

А.В. Кузин, Ю.Г. Васильев, В.М. Чучков, Т.Г. Шорохова

АНСАМБЛЕВЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Ижевск-Берлин
2004

УДК 611.81.013 + 611.899.013]:612.824

ББК 28.866

К 89

Под научной редакцией доктора мед. наук,
члена-корреспондента РАМН, профессора **Л.Л. Колесникова**

Рецензенты:

Йорг Шульц – профессор, доктор медицины, медицинский руководитель клиники Гелиос, председатель научного совета Европейской академии интердисциплинарной медицины, Почётный президент Европейского объединения Активного Анти-Эйджинга;

В.Н. Николенко – профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой анатомии человека Саратовского государственного медицинского университета.

***Рекомендовано к изданию КУМС по анатомии и гистологии МЗ РФ
и Институтом молекулярной и системной медицины (г. Берлин)***

Кузин А.В., Васильев Ю.Г., Чучков В.М., Шорохова Т.Г. Ансамблевые взаимодействия в центральной нервной системе: Монография. Ижевск-Берлин: АНК – 2004 г. – 160 с.

ISBN 5–9631–0005–4

В монографии изложены сведения о структуре и функции нейро-глио-сосудистых ансамблей на основе авторских исследований, а также имеющихся в доступной литературе данных. Тогда как более ранние и немногочисленные комплексные исследования аналогичных образований рассматривают значение макроглии в них как фактора, изолирующего функциональные группы нейронов, особое внимание уделяется состоянию подобных ансамблей на уровне отдельных сосудистых микробассейнов вокруг тел единичных или небольших групп нервных клеток, представлены новые данные об организации нейро-глио-сосудистых взаимодействий, их формировании в процессе онтогенетического развития. Обсуждаются вопросы моделирования диффузии веществ в центральной нервной системе. Приводится анализ соотношения данных, полученных компьютерным моделированием, к результатам морфометрических исследований.

Монография может быть интересна нейробиологам, ангиологам, морфологам, физиологам и патофизиологам.

УДК611.81.013 + 611.899.013]:612.824
ББК 28.866

© Коллектив авторов, 2004
© Издательство АНК, 2004

ISBN 5-9631-0005-4



ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИМЕНЯЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава I. МАТЕРИАЛ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И СОБЕННОСТИ ЕГО ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ И МОРФОМЕТРИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ	7
I.1. Материал собственных исследований. Особенности забора и гистологической обработки материала	7
I.2. Особенности использованного морфометрического анализа	8
ГЛАВА II. СТРОЕНИЕ НЕЙРО-ГЛИО-СОСУДИСТЫХ КОМПЛЕКСОВ	12
II.1. Строение нейронов в ядрах моста и среднего мозга	12
II.2. Строение и функция нейроглии в центральной нервной системе	20
II.3. Взаимосвязь между ангиоархитектоникой и структурно-функциональной организацией ядерных центров. Ансамблевая организация ядерных центров	29
ГЛАВА III. ФОРМИРОВАНИЕ НЕЙРО-ГЛИО-СОСУДИСТЫХ КОМПЛЕКСОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ ...	100
ГЛАВА IV. ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ В МОЗГЕ	122
ГЛАВА V. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАНСПОРТНЫХ ПОТОКОВ В ЦНС	124
V.1. Математический анализ диффузионных потоков кислорода и углекислого газа	124
V.2. Результаты, полученные при анализе диффузионных потоков кислорода на математической модели	127
V. 3. Диффузионные потоки углекислого газа, полученные с помощью математического моделирования	131
V. 4. Моделирование транспортных потоков глюкозы в нервной системе	132
V. 5. Результаты, полученные при анализе математической модели транспорта глюкозы	136
V.6. Моделирование распределения кислорода в закладке заднего мозгового пузыря	141
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	147

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИМЕНЯЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

A – Артерия
Ast – протоплазматический астроцит
Arl – Артериола
Fast – волокнистый астроцит
Ven – Вена
Gl – Глиоцит
V – кровеносный капилляр
Vnl – Венола
N – Нейрон
Nbl – нейробласт
O – олигодендроцит
Dk – диаметр кровеносного капилляра
Dm – минимальный диаметр сосудистого микробассейна
Dpf – диаметр перикапиллярной ультрафилтрации
Dpfnp – диаметр перикапиллярной ультрафилтрации, которая приходится на тела нейронов
Dpfm – диаметр перикапиллярной ультрафилтрации микрососудов, находящихся в пределах 20 мкм от поверхности тела нервной клетки
Lv – максимальный диаметр сосудистого микробассейна
Lm – удельная длина микрососудов
Lvn – удельная длина микрососудов, находящихся в пределах 20 мкм от поверхности тела нервной клетки
Ng – число сателлитных глиоцитов перикариона одного нейрона
Nn/a – число тел нейронов, непосредственно окруженных отростками одного протоплазматического астроцита
Nnkp – число тел нейронов, лежащих в пределах одного сосудистого микробассейна
Ns – число микрососудов, находящихся в пределах 20 мкм от поверхности тела нервной клетки
Ns/a – число сосудов на срезе, вокруг которых один протоплазматический астроцит участвует в формировании перикапиллярных "муфт"
Max La – максимальная распространенность отростков протоплазматического астроцита
Min La – минимальная распространенность отростков протоплазматического астроцита
Sasn – удельная площадь внутренней поверхности микрососудов, которая обеспечивает наиболее эффективный обмен с телом нейрона
Ss – удельная площадь обменной поверхности микрососудов
Ssn – удельная площадь обменной поверхности микрососудов, находящихся в пределах 20 мкм от поверхности тела нейрона
Vn – объем перикариона нейрона
Vvk – объемная плотность микрососудов
Vvn – объемная плотность перикарионов нейронов

