

УДК 616.831-005(048)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**¹Васильев И.А., ¹Ступак В.В., ¹Черных В.А., ¹Зайдман А.М., ¹Половников Е.В., ²Черных Е.Р., ²Шевела Е.Я., ³Дергилев А.П.**¹ФГБУ ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России, Новосибирск, e-mail: IVasilev@niito.ru;²ФГБУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, e-mail: ct_lab@mail.ru;³ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, e-mail: a.dergilev@mail.ru

В обзоре представлены обобщенные данные об экспериментальных моделях цереброваскулярных поражений, обусловленных нарушением не только артериального, но и венозного кровотока. Особое место уделено описанию новой модели очагового поражения головного мозга вследствие нарушения венозного кровотока, индуцированной коагуляцией средней трети верхнего сагиттального синуса и корковых вен. Данная модель в сравнении с другими моделями очаговых нарушений венозного генеза отличается тяжестью неврологического дефицита и низким уровнем самопроизвольного восстановления, и в патогенетическом аспекте близка к повреждениям головного мозга, наблюдаемым при удалении парасагиттальных менингиом в средней трети верхнего сагиттального синуса. Обсуждается возможность использования различных моделей для изучения новых подходов в лечении цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: цереброваскулярные поражения, модели артериальных и венозных повреждений**EXPERIMENTAL MODELS OF VASCULAR LESIONS OF THE BRAIN (LITERATURE REVIEW)****¹Vasilyev I.A., ¹Stupak V.V., ¹Chernykh V.A., ¹Zaidman A.M., ¹Polovnikov E.V., ²Chernykh E.R., ²Shevela E.Y., ³Dergilev A.P.**¹Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Y.L. Tsivyan, Novosibirsk, e-mail: IVasilevHYPERLINK;²Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, e-mail: ct_lab@mail.ru;³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: a.dergilev@mail.ru

This review presents summarized data on experimental models of cerebrovascular lesions caused by violation of not only arterial, but also of venous blood flow. Particular attention is paid to the description of a new model of focal brain lesions due to violations of venous blood flow by induced coagulation of the middle third of the superior sagittal sinus and cortical veins. This model, when compared with other models of focal disorders of venous origin, differs in severity of neurological deficit and low level of spontaneous recovery, and its pathogenetic aspect is close to brain damage observed when removing parasagittal meningiomas in the middle third of the superior sagittal sinus. The possibility of using different models to explore new approaches in the treatment of cerebrovascular disease is discussed.

Keywords: cerebrovascular lesions, model of arterial and venous injuries

Цереброваскулярные поражения являются на сегодняшний день сложной медико-социальной проблемой, в связи с высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации [8]. Лидирующая позиция в структуре сосудистых заболеваний головного мозга принадлежит ишемическим инсультам, которые встречаются в 70–80% случаев, 20–30% приходится на долю геморрагических инсультов и 5% в структуре цереброваскулярных патологий занимают субарахноидальные кровоизлияния [3]. Наряду с нарушениями артериального кровообращения, серьезную проблему в связи со сложностью диагностики, недостаточной изученностью патогенеза и отсутствием эффективных методов лечения представляют нарушения венозного кровотока, обусловленные венозными кровоизлияниями, тромбозами мозговых вен и тромбозами синусов. Нарушения венозного кровотока мо-

гут также развиваться при хирургическом удалении парасагиттальных менингиом. Удаление таких опухолей, локализованных в средней трети верхнего сагиттального синуса, приблизительно в 50% случаев приводят к развитию венозного инфаркта и сопровождаются выраженным неврологическим дефицитом [2, 4].

Создание экспериментальных моделей повреждений головного мозга артериального и венозного генеза является одним из необходимых условий для изучения патогенеза цереброваскулярных расстройств, разработки новые терапевтические стратегий и доклинической апробации лекарственных препаратов. При этом важной проблемой остается приближенность модели к клинической ситуации.

Большинство существующих на сегодня экспериментальных подходов направлено на формирование у животных церебраль-

ной ишемии головного мозга (ИГМ), что является бесценным вкладом в изучение патогенеза сосудистых расстройств. Среди них преобладающее число моделей связано с индуцированным (искусственным) нарушением артериального мозгового кровотока, приводящим либо к очаговой, либо глобальной ИГМ.

