

Чеботарь А.О.¹, Филипович Т.А.¹, Фёдорова Е.В.¹, Мунтянова М.В.¹, Корнеева М.А.¹, Рябцева С.Н.¹, Недзведзь М.К.²

**СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАПИЛЛЯРОВ НЕОКОРТЕКСА
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И
БРЕДОВЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

¹*Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь*

²*Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь*

В статье представлен анализ структурных изменений капилляров коры головного мозга пациентов, которые страдали шизофренией, и пациентов с бредовыми расстройствами по данным экспрессии маркера коллагена 4 типа. Проведена полуколичественная оценка степени нарушения целостности базальной мембраны и количественный анализ диаметра капилляров в «активной» и «неактивной» зоне поражения неокортекса указанных пациентов.

Ключевые слова: шизофрения, бредовые расстройства, капилляры, базальная мембрана, коллаген 4 типа.

**A.O. Chabatar¹, E.V. Fiodorova¹, T.A. Filipovich¹, M.V. Muntsianava¹, M.A.
Korneeva¹, S.N. Rjabceva¹, M.K. Nedzvedz²**

**STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF BRAIN NEOCORTEX
CAPILLARIES IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA
AND DELUSION DISORDERS**

¹*Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

The article presents an analysis of structural changes in the capillaries of the neocortex of patients with schizophrenia and patients with delusional disorders according to collagen IV type marker expression. A semi-quantitative assessment of the damage degree of the basement membrane and a quantitative analysis of capillaries diameter in the "active" and "inactive" neocortical lesions zones of these patients were carried out.

Keywords: schizophrenia, delusional disorders, capillaries, basement membrane, collagen IV.

Введение. Во всем мире отмечается рост числа больных с нервно-психическими расстройствами. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, шизофренией страдают примерно 24 миллиона человек, или 1 из 300 человек (0,32%). Среди взрослого населения этот показатель составляет 1 на 222 человек (0,45%) [1]. При этом нерешенной проблемой является отсутствие нозологического единства группы так называемых психозов шизофренического спектра вследствие значительного полиморфизма их

клинической картины. Разнообразие диагностических трактовок этих состояний нашло свое отражение в Международной классификации болезней 11-го пересмотра, где эндогенные психозы «размыты» в большом количестве различных рубрик. Наиболее сложна квалификационная интерпретация бредовых нарушений, составляющих в подавляющем большинстве случаев «ядро» эндогенного психоза. Бредовые расстройства особенно часто становятся предметом диагностических дискуссий [2].

Современные исследования демонстрируют ряд доказательств сосудистых нарушений в головном мозге при развитии различных психических расстройств [3]. Это позволяет предположить, что микроциркуляторные изменения и аномалии в сети кровеносных сосудов отражаются на процессах формирования нейронных сетей и нейроглиальных взаимоотношений в мозге, что в конечном итоге приводит к симптомам, которые наблюдаются у пациентов с шизофренией. Недостаточно изученными остаются вопросы сравнительной оценки морфологических изменений микрососудов при различных расстройствах шизофренического спектра.

Целью данного исследования являлось сравнение морфологических особенностей капилляров неокортекса головного мозга у пациентов, страдавших шизофренией и бредовыми расстройствами.

Материалы и методы. Исследование проводилось на секционном материале лобной и теменной долей коры больших полушарий головного мозга пациентов, страдавших шизофренией (n=5) и бредовыми расстройствами (n=4). Материал был получен из Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии.

Фрагменты вещества головного мозга в течение 24 часов фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина, затем проводилась стандартная проводка полуавтоматическим путем на тканевом процессоре карусельного типа KD-TS6B (Kedee, Китай). Проведенный материал заливали в парафиновые блоки, из которых

делались срезы толщиной 4 мкм. Для визуализации капилляров проводили иммуногистохимическое окрашивание гистологических срезов с первичными антителами к коллагену IV типа (Dako) в рабочем разведении 1:100. Проведение иммуногистохимического исследования осуществлялось с использованием в качестве системы визуализации Zeta Universal HRP Polymer Detection Kit. Предобработка начиналась с троекратной промывки срезов в дистиллированной воде. Затем проводилось кипячение на водяной бане с демаскировочным буфером (pH=9,0) в течение 20 минут при температуре 96°C. После емкости со срезами остывали. Стекла промывали в трис-буфере (TBS), обрабатывали перекисью водорода и снова промывали в TBS. Затем проводилась инкубация со специфическим первичным антителом в течении 12 часов при температуре 4°C, промывка в TBS и инкубация с визуализирующей системой во влажной камере при 37°C с завершающей промывкой в TBS. После наносили раствор диаминобензидина, окрашивали клетки гематоксилином Майера. На последнем этапе проводилась заделка срезов под покровное стекло.

Морфометрическое исследование диаметра капилляров неокортекса головного мозга проводили с использованием программы Aperio ImageScore v9 с помощью функции «Ruler Tool» при увеличении 20x. На основании характера экспрессии белка базальной мембраны – коллагена IV типа была проведена полуколичественная оценка степени поражения базальной мембраны капилляров неокортекса лобной и теменной долей указанных пациентов, которая отражалась в баллах и интерпретировалась следующим образом: 1 балл – целостность базальной мембраны не изменена или отмечалось ее повреждение не более 30 % от протяженности, 2 балла – нарушение целостности базальной мембраны составили 31-50 %, 3 балла – повреждения базальной мембраны были выше 51 % [4].