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы исследователи нервной системы столкнулись с проблемами в интерпретации полученных данных о структуре и функции нервной системы. Обширные сведения об ультраструктурной организации мозга не позволяют авторам достаточно полно объяснить особенности его функционирования как целостной системы (Н.С. Косицин, 1978; А.С. Батуев, В.П. Бабминдра, 1993; И.Г. Акмаев, 1996; К.К. Судаков, 1996). Данные о нейрофизиологических процессах в мозге часто весьма отдалены от изучения морфологического субстрата, в котором эти процессы происходят (О.С. Адрианов, 1995; Н.Н. Боголепов, 1996). Нарастающая специализация современных нейробиологических дисциплин, одностороннее увлечение каким-либо из направлений современных исследований, затрудняет исследование мозга как целого. Представляется важным сформировать комплексное представление о процессах, происходящих в мозге. Сами по себе гистология и микроанатомия – как описательные дисциплины часто рассматриваются авторами (с чем мы совершенно не согласны), уходящими в прошлое, во многом исчерпавшими свои возможности. Это связано с невозможностью изучения физиологических процессов, происходящих в рассматриваемом морфологическом образовании. До настоящего времени вышеуказанные науки в совершенно недостаточной степени используют методы математического моделирования биологических процессов. Последнее ограничено либо выводением обобщающих формул на основе средних показателей, либо выяснением наиболее выраженных корреляционных зависимостей. Иногда в научной практике рассматриваются показатели энтропии, что имеет, как и корреляционный анализ, значимую перспективу. Тем не менее, высокая степень формализации не позволяет конкретизировать, что же происходит в крайне разнообразных условиях существования отдельных клеточных и тканевых структур организма, и особенно, нервной системы. Теряется ряд интересных явлений, происходящих в реальном объекте, что приводит к представлению о невозможности математического моделирования биологических процессов, как метода научного познания близкого к реальности.

Перспектива более точного исследования изменений в организме, и в мозге в частности, представляется в синтезе, объединении воз-

можностей морфологии, математики и физиологии. Предложенная вашему вниманию монография не претендует на глобализацию, но в ней мы пытаемся предложить новый подход к решению проблемы комплексного рассмотрения взаимосвязей действующих структур организма, и в частности, в ЦНС. Одним из направлений современной нейроморфологии и нейрофизиологии является изучение структурно-функциональных соответствий между состоянием нейронов и системой глияльно-трофического окружения. Не разработаны параметры, которые позволили бы объективно проконтролировать состояние кровоснабжения не только целой анатомической структуры (нервные центры), но и отдельных нейронов. Нервные клетки могут различаться по размерам, строению, медиатору, структурным перестройкам при патологических воздействиях. Без учета хотя бы части этих параметров могут иметь место противоречивые оценки состояния микроциркуляции в различные сроки онтогенетического развития. Показатели кровоснабжения нервных центров при условном рассмотрении их как изоморфной структуры с близкими условиями местного кровообращения не позволяют установить частные изменения в обеспечении отдельных компонентов, не учитывают соотношения нейрона к перикариону нейронов. Значимость данного исследования обусловлена также очаговым характером реакций на микроциркуляторном уровне при различных сосудистых заболеваниях, когда наряду с явлениями облитерации микрососудов, на соседних участках происходит их разрастание (Н.В. Верещагин, 1999).

К настоящему времени выяснено значение большой группы биологически активных веществ, выделяемых не только нейронами, но и нейроглиоцитами, и эндотелиоцитами, которые, как известно, оказывают значительное стабилизирующее влияние на функциональную активность и метаболические процессы в нервной ткани (И.Н. Боголепова с соавт., 1995; P. Hamilton Steven, 1994; T.J. Sims, S.A. Gilmore, 1994; A. Rizvi Tilar, Ennis Methhav et al., 1994; Nakaya Yoshifumi, Kaneko Takashi et al., 1994; J. Gehrmann, D.L. Yao, 1995; M.C. Jasek, W.H. Griffith, 1998; T. Ebendal, S. Soderstrom et al., 1998). Показано значение макроглии в механизмах, так называемой объемной передачи сигнала, преобразовании возбуждения, приспособ-

лении и синхронизации ансамблей нейронов, вовлекаемых в адаптивные реакции (М.О. Самойлов, А.А. Мокрушин, 1999, B. Ranson, 1992; E.N. Benveniste, 1995; K.E. Bovenkamp, P.A. Lapchac, et al., 1997; J.M. Conner, S. Varon, M.S. Hoener 1998). В месте с тем, в научных публикациях основное внимание уделено структуре нейронных ансамблей (Э.Б. Арушанян, 1979; Т.И. Белова, Е.Л. Голубева с соавт., 1980; С.Н. Оленев, 1987; В.П. Бабминдра, Т.А. Брагина с соавт., 1988; B. Dalva Metthew, Grosh Anirvan, J. Sharz Curla, 1994; K. Seto, K. Kamino et al., 1998; Н.Н. Боголепов, В.М. Чучков, 2003). Другие направления исследований посвящены сосудам (Т.В. Рясина, 1977; А.Д. Беков, Е.Г. Аронов, 1996 с соавт.), или глиальным клеткам (Caviness Yerne S., Nission JenaPaul, 1991; A. Stendler Dennis, 1993; E. NexdorfBergveiler Barbara, Albrecht Dorotea, Heinemann Uwe, 1994). Комплексные исследования нейронных, глиальных и сосудистых структур имеют единичный характер (А.М. Антонова, 1985; В.М. Чучков, 1991; Л.К. Семенова, Н.С. Шумейко, 1994; О.Ю. Гурина, Ю.Г. Васильев, 1995; Ю.Г. Васильев, 1995, 1998; В.М. Чучков, 2004).

Трудность выявления всех компонентов нервной системы объясняется морфологичес-

кой разнородностью и сложностью микроархитектоники нейронов и нейроглии. Электронно-оптические исследования, при всей своей тонкости и точности, не могут дать полной картины пространственного разнообразия этих взаимосвязей, поскольку позволяют рассмотреть их лишь в очень небольших по объему зонах, выявляя характер нейро-глио-сосудистых взаимосвязей на очень незначительных участках, а вся гамма таких связей теряется.

В связи с этим, целью монографии явилась попытка обобщить результаты собственных исследований и мнений других авторов и проанализировать особенности нейро-глио-сосудистых взаимоотношений в некоторых отделах центральной нервной системы млекопитающих с разработкой количественных и качественных методов их оценки. В ходе работы нами был разработан метод математического анализа трофического обеспечения на уровне капиллярных микробассейнов, что позволяет проводить подробный анализ кровоснабжения на уровне отдельных популяций перикарионов нервных клеток и сосудистых микробассейнов.

