно формулам, разработанным Y. Yamamoto et al. [5].

Для иммуногистохимического исследования препараты депарафинизировали и обезвоживали в спиртах восходящей концентрации с последующей блокировкой эндогенной пероксидазы 3 % перекисью водорода. Срезы кипятили на водяной бане с демаскировочным буфером (pH=9,0) и инкубировали с первичными антителами в течение ночи при температуре 4⁰C. В качестве маркера микрососудистых изменений использовали моноклональные мышинные антитела к коллагену IV типа (клон M0785, производитель «Дакко», в разведении 1:100), который является основным структурным белком базальной мембраны, обеспечивающий ее целостность. Визуализацию первичных антител проводили с помощью полимерной системы Mouse/Rabbit UnoVue HRP Detection system и хромогена DAB (UMR1000PD, Diagnostic BioSystems, США). Далее препараты подвергали контрастному окрашиванию гематоксилином Майера, обезвоживанию, просветлению в ксилоле и заделке в монтирующую среду.

Наличие коричневого окрашивания в исследуемых фрагментах ткани головного мозга принимали за положительную реакцию с антителами к коллагену IV типа. После оцифровки микропрепаратов с помощью гистологического сканера Leica Aperio AT2 и исследовании сканов изготовление микрофотографий проводили в программе Slide Viewer. Для оценки целостности базальной мембраны использовали полуколичественную шкалу, разработанную S. Skuja et al. [6]: grade I – базальная мембрана без видимых изменений или изменения затрагивают не более 30%, grade II – слабая или умеренная степень дегградации (30–50%), grade III – выраженные изменения целостности базальной мембраны (более 50%).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 10.0, применялись методы описательной статистики, непараметрические

методы с использованием U-критерия Манна-Уитни. Количественные данные описательной статистики представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q 25%; Q 75 %). Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждения. В ходе статистического анализа данных в группах пациентов без психоневрологических заболеваний, пациентов, страдавших бредовыми расстройствами и пациентов, страдавших шизофренией, использовали такие показатели как: склеротический индекс, площадь просвета артериол, площадь периваскулярного пространства и толщина сосудистой стенки (таблица).

Табл. 1. Морфометрические показатели микрососудов групп исследования

Наименование показателя	Группы исследования			Критерий значимости
	Контрольная	пациенты, страдавшие шизофренией	пациенты, страдавшие бредовыми расстройствами	
Склеротический индекс	0,42 (0,33;0,49)	0,44 (0,32;0,52)	0,39 (0,26;0,53)	$p < 0,01$
Площадь сосуда, мкм ²	620,99 (394,75;1008,19)	467,97 (291,79;1076,08)	749,42 (400,79;1352,65)	$p < 0,01$
Площадь периваскулярного пространства, мкм ²	424,38 (81,47;1089,89)	1072,08 (526,49;2906,27)	1617,48 (724,18;3781,97)	$p < 0,01$
Толщина сосудистой стенки, мкм	5,56 (4,49;7,89)	5,07 (3,99;6,33)	5,87 (4,56;7,61)	$p < 0,01$

При статистической обработке полученных данных, установлены достоверные различия анализируемых морфометрических параметров в группах исследования (таблица). Выявлено достоверно значимое ($p < 0,01$) увеличение склеротического индекса на 4,06 % в группе лиц, страдавших шизофренией, по отношению к контрольной группе и снижение на 8,86 % толщины сосудистой стенки ($p = 0,02$). При этом площадь периваскулярных пространств повышена на 60,42 % ($p < 0,01$). Оценка показателя площади просвета микрососудов показала незначительные отличия среди пациентов контрольной группы и пациентов, страдавших шизофренией. В группе лиц, страдавших бредовыми расстройствами, отмечено уменьшение на 5,73 % показателя склеротического индекса ($p < 0,01$) и увеличение на 73,76 % площади периваскулярных пространств сосудов ($p < 0,01$). Однако статистически значимых различий по толщине сосудистой стенки, площади просвета сосудов в этой группе по сравнению с контрольными значениями не выявлено.

Морфометрический анализ целостности базальной мембраны капилляров коры головного мозга показал преобладание сосудов с экспрессией маркера коллагена 4 типа в 3 балла – 53 % (106/200) как у пациентов, страдавших шизофренией, так лиц, страдавших бредовыми расстройствами, – 70 % (280/400) относительно контрольной группы пациентов ($p < 0,01$ для обеих групп). При этом в капиллярах коры головного мозга контрольной группы доминировали капилляры с целостностью базальной

мембраны, оцененную в 2 балла – 51,12 % (1325/2592), на долю первой степени пришлось 40,36 % (1047/2592), а 3 степени – 8,49 % (220/2592). Статистически значимые различия отмечены при анализе диаметра капилляров ($p=0,00$) у пациентов, страдавших шизофренией, который варьировал от 1,12 до 13,12 мкм, а медиана составила 2,92 (2,5;3,36) мкм. У пациентов, страдавших бредовыми расстройствами, диапазон разброса диаметра капилляров находился от 0,71 до 22,83 мкм при медиане 3,00 (2,50;3,61) мкм ($p=0,00$). При этом диаметр капилляров в контрольной группе пациентов составил 5,39 (4,51;6,53) мкм.

Выводы:

1. В неокортексе пациентов, страдавших шизофренией, выявлены изменения микрососудистого русла, которые характеризовались нарушением целостности базальной мембраны капилляров и сужением капилляров, сужением просвета артериол с расширением периваскулярного пространства.

2. В неокортексе пациентов, страдавших бредовыми расстройствами, изменения микроциркуляторного русла характеризовались нарушением целостности базальной мембраны капилляров и их спазмом, расширением просвета артериол и периваскулярного пространства.

3. Выявленные структурные изменения в микрососудах коры головного мозга пациентов, страдавших как шизофренией, так и бредовыми расстройствами, отражают дисфункцию гематоэнцефалического барьера, что способствует нарушению газообмена и манифестации приступов указанных заболеваний.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2001 г. – Психическое здоровье: новый дизайн, новая надежда. ВОЗ; Женева, Швейцария: 2001. 172 стр. Библиотека ВОЗ.
2. Kleczkowska, P. Chimeric structures in mental illnesses – «Magic» molecules specified for complex disorders / P. Kleczkowska // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 3739.
3. Brain capillary structures of schizophrenia cases and controls show a correlation with their neuron structures / R. Saiga [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 11768.
4. Interdependency of local capillary density, blood flow, and metabolism in rat brains / B. Klein [et al.] // *F. Am. J. Physiol.* – 1986. Vol. 251. – P. H1333–1340.
5. Brain microvascular accumulation and distribution of the NOTCH3 ectodomain and granular osmiophilic material in CADASIL / Y. Yamamoto [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2013. – Vol. 72. – P. 416–431.
6. Alcohol-induced alterations in the vascular basement membrane in the substantia nigra of the adult human brain / S. Skuja [et al.] // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10. – P. 830.