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде среднего

значения \pm стандартное отклонение. Для определения достоверности различий в группах исследования использовали непараметрические методы (тест Манна-Уитни). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Во всех исследованных образцах экспрессия анализируемого маркера была положительной и варьировала от слабой до выраженной. В коре больших полушарий головного мозга пациентов, визуализировались фокусы активной пролиферации сосудов, астроцитов и клеток микроглии, в которых была отмечена выраженная экспрессия маркера коллагена IV типа в базальных мембранах сосудов микроциркуляторного русла (так называемые «активные» зоны поражения). Одновременно регистрировались области с менее выраженными реактивными изменениями астроцитов и клеток микроглии без признаков неоваскуляризации, где выявлялась слабopоложительная реакция к коллагену IV типа в базальных мембранах (так называемые «неактивные» зоны поражения).

Диаметр капилляров ($n=100$) «активной» зоны в группе пациентов, страдавших шизофренией, варьировал от 1,50 мкм до 10,15 мкм, среднее значение составило $3,08 \pm 1,07$ мкм. В 24,0 % сосудов отмечалось нарушение целостности базальной мембраны в 1 балл, в 46,0 % сосудов – в 2 балла и в 30,0 % микрососудов – в 3 балла. В «неактивной» зоне неокортекса головного мозга пациентов с шизофренией диаметр капилляров ($n=100$) варьировал от 1,12 до 13,12 мкм, среднее значение составило $3,17 \pm 1,76$ мкм. Доля капилляров с сохраненной базальной мембраной составила 7,0 %, с нарушением целостности базальной мембраны капилляров средней степени – 17,0 %, с выраженным нарушением целостности – 76,0 %.

В группе пациентов, страдавших бредовыми расстройствами, в неокортексе лобной и теменной областей «активной» зоны поражения головного мозга минимальный диаметр капилляров ($n=100$) был равен 2,07 мкм, а максимальный –

7,40 мкм, среднее значение составило $3,42 \pm 0,95$ мкм. Также отмечались сосуды с легкой (5,0 %), средней (35 %) и тяжелой (60,0 %) степенями нарушения целостности базальной мембраны. В «неактивной» зоне коры головного мозга пациентов с бредовыми расстройствами диаметр капилляров ($n=300$) варьировал от 0,71 до 22,83 мкм, среднее значение составило $3,27 \pm 1,96$ мкм. При проведении полуколичественной оценки степени нарушения целостности базальной мембраны среди капилляров неокортекса лобной и теменной долей исследуемой группы выявлено преобладание сосудов (73,3 %) с 3 баллами поражения базальной мембраны. Нарушением целостности базальной мембраны в 2 балла характеризовалось 21,3 % микрососудов, а нарушением в 1 балл – 5,3 % сосудов.

При статистической обработке полученных данных установлено, что в группах исследования диаметр капилляров и доля сосудов с сохраненной базальной мембраной в «активной» зоне поражения неокортекса больших полушарий головного мозга достоверно различны ($p < 0,001$ для обоих параметров), в «неактивной» зоне поражения – достоверных различий нет ($p > 0,001$ для обоих параметров).

Таким образом, в коре головного мозга пациентов, которые страдали как шизофренией, так и бредовыми расстройствами, отмечены проявления сосудистой патологии, которая сопровождалась нарушением целостности базальных мембран и изменением диаметра капилляров. При этом степень поражения базальной мембраны капилляров преобладала в веществе коры головного мозга пациентов, страдавших бредовыми расстройствами.

Заключение. В ходе исследования выявлено, что в неокортексе пациентов, страдавших шизофренией, выявлены зоны активной пролиферации астроцитов и клеток микроглии. В указанных «активных» зонах диаметр и степень поражения базальной мембраны капилляров были достоверно ниже по сравнению с «неактивными» зонами неокортекса лобной и теменной доли головного мозга

пациентов, страдавших шизофренией ($p < 0,05$ для обоих параметров). У пациентов, страдавших бредовыми расстройствами шизофреноподобного типа, также отмечались зоны активации микроглии и пролиферации астроцитов в неокортексе лобной и теменной доли головного мозга. При этом диаметр капилляров достоверно преобладал в «активной» зоне по сравнению с «неактивными» участками неокортекса, а степень нарушения целостности базальной мембраны капилляров была выше в «неактивных» зонах коры у данных пациентов ($p < 0,05$ для обоих параметров).

Следовательно, разрушение базальной мембраны капилляров значимо преобладало в «неактивной» зоне неокортекса головного мозга у пациентов, страдавших как шизофренией, так и бредовыми расстройствами. Максимальная доля капилляров с сохраненной базальной мембраной выявлена в «активной» зоне поражения пациентов, страдавших шизофренией. При этом наибольший диаметр капилляров отмечен в «активных» зонах неокортекса больших полушарий головного мозга пациентов, страдавших бредовыми расстройствами.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о вариабельности диаметра и нарушении целостности базальной мембраны капилляров коры лобных и теменных долей больших полушарий головного мозга пациентов, страдавших как шизофренией, так и бредовыми расстройствами. Однако, анализ целостности базальной мембраны капилляров, позволил выявить более выраженные нарушения целостности базальной мембраны капилляров в группе пациентов, страдавших бредовыми расстройствами. Полученные данные с одной стороны указывают на сочетание нейродегенеративных процессов и сосудистой патологии в неокортексе головного мозга человека при развитии шизофрении или бредовых расстройств, с другой – на прогрессирование патологии капилляров при данных заболеваниях.

Литература

1. WHO. Schizophrenia [Electronic resource] // WHO. – Mode off access: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia/>. – Date of access: 17.10.2022.
2. Joseph S. M., Siddiqui W. Delusional Disorder / S. M. Joseph, W. Siddiqui // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969677/>. – Date of access: 17.10.2022.
3. Brain capillary structures of schizophrenia cases and controls show a correlation with their neuron structures / R. Saiga [et al] // Scientific reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–9.
4. 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, № 830. – P. 1–25.