ГЛАВА I. МАТЕРИАЛ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ И МОРФОМЕТРИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ

I.1. Материал собственных исследований. Особенности забора и гистологической обработки материала

Исследование проведено на человеке, крысах, половозрелых кроликах и собаках (табл. 1). Работа выполнена с соблюдением "Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных". Выбор животных был обусловлен несколькими причинами. Во-первых, данные виды являются наиболее часто рассматриваемыми лабораторными животными, и их изучение может послужить основой для дальнейших экспериментальных работ. Во-вторых, важным представляется усложнение структурной организации головного мозга от крысы и кролика к собаке и человеку. В-третьих, рассматриваемые виды относятся к различным семействам и характеризуются особенностями поведения, питания, неодинаковой скоростью онтогенетического развития. В-четвертых, имеются видовые особенности метаболизма и размеров, числа и диаметров тел нейронов, степени развития нейрона, а по сведениям, полученным из предварительного изучения литературы и наших исследований, нейроглиальному отношению. Таким образом, актуальным представляется сравнение нейро-глио-сосудистых ансамблей и поиск наиболее адекватной модели для экспериментальных исследований у этих видов животных.

Число объектов и основные методы, примененные при исследовании, представлены в таблице 1. У крыс за начало беременности принимали время, спустя 12 часов после спаривания. Возраст эмбрионов человека определялся по историческим болезням и сверялся с размерами исследуемого зародыша и его внешней формой в соответствии с рекомендациями Л.И. Фалина (1976). Контроль над периодизацией развития человека по отношению к рассматриваемым видам, осуществлен согласно рекомендациям других авторов (Г.А. Шмидт, 1973; В.И. Махинко, В.Н. Никитин, 1975; Н.Н. Тятенкова, 2000).

Исследовали голубоватое место, центральное серое вещество среднего мозга; мезэнцефалическое, двигательное и главное чувствительное ядра тройничного нерва с двух сторон. Основанием для выбора объектов исследования послужило рассмотрение максимального разнообразия вариантов нейро-глио-сосудис-

тых ансамблей при минимальном числе объектов исследования. Учитывались структурно-функциональные взаимодействия при различиях функций отдельных ядер. Принималось во внимание единство происхождения при дивергентном характере развития ансамблевой организации.

Были рассмотрены следующие структуры:

- центральное серое вещество среднего мозга – мелкоклеточное, типичное ассоциативное, связанное с локомоторной и условно-рефлекторной деятельностью, имеющее ретикулярную структуру нейрона, лежащее периаквадуктально (т.е. соответствующая эмбриональной субэпендимной области);

- голубоватое место – средноклеточное и мелкоклеточное, ассоциативное, одно из высших центров вегетативной (симпатической) иннервации, лежащее в области соответствующим субэпендимным зонам, с ретикулярной направленностью нервных волокон. Кроме того, ядру приписывается возможность прямого эфферентного контроля над сосудистыми структурами ЦНС, что может осуществляться наряду с шейными симпатическими нервными ганглиями;

- ядра тригеминального комплекса – анатомически, онтогенетически и функционально тесно связанные, отличающиеся по строению и выполняемой функции: а) двигательное ядро тройничного нерва, крупноклеточное, закладывающееся в мантийной зоне нервной трубки с мультиполярными нейронами; б) мезэнцефалическое ядро с первично чувствительными, крупноклеточными, биполярными нейронами (ядро в эволюционном плане является гомологом чувствительных черепно-мозговых узлов); в) главное чувствительное ядро, типичное чувствительное, со средноклеточными мультиполярными нейронами (закладывается вблизи краевой вуали).

При введении суправитальных красителей и для выявления адренергических медиаторов, после декапитации наркотизированного животного, забирали кусочки мозга, которые замораживали в жидком азоте. Срезы изготавливали на замораживающем микротоме толщиной 15–25 мкм и монтировали на предметные стекла, обезвоживали и заключали в канадский бальзам.

Особенности диффузии веществ в структуры головного мозга определяли с помощью суправитальных красителей (синего Эванса, трипано-

Таблица 1

Число исследованных людей и животных.
Методы исследования, по которым проведена статистическая обработка

Сроки	Гольджи-Бюбенет	Бильшовский-Букке	Нисслъ	Гематоксилин-эозин	Наливка колларголом	Суправитальные наливки
Зародыш человека 5-6 недель	11	9	14	10	10	-
Зародыш человека 7-8 недель	10	6	8	7	8	-
Человек 25-30 лет	11	7		7		
Зародыш крысы 12 суток	15	14	12	10		
Зародыш крысы 15 суток	12	12	14	15	11	
Новорожденные крысята	14	10	12	8	15	
Крыса 1 неделя	15	13	10	5	16	
Крыса 1 месяц	16	10	11	5	11	20
Крыса 6 месяцев	17	13	10	5	10	30
Половозрелые кролики	14	7	11	7	11	20
Собаки 2-3 лет	9	6	9		9	

вого синего, метиленового синего или нейтрального красного). По результатам исследований установили, что наиболее показательные результаты получены при введении синего Эванса и метиленового синего. В связи с этим в монографии приведены не все группы животных, а лишь те, которым вводили упомянутые трассеры. Известно, что синий Эванс практически полностью связывается с белками плазмы (C.A.Wiederhielm, M.L. Shaw et al, 1973; S. OokaSauda, 1973). По мнению Н.Г. Зайцева с соавт. (1984), при относительно долгой химической фиксации синий Эванс может выходить из венул и капилляров в виде "облачка" (Н.Г. Зайцев, В.В. Банин, 1984). Проведенный нами анализ показал сходные результаты и по отношению к трипановому синему. Наливку препаратов производили по собственной методике, опубликованной ранее (Ю.Г. Васильев с соавт., 1999). Ex tempore изготавливали 2% раствор красителя на физиологическом растворе и вводили по 0,3–0,5 мл внутрисердечно медленно, с одновременным выведением крови адекватного введенному объему. После наливки крыс декапитировали под эфирным наркозом, после чего подвергали холодовой фиксации. Забой осуществляли через 1, 3, 5, 10, 30 и 60 минут после введения препарата. Срезы толщиной от 10 до 30 мкм обесцвечивали и заключали в канадский балзам. При введении синего Эванса и трипанового синего диффузия красителя в условиях физиологической нормы через капилляры фактически не осуществлялась. В то же время наблюдалось

преходящее накопление препарата по ходу вен в перикапиллярном пространстве, в структурах морфологически аналогичных отросткам астроцитов. Для животных создавались условия искусственной гипотермии мозга, накладывались охлаждающие пластинки с температурой минус 5 градусов Цельсия. Температура поверхностных кожных покровов регулировалась на уровне 15–20 градусов. Процедура продолжалась 30 минут. Введение трассера осуществляли через час после окончания гипотермии, так как по данным предварительных исследований, именно в эти сроки наблюдаются наиболее выраженные признаки нарушения барьерных свойств эндотелиальной выстилки. Забой осуществляли через 5, 10 и 30 мин. после введения препаратов.