Традиционно, очаговую ишемию моделируют с помощью окклюзии среднемозговой артерии (СМА). Эти модели были разработаны на грызунах достаточно давно [12, 21, 22]. Среди различных подходов, вызывающих окклюзию артериальных сосудов, можно выделить перевязку СМА, введение микрофиламентов, эмболизацию сосудов, либо индукцию лазерного фототромбоза [12, 21, 22, 24, 25, 26].

Модели окклюзии СМА успешно используются до настоящего времени либо в авторском, либо модифицированном виде. Так, Трофименко и др. [7] предложена модель церебральной ишемии у крыс посредством термокоагуляции средней мозговой артерии (СМА). Оригинальная методика авторов заключалась в использовании для окклюзии термокоагулятора. Авторы производили выделение и перевязку шелковой нитью правой общей сонной артерии, далее выполняли разрез кожи по ходу скуловой кости (около 2,5 см) справа, осуществляли подход к овальному отверстию и отверстию зрительного бугра. В данной области накладывали фрезевое отверстие диаметром 3 мм, обнажали место расположения СМА и пережигали последнюю, после чего восстанавливали топографию мышц и мягких тканей.

Другой модификацией является сочетание необратимой окклюзии ветвей СМА с перевязкой сонной артерии для стабилизации размера области поражения. Например, описан метод необратимой окклюзии левой ветви СМА и подходящей к ней вены с одновременной перевязкой ипсилатеральной сонной артерии [9].

Модификации могут касаться локализации трепанационного отверстия. Например, предложен способ моделирования фокальной ишемии у наркотизированных крыс путем лигирования СМА через трепанационное отверстие, выполненное в том месте, где артерия пересекает носовую расщелину [31].

Моделирование геморрагического инсульта у крыс основано на введении в ткани мозга аутологичной артериальной крови [11, 20]. для этого наркотизированным животным, фиксированным на спине, проводят

катетеризацию правой бедренной артерии. Далее животное фиксируется в стереотаксической установке, проводится разрез кожи головы, скальпирование черепа и накладывание фрезевого отверстия диаметром 1,0 мм по координатам 0,2 мм кпереди и 3 мм вправо от брегмы. Затем проводят забор 1 мл крови из бедренной артерии животного. Введение аутологичной крови осуществляется на глубину 5,5 мм при помощи иглы с закругленным концом, после чего иглу извлекают и рану ушивают. Данный подход является проверенным и широко используемым методом моделирования геморрагического инсульта.

Одним из методов формирования глобальной ишемии мозга (ГИШ) является внутрисердечное введение животным (мышам) водного раствора хлорида калия, который угнетает автоматизм и сократительную способность миокарда вплоть до остановки сердца. Данная модель, по мнению авторов, открывает новые возможности для изучения возможностей лечения глобальной ишемии мозга [5, 6].

Преходящая тотальная ишемия может быть также индуцирована десятиминутным пережатием общих сонных артерий у крыс в сочетании с гипотонией (50 мм. рт. ст.), вызванной путем геморрагии методом кровопускания. Тотальная преходящая ишемия головного мозга сопровождается характерными изменениями кровотока в коре головного мозга. В результате окклюзии общих сонных артерий и кровопускания имеет место значительное уменьшение локального мозгового кровотока [1].

Модели нарушений венозного кровотока разработаны в меньшей степени и используются гораздо реже. Согласно данным литературы основным подходом при экспериментальном моделировании нарушений венозного кровотока является окклюзия верхнего сагиттального синуса (ВСС), которая может достигаться путем лигирования венозного синуса, введением тромбогенного материала, эмболизацией или индукцией тромбоза [13, 14, 17, 18, 27].

Например, описана сравнительно простая и воспроизводимая модель, в которой тромбоз ВСС головного мозга у крыс после трепанации черепа индуцировали нанесением хлорного железа. При этом сразу после применения хлорного железа на ранних стадиях формировался цитотоксический отек головного мозга, а затем вазогенный отек, связанный с реканализацией ВСС [14, 17, 30].