1.2. Особенности использованного морфометрического анализа

Размеры перикарионов нервных клеток измеряли по наибольшему и наименьшему диаметрам отростков. Учитывали только те клетки, в срезе которых видны ядра. Объем клеток (V -мкм³), вычисляли по формулам:

$$V = \frac{P}{6} \cdot (L \cdot D)^2 \quad (1.1.),$$

для структур, соотношение диаметров которых равно от 1,2 до 2 (Ташкэ К., 1980) (L и D – максимальный и минимальный диаметр в мкм); и

$$V = \frac{4}{3} \cdot p \cdot a \cdot b \cdot \frac{a+b}{2} \quad (1.2.)$$

для образований вытянутой формы (V. Monesi, 1990). Где a и b – максимальный и минимальный радиусы в мкм. Истинное число клеток (N) в срезе толщиной (M) определяли по A.Abercrombie (1946):

$$N = A \cdot \frac{M}{M+d} \quad (1.3.),$$

где A – число объектов на единицу площади, d – средний диаметр объекта (мкм). После чего находили среднее число нейронов на единицу исследуемой поверхности. При этом подсчет числа клеток проводили отдельно для каждой группы с учетом размеров ядер.

Исходя из предшествующих исследований (Ю.Г. Васильев с соавт. 1998), мы полагаем, что более адекватным было бы изучить количественные показатели трофического обеспечения не ядер и экранных образований центральной нервной системы в целом, а их отдельных участков. А именно тех зон, которые являются более активными и энергозависимыми участками, чем нейропиль, т.е. тела нейронов.

В предлагаемом нами методе количественного анализа, изложенного в предшествующих публикациях (Ю.Г. Васильев с соавт., 2000), на основе общепринятых морфометрических показателей, осуществлена попытка более детального исследования состояния трофического обеспечения отдельного элемента гетероморфных структур (перикарионов нейронов) и перинейрональных зон. Определение удельной длины сосудов на единицу объема значительное число авторов проводит согласно формуле Блинкова-Моисеева (1961) (1).

$$Lv = n_c \cdot \frac{n_g}{n_b} \cdot \left(2 \cdot \frac{4}{3} \cdot \frac{n_g - n_b}{n_g} \right) \quad (1.4.),$$

где Lv – длина капилляров (мм/мм³).

Если капилляры распределены случайным образом, т.е. $n_g = n_b$, то формула (1.4) приобретает вид:

$$Lv = \frac{n}{Svn} \quad (1.5.),$$

где n – число капилляров на исследуемой площади, а Svn – площадь собственной зоны васкуляризации нейрона (мм²).

Число сосудов, обеспечивающих 1 нейрон, определялось согласно положению Т. Scherrer (1949) о том, что собственная зона васкуляризации нейронов, при среднем давлении в капилляре 30 мм рт. ст., ограничивается 25 мкм, что показано на основании гибели нейронов при окклюзии приносящего сосуда в пределах указан-

ного расстояния. Эти данные подтверждаются работами по исследованию диффузии через сосудистую стенку (С.А. Wiederhielm, M.L. Shaw, 1973; S. Ooka-Sauda, 1973). Наши собственные сведения согласуются с ними, показывая то, что признаки значимой концентрации использованных нами трассеров ограничены также этой величиной. При пересадке зрелых структур нервной ткани выживание нейронов также ограничено незначительной глубиной, близкой к 20–30 мкм (Д.М. Голуб, Р.В. Даниленко, Н.М. Ковалева, 1986). Существенным представляется и то, что в зрелом состоянии у всех рассмотренных видов животных на расстоянии 20–25 мкм вокруг тела любого нейрона располагается не менее одного микрососуда, в то время как на расстоянии менее 20 мкм есть нервные клетки, не имеющие сосудистого окружения. Полученные морфологические данные подкрепляются математическим моделированием диффузии глюкозы. Выяснено, что достаточная степень всасывания глюкозы из межклеточного пространства возможна на расстоянии не более 25–30 мкм от микрососуда до перикариона нервной клетки.

Области трофического обеспечения капилляра, таким образом, ограничиваются 25 мкм от центральной области микрососуда. Рассматривая скорость метаболизма или разрушения проникающего вещества и скорость его диффузии, как взаимно уравновешенные величины, обнаруживаем, что концентрация веществ находится в обратной зависимости от расстояния между капиллярной стенкой и нейроном, что учитывалось в математической обработке.

Площадь собственной зоны васкуляризации нейрона на срезе можно рассматривать как площадь овала, окружности или неправильной фигуры. Условно рассчитаем данную площадь из формулы овала.

$$Svn = \frac{P}{4} \cdot Dl \cdot Dd \quad (1.6.),$$

где $Dl = L + 0,05$ мм, а $Dd = D + 0,05$ мм. Величина 0,05 мм обусловлена тем, что к радиусу тела нервной клетки прибавлялось 0,025 мм – радиус собственной зоны васкуляризации микрососудов.

Удельную площадь контактной поверхности сосудов с телом нейрона можно определить, исходя из формулы:

$$Lv = n_c \cdot \frac{n_g}{n_b} \cdot \left(2 \cdot \frac{4}{3} \cdot \frac{n_g - n_b}{n_g} \right) \quad (1.7.),$$

где Dk – средний диаметр капилляров в мм, а Lv – удельная длина сосудов на единицу рассматриваемого объема в мм/мм³.

При рассмотрении данной величины следует принять к сведению, что, если считать диффузию веществ как величину, близкую к нормали (нормаль – равномерная диффузия во всех направлениях), то наиболее эффективно участвует в обмене не вся площадь капиллярной поверхности, но лишь та, что соответствует углу α . Точка, от которой определяется угол α в микрососуде, находили по среднему расстоянию в пределах 25 мкм от тела нейрона. Величина угла α будет составлять коэффициент K , определяющий площадь наиболее эффективно обеспечивающей сосуд контактной поверхности капилляра – Sas . Таким образом, удельная площадь, наиболее эффективно функционирующей поверхности капилляра будет иметь следующий вид:

$$Sas = K \cdot p \cdot Dk \cdot Lv \quad (1.8.),$$

где,

$$K = \frac{\alpha}{360^0} \quad (1.9.)$$

α – величина угла, которая соединяет линии длиной не более 25 мкм от центральной зоны кровеносного капилляра до краевых точек тела нейронов или границ его поверхности.

Диаметр удельной зоны перикапиллярной фильтрации – Dpf равен:

$$Dpf = \frac{Dk}{Vvk} \quad (1.10.),$$

где Vvk – объемная плотность упаковки (в относительных единицах или $\text{мм}^3/\text{мм}^3$). Его можно определить с помощью прямых измерений по формуле А.А.Глаголева:

$$Vvk = \frac{Vk}{Vvn} = \frac{Sk}{Svn} = \frac{Pk}{Pvn} \quad (1.11.),$$

где Sk – площадь, занимаемая открытыми отрезками капилляров в срезе (мм^2), Svn – общая площадь исследуемого среза (мм^2), Pk – число точек на сетке окуляра, располагающихся над сосудами, Pvn – общее число точек в тестовой системе. Данная формула использовалась и при определении объемной плотности тел нейронов (Vvn), но рассматривалась величина Pn – число точек, попавших на нейроны (А.А. Гуцол, Б.Ю. Кондратьев, 1988). Искомая величина объемной плотности упаковки капилляров может быть вычислена и путем расчетов по формуле:

$$Vvk = \frac{p}{4} \cdot Dk^2 \cdot Lv \quad (1.12.)$$

Содержание веществ, растворенных в объеме мозга в пределах одного сосудистого микробассейна, находится в прямой зависимости от нескольких факторов.

Концентрация прямо зависит от времени и объемной скорости транспорта веществ через сосудистые оболочки и их последующей диффузии в ткани мозга. Имеется связь разведения с объемной скоростью минутного кровотока, с гидростатическим давлением и содержанием веществ в сосуде. Известна обратная зависимость плотности от объемной скорости метаболизма в тканевых структурах мозга и обратной диффузии в сосуд. Важными являются время данного процесса, объем перикапиллярной фильтрации в пределах капилляра, гидростатическое давление и содержание вещества в ткани. По мнению Г.И. Мчедлишвали (1986), кровоток в любых периферических органах определяется изменением давления и сопротивлением в кровеносном русле. Эти величины в условиях физиологической нормы относительно постоянны, и давление в капиллярах в среднем составляет 20–30 мм рт. ст. (D.W. Zwifact, 1974). Градиент давления в артериях ограничен 0,1–0,3 н/м² – мкм, в венах – 0,07–0,4 н/м² – мкм, в капиллярах – 0,7–1,0 н/м² – мкм (5–8 мм рт. ст. на 1 мм длины капилляра) (Г.И. Мчедлишвали, 1986; D.W. Zwifact, 1974). При однородной концентрации вещества в течение длительного промежутка времени содержание исследуемого вещества выравнивается в каких-то пределах. Объемная скорость минутного кровотока в свою очередь определяется сопротивлением движению крови в капилляре, градиентом давления, поперечным диаметром сосуда. В условиях нормальной жизнедеятельности мозга в одинаковых сосудах эти величины близки. Сравнение эффективности транспорта веществ в пределах кровоснабжения одного нейрона за единицу времени, в этом случае, будет определяться несколькими переменными показателями: удельной плотностью капилляров в единице перикапиллярного пространства; относительным объемом, занимаемым наиболее метаболически активными телами нейронов к их нейропилю и другим тканевым элементам центральной нервной системы.

Обобщив данные показатели, эффективность транспортных процессов к нервной клетке можно представить в виде формулы:

$$Dpf n = \frac{Dpf \cdot Vvn}{Vn} \quad (1.13.)$$

$Dpf n$ – диаметр перикапиллярной ультрафильтрации микрососуда, который приходится

на тела нейронов (мкм). Данная формула, даже учитывая некоторую степень ее условности, по отношению к центральной нервной системе может служить показателем степени обеспечения трофических потребностей тел нейронов. Если учитывать метаболическую активность и других составляющих, то эта формула должна приобрести более сложный вид. В нее необходимо включить коэффициенты, показывающие степень метаболизма по тому или иному рассматриваемому веществу и удельные объемы каждой тканевой составляющей исследуемого ядра.

Таким образом, предложенная модификация стереометрического анализа позволяет при использовании сравнительно простых и общепринятых способов морфометрического исследования, осуществить детальный анализ трофического обеспечения нейронов и рассмотреть не совокупность гетероморфных структур нервной системы, а проанализировать ее отдельные составляющие.

Определение сателлитных глиоцитов вокруг одного нейрона проводили после соответствующего выяснения средней длины отростков астроцитов. Затем находили среднее число ядер макроглии. В итоге выясняли число глиоцитов, находящихся в околонейрональном пространстве и обеспечивающих тело нейрона и прилежащие к нему элементы нейропиля, в том числе и начальные сегменты дендритов и аксонов. При рассмотрении вопроса о нейроглиальных взаимодействиях, исходили из положения, показанного данными углубленных электронноопти-

ческих исследований других авторов. Оно предполагает, что между телами нейронов, их отростками и капиллярами в структурах ЦНС с хорошо развитыми барьерными свойствами всегда есть глиальная прослойка, сформированная отростками близлежащих астроцитов. Ее толщина может достигать 20–30 нм и, по мнению некоторых исследователей, обеспечивает избирательность диффузии веществ (Н.С. Косицин, 1978), что является спорным. Следует учитывать также изолирующие свойства нейроглии по отношению к синаптическим контактам. Роль отростков глиоцитов может заключаться в контроле за транспортными потоками, регуляции ионного состава межклеточного вещества. Имеются указания на то (В.А. Пастухов, 1974), что в большинстве областей головного мозга имеются зоны непосредственного контакта различных структур нейронов с наружными зонами базальных мембран капилляров, причем эти области носят локальный характер.

Длина отростков астроцитов выяснялась путем прямых замеров от центральной зоны его тела. Замерялись наиболее и наименее удаленные от тела отростки. Число сосудов, контактирующих с отростками протоплазматического астроцита, выяснялось путем прямого подсчета.

Дальнейшую математическую обработку морфометрической информации проводили в соответствии с общепринятыми методами (К. Ташке, 1980; М.Б. Славин, 1989; Г.Г. Автандилов, 1990).