В другой модели окклюзию корковых вен и верхнего сагиттального синуса у домашних свиней проводили за счет введения в среднюю треть ВСС баллона, управляемого с помощью катетера. После полной окклюзии просвета синуса баллоном в синус дополнительно вводили фибриновый клей, что приводило к обструкции мостовых и корковых вен. Все эти изменения были подтверждены данными ангиографии [29].

Похожая модель окклюзии ВСС была предложена Wang et al. [15]. Тромбоз у крыс вызывался медленными инъекциями тромбогенного агента в ВСС с помощью микрокатетера, развитие тромбоза подтверждалось МРТ и, по данным авторов, окклюзия сохранялась в течение 4 недель.

Еще одним способом моделирования тромбоза ВСС у крыс является эмболизация последнего пластиковым трансплантатом, который вводится в просвет синуса [19]. Каждый пластиковый трансплантат согласно данным авторов имел длину 0,4 см, с наибольшим диаметром конического переднего сегмента 0,12 см, а задний сегмент постепенно утончался и уплощался до ширины 0,2 см и длины 0,1 см. по мнению авторов, новая модель тромбоза ВСС является эффективной и легко воспроизводимой.

Однако все эти подходы имеют ряд недостатков, что обусловлено гибелью животных вследствие разрушения структуры синуса, серьезными осложнениями в результате повреждения ткани мозга и сосудов, высокой скоростью перфузии эмболов (в случае эмболизации) и большими материальными и временными затратами [23, 28], что ограничивает возможность использования данных моделей. Проблемой является также частичная реканализация тромбированного синуса. Кроме того, общим недостатком моделей очаговых нарушений мозгового кровотока является то, что неврологическая симптоматика имеет нестойкий характер и в течение относительно короткого времени может существенно регрессировать.

С этой точки зрения разработка новых моделей стойкого повреждения головного мозга вследствие нарушения венозного кровотока для изучения патогенеза и новых методов лечения является важной научно-практической задачей. В этом аспекте заслуживает внимания разработанный нами новый метод очаговой ишемии головного мозга [10].

Суть разработанного нами нового способа заключается в последовательной коагуляции и пересечении ВСС с последую-

ющей коагуляцией корковых вен в левой теменно-височной области на площади 1,0x0,8 см². Данное хирургическое вмешательство приводит к выключению венозного кровотока в головном мозге и формированию в нем очага повреждения. Это сопровождается развитием в области хирургического вмешательства выраженного отека головного мозга, прилежащего к коагулированным участкам синуса и пролабирующего в трепанационное отверстие, с последующим (спустя две недели с момента травмы) формированием интрацеребральной ликворной кисты в зоне очага повреждения мозга на фоне сохраняющегося отека. по данным гистологического исследования данный тип моделирования нарушения венозного церебрального кровотока приводит к развитию инфаркта головного мозга с формированием зоны некроза с последующей резорбцией некротических масс, формированием начиная с 14-х суток с момента повреждения глиального рубца и кистозной дегенерацией этой зоны. Характерной особенностью данной модели является развитие выраженного отека и нарушений микроциркуляции с развитием тромбозов, стаза в сосудах и кровоизлияний. Формирование очагового повреждения мозга клинически проявляется возникновением выраженных неврологических расстройств: на фоне тяжелой общемозговой симптоматики возникают грубые очаговые расстройства в виде параличей на контралатеральной стороне от повреждения и грубых парезов на гомолатеральной стороне. Неврологические выпадения в разработанной модели носят характер тяжелого неврологического дефицита и характеризуются низким уровнем спонтанного восстановления вплоть до 21-х суток с момента повреждения мозга в отличие от большинства моделей окклюзии среднемозговой артерии.

Описанная модель по нашему мнению достаточно точно отражает изменения, возникающие вследствие удаления парасагиттальных менингиом головного мозга в средней трети верхнего сагиттального синуса у пациентов с повреждением крупных венозных коллекторов, впадающих в верхний сагиттальный синус. Данная модель позволяет изучить патогенез очаговых ишемических поражений головного мозга индуцированных нарушением венозного кровообращения с последующей разработкой стандартов их коррекции.

Аналогичный подход был недавно описан группой китайских и американских