ГЛАВА II. СТРОЕНИЕ НЕЙРО-ГЛИО-СОСУДИСТЫХ КОМПЛЕКСОВ

II.1. Строение нейронов в ядрах моста и среднего мозга

По мнению О.С. Адрианова (1995, с. 25–26): "стало очевидным, что путем лишь аналитических исследований как бы тонки они не были, не представляется возможным изучить архитектуру нейродинамических процессов, лежащих в основе различных по сложности и биологическому характеру форм поведения". В связи с этим, важную роль в понимании механизмов развития и функционирования нервной системы должны играть комплексные, в том числе и морфологические исследования.

Среди обширного объема литературы, посвященного стволу и головному мозгу в целом, значительное внимание уделено нейронам и формированию ими ансамблей в фило- и онтогенезе (А. Бродал, 1960; Я. Сентаготаи, М. Арбаб, 1976; Н.Л. Лазриев, 1981; С.Н. Оленев, 1987; В.П. Бабминдра, Т.А. Брагина, с соавт., 1988; А.С. Батуев, В.П. Бабминдра, 1993; L. Rodella et al., 1994), в культурах тканей (О.С. Сотников, 1999). В последние десятилетия работы были посвящены структуре отдельных нейронов и их взаимодействиям (К.С. Раевский, 1988; Л.И. Спивак с соавт., 1988; В.В. Семченко, С.С. Степанов, 1999; J.E. Holden, H.K. Proudfit, 1996; D.F. Cechetto, V. Nachanshi, 1997). Показаны нейронные ансамбли в виде рабочих единиц в некоторых ядрах ствола головного мозга (Б.А. Жигдало, В.А. Поляков, 1983; А.С. Батуев, В.П. Бабминдра, 1993). Значительно расширились возможности в изучении и управлении мозговыми процессами в связи с возможностью генной замещающей терапии путем введения трансплантатов в мозговую ткань (S. Akli et al., 1993; T. Friedmann, 1989). В различных отделах ствола головного мозга выявлена большая группа факторов, играющих важную роль в становлении и функционировании ЦНС. Так двигательное и мезэнцефалическое ядра тройничного нерва, характеризуются высоким содержанием фактора роста фибробластов-9 (T. Todo et al., 1998). Оксид азота (циклический 3', 5'- гуанозинмонофосфат) формирует сигнальные пути для индикации в критические моменты развивающегося и зрелого мозга. NO- сенситивная гуанилатциклазная активность является одним из факторов, регулирующих развитие в ЦНС (участвует в детерминации многих ядер) и может быть модулятором нейротрансдачи.

Рассмотрена морфология холинергических ядерных комплексов среднего мозга человека. Высокое содержание холинергических нейронов выявлено в мезэнцефалическом ядре тройничного нерва (до 80 %). Много их в красном ядре, черной субстанции и мало в центральном сером веществе (П.А. Мотавкин, В.Е. Охотин, 1984; С.Н. Оленев, 1987; R.D. Huffman, R. Davis, 1977; L. Rodella et al., 1994; S.T. Sakai et al., 1998; M. Palkovit et al., 1998). Довольно подробно описаны моноаминергические системы ствола (М.В. Угрюмов, 1997).

Согласно нашим данным, двигательное ядро тройничного нерва у всех рассмотренных видов расположено от роstralной до краниальной зон моста непосредственно кпереди от ядра лицевого нерва. Оно не однородно: имеется дорсальная и вентральная зоны. Дорсальная зона отличается крупноклеточными, редко лежащими, мультиполярными нейронами. Вентральная область характеризуется более мелкими, но компактно располагающимися нервными клетками. Вентральная область меньше по размерам. Выявлена холинацетилтрансферазная иммунореактивность тел и нейритов основной части нейронов всех двигательных ядер, в том числе в нейропиле тройничного. В ядре много холинацетилтрансферазопозитивных терминалей. Окончания формируют контакты с дендритами и телами нейронов, что указывает на их холинергическую и холинорецепторную природу (T. Ishikawa, T. Shimizu, 1998). Аналогичные данные получены при двойном иммуногистохимическом выявлении специфического белка ацетилхолинового транспорта и холинацетилтрансферазы (A. Roghani et al., 1998). В двигательном ядре тройничного нерва имеется два типа афферентных контактов, идущих от разных типов мышц и располагающихся неоднородно в различных зонах ядра (H. Kishimoto et al., 1998). У крыс обнаруживается прямая проекция аксонов ретикулярной зоны черной субстанции с двигательным ядром тройничного нерва, доказанная методом антеградного и ретроградного транспорта (Y. Yasui et al., 1997).

Группы нейронов двигательного ядра тройничного нерва в видовом ряду (человек, собака, кролик, крыса) близки и представлены следующими популяциями (табл. 2, рис. 1):

1. Нейроны с крупными и гигантскими размерами перикарионов располагаются одиночно

или группами по 2–3 клетки. Отличаясь размерами, они имеют близкую архитектуру. Среди них можно выделить:

а) звездчатые клетки с хорошо выраженным начальным сегментом аксона, несколькими умеренно ветвящимися дендритами, распространяющимися на значительные расстояния от перикариона;

б) клетки с перикарионами округлой и веретеновидной формы, отростки, которых в начальном сегменте имеют близкое строение. Для веретеновидных нейронов характерно несколько дендритов, морфологически близких по строению, выходящих из противоположных полюсов.

В обоих типах нейронов ядра крупные, центрально расположенные, или смещенные к периферии, светлые. В ядрах имеется 1 редко 2 умеренной плотности крупных ядрышка, занимающих центральное положение. В цитоплазме крупные зерна хроматофильного вещества и хорошо развитый, особенно в начальных сегментах аксона, нейрофибрилярный аппарат. Имеются клетки с обилием (10–14) умеренно и слабо ветвящихся дендритов и с небольшим числом отростков (по 3–5 слабоветвящихся в проксимальных отделах дендрита). При изучении серийных срезов значительное число дендритов длинные и имеют прямой или слабоизвилистый ход, часто покидая анатомические границы ядра. Сравнение процентного содержания нейронов большого диаметра, обнаруживает, что у человека наиболее выражено смещение в сторону гигантоклеточных нейронов, что сопровождается достоверным увеличением среднего диаметра и объема в сравнении со всеми рассмотренными видами. У кролика и крысы отмечается меньшее число отростков формирующихся от перикарионов крупных нервных клеток (преобладают клетки с 3–7 дендритами) и сложность их ветвлений.

2. Среднеклеточные нейроны являются морфологически неоднородной группой. Среди них можно выделить клетки с короткими сильно ветвящимися и с более длинными умеренно и слабо ветвящимися отростками. Светооптис-

кие особенности строения тел обеих групп клеток близки и характеризуются центрально расположенным ядром, с 1–4 средних размеров или мелкими, гиперхромными ядрышками. Хроматофильное вещество цитоплазмы мелкое, слабо очерченное. Дендриты и аксоны имеют длину 150 мкм и более. У крысы процентное содержание нервных клеток средних размеров достоверно выше в сравнении с человеком и собакой ($P < 0,01$), что вероятно связано с уменьшением размеров клеток основной популяции и частичным переходом их от уровня крупноклеточных нейронов к среднеклеточным.

3. Мелкие мультиполярные клетки округлой, веретеновидной, реже звездчатой формы, среди которых выявляются популяции с обильными и редкими ветвлениями дендритов. Аксоны плохо различимы. Густоветвистые нейроны отличаются короткими извитыми отростками с обилием шипиков. У слабоветвистых клеток они длинные и прямые. Основное число дендритов мелких нейронов располагается в пределах ядра. Имеются округлые, светлые или гиперхромные ядра, с 1–3 мелкими, ярко окрашенными ядрышками. В светлой цитоплазме находится сильно диспергированное базофильное вещество. Нейрофибрилярный аппарат слабо очерчен. Цитоплазма светлая, плохо ограничивается от окружающего нейропиля. Относительное содержание мелкоклеточных нейронов в пределах рассмотренного ядра невелико и отличается у рассмотренных видов в незначительной степени. Размеры нейронов клеток данной популяции существенно выше у человека и собаки.

У человека и собаки больше гигантских нейронов, чем у кролика и крысы, причем у крысы их меньше всего. Крупноклеточные нейроны занимают наибольший процент у мелких животных, у крыс, составляя более половины всех нейронов. Мелкие клетки встречаются относительно редко, они часто являются спутниковыми по отношению к ведущей популяции.

Мезэнцефалическое ядро тройничного нерва рассматривается как проприоцептивный центр для жевательных и язычных мышц, наруж-

Таблица 2

Соотношение типов нейронов в двигательном ядре тройничного нерва (М + m)*

Рассматриваемые виды	Популяции нейронов			
	Мелкие (%)	Средние (%)	Крупные (%)	Гигантские (%)
Человек	4,8 + 1,2	17,0 + 2,3	32,9 + 2,6	45,3 + 4,7
Собака	2,1 + 0,9	15,5 + 2,5	51,4 + 2,4***	31,0 + 3,5
Кролик	6,2 + 1,0	19,5 + 2,1	62,0 + 2,9***	12,3 + 1,75***
Крыса	9,1 + 2,3	26,6 + 2,3***	56,6 + 2,8***	7,7 + 1,6***

* Примечание: в приведенной и всех последующих таблицах.

Во всех случаях делали по 200 замеров от 10 объектов. *** - вероятность ошибки достоверности различий средних арифметических показателей $P < 0,001$; ** - вероятность ошибки достоверности различий средних арифметических показателей $P < 0,001$; * - вероятность ошибки достоверности различий средних арифметических показателей $P < 0,05$.

ных мышц глаза, а также иннервации зубов, твердого неба, челюстей и их суставов. С филогенетической точки зрения оно является гомологом спинномозговых ганглиев (Ю.П. Лиманский, 1976). Часть нейронов ядра формирует афферентные нервные волокна группы Ia, заканчивающихся аннулоспиральными нервными окончаниями нервно-мышечных веретен жевательной и височной мышц, реагирующих на растяжение (Е.В. Гура и др., 1969; J. Szentagothai, 1948).

Нейроны мезэнцефалического ядра и ганглия тройничного нерва были исследованы с помощью пероксидазы хрена (J. Hassanali, 1997). У макаков и бабуинов они иннервируют периодонт. Показана неоднородность локализации афферентных нейронов в данном ядре. Тела периодонтальных афферентов располагались в каудальной ипсилатеральной области до уровня нижних углов четверохолмия и в области моста. Каудальные периодонтальные нейроны мезэнцефалического ядра могут осуществлять коллатеральные связи с двигательным ядром тройничного нерва (J. Hassanali, 1997). В мезэнцефалическом ядре имеются биполярные нейроны, которые близки к зрелым уже к моменту рождения у крыс, собак и человека. В процессе постнатального развития в ядре могут появляться и отдельные мультиполярные нейроны (Р.А. Зуфаров, 1966; Т.И. Белова, Е.Л. Голубева, Н.В. Судаков, 1980). У собаки можно выделить крупные (с диаметром перикарионов от 62 до 38 мкм), средние и мелкие нейроны. При этом первые составляют более половины нейронов всей популяции (С.М. Блинков, И.И. Глезер, 1961).

Анатомическое расположение мезэнцефалического ядра тройничного нерва у животных рассмотренных видов в целом совпадает. Ядро простирается от уровня двигательного ядра тройничного нерва до верхних четверохолмий (задней спайки среднего мозга). Оно представляет собой узкую полоску из тел биполярных и псевдоуниполярных нейронов. Наиболее обильная популяция клеток характерна для нижнего отдела, особенно у крысы и кролика. Нейроны на поперечном срезе дугообразно окружают структуры голубоватого места и располагаются рядами в 1–2, реже в 3–4 клетки. Дорсально они примыкают к ядрам покрывки, вентрально к глазо-двигательному и блоковидному ядрам. Максимальное число тел нервных клеток выявляется в каудальной части ядра. Среди главной популяции клеток, где при сходном строении по размерам у человека, можно выделить клетки с крупными, а также гигантскими перикарионами. Клетки лежат одиночно, либо формируют небольшие группы до 2–5 тел. В силу низкой плот-

ности перикарионов, даже в этих группах распределение капиллярных петель осуществляется, в основном, у каждой клетки отдельно. Особенно на уровне среднего мозга, нейроны могут весьма удаленно отстоять друг от друга, что может указывать на относительную автономность не только их расположения, но и микроциркуляции.

Часть тел нейронов могут тесно прилегать друг к другу, что указывает на активную функциональную взаимозависимость этих клеток, что и подтверждается наличием щелевидных контактов между телами и отростками нейронов, характерных для мезэнцефалического ядра тройничного нерва. Гигантоклеточные и крупноклеточные нейроны характеризуются формированием одного-двух отростков (рис. 2).

Иногда вблизи крупных можно видеть тела отдельных мультиполярных нервных клеток средних и мелких размеров звездчатой формы. Часть нервных клеток средних размеров, особенно у крыс, морфологически могут быть близки к крупноклеточным, а другие отличаются звездчатой формой перикарионов, светлой цитоплазмой, в которой имеются отдельные глыбки сильно диспергированного базофильного вещества. Округлые, центрально расположенные ядра содержат мелкие, плотные ядрышки по 1–2 на клетку. Отростки мелких и средних по диаметру мультиполярных нервных клеток ветвятся в непосредственной близости от крупных нейронов, либо (в основном у среднеклеточных) распространяются на значительные расстояния. Они направляются в голубоватое место и центральное серое вещество среднего мозга. Оба типа имеют от 1 до 4 умеренно или слабо ветвящихся тонких дендритов с обилием шипиков и мелких варикозностей. Мелкоклеточных и среднеклеточных нейронов мало. Имеются также мелкие клетки округлой и веретенообразной формы с ядрами, занимающими основной объем перикарионов. Тела обеих последних групп клеток располагаются в непосредственной близости к крупноклеточным нейронам, либо лежат отдельно или группами в пределах ядра.

Среди рассмотренного видового ряда наибольший процент популяции гигантоклеточных нейронов выявлен у человека ($P < 0,001$). От человека к крысе, в соответствии с общими размерами животных, наблюдается параллельное снижение числа клеток больших размеров. У крысы основная популяция биполярных нейронов представлена уже не гигантоклеточными и крупноклеточными нейронами, а крупноклеточными и среднеклеточными (табл. 3). Одновременно возрастает удельная плотность нейронов в ядре. Тела клеток у кролика и крысы лежат теснее и могут формировать компактные скопления (особенно

Таблица 3

Соотношение типов нейронов в мезэнцефалическом ядре тройничного нерва (M + m)

Рассматриваемые виды	Популяции нейронов			
	Мелкие (%)	Средние (%)	Крупные (%)	Гигантские (%)
Человек	3,3 + 1,1	11,3 + 1,8	47,7 + 3,5	37,7 + 3,5
Собака	3,1 + 1,1	6,3 + 1,3	78,5 + 2,6*	13,1 + 2,2*
Кролик	11,8 + 1,9*	31,5 + 3,0***	56,7 + 4,3	
Крыса	9,2 + 1,5*	25,6 + 3,7***	65,2 + 4,1***	

Сравнение показателей проводится с человеком.

на уровне каудальных отделов) по 2–5 клеток У крыс обнаружены некоторые гистохимические различия в нейронах ядра. Если иммунореактивность к D1 рецепторам дофамина была выявлена повсюду, то к D2 она концентрировалась в каудальной порции, что указывает на гетерогенность постсинаптических механизмов восприятия проприорецептивных сигналов, поступающих через эти рецепторы (N. Lazarov, 1997).

Чувствительные ядра тройничного нерва простираются от каудального конца продолговатого мозга до роstralного конца моста. Они делятся на главное чувствительное ядро и ядро спинального тракта тройничного нерва. Ядро спинального тракта состоит из орального, интерполярного и каудального ядер. Выявлена роль хвостового (каудального) ядра тройничного нерва в структурах тригеминоваскулярной системы (J. S. Clayton et al., 1997). Электрическая стимуляция тройничного нерва приводит к усилению кровоснабжения в хвостовом ядре у кошек (R.B. McCall, 1997). Контроль над функциональной активностью холинергических нейронов тройничного нерва обеспечивается, в том числе, и дофаминергическими нейронами (A. Methur, 1997). Главное чувствительное ядро тройничного нерва осуществляет кодирование сенсорной информации – проприоцептивной чувствительности от глазодвигательных мышц (Ю.П. Лиманский, 1976; V.E. Pettrossi, E. Manni, 1977). Главное чувствительное ядро формирует коллатерали к нейронам ретикулярной формации. (A. Brodal, 1972). В ядре обнаружено более 50% нейронов, способных к спонтанным спайкам возбуждения. Количество клеток повышается с возрастом, что указывает на усиление качества обработки поступающей информации к моменту полового созревания (V.M. Sandler et al., 1998). При сравнительном анализе чувствительных ядер тригеминального комплекса обнаружена более высокая плотность распределения клеток в главном чувствительном ядре, в котором она колебалась в широких пределах (Г.П. Жукова 1975).

Главное чувствительное ядро тройничного нерва имеет архитектурные различия в зависимости от кранио-каудального положения

среза и области расположения нейронов на препарате. По существу, имеются области с относительно плотным расположением нейронов в верхнем полюсе в дорсомедиальной области, очаговое распределение между нейропилем в вентролатеральной зоне и диффузное распределение, напоминающее ретикулярные ядра в нижних отделах. Это позволяет выделять переднебоковое и заднемедиальное подъядра. Морфометрические исследования проведены на примере вентролатеральной зоны ядра, что обеспечивало изогенность исследованных структур. Дорсально исследуемый центр примыкает к ядру Бехтерева и двигательному ядру тройничного нерва, каудально – к оливарному и параоливарному ядрам. Небольшая часть клеток может приближаться к мезэнцефалическому ядру тройничного нерва. Тела нейронов лежат одиночно, либо небольшими группами по 2–4.

Согласно данным литературы, у человека, начиная с 2 лет, выделяют 3 типа клеток:

- крупные, мультиполярные, со средним диаметром 23–30 мкм;
- средние, веретеновидные или неправильной формы, с диаметром 15–24 мкм;
- мелкие, со средним диаметром 10–14 мкм.

Изначально преобладающими являются клетки средних размеров, а затем возрастает содержание крупноклеточных и наблюдается уменьшение мелкоклеточных типов нервных клеток (С.М. Блинков, И.И. Глезер, 1961, Л.Е. Гончаренко, 1962).

В соответствии с нашими данными, среди нейронов по диаметру перикарионов также можно видеть крупноклеточные, средnekлеточные и мелкоклеточные популяции. В каждой из них, в свою очередь, имеется несколько видов клеток в зависимости от строения перикарионов и отростков (рис.3). Популяция крупноклеточных нейронов представлена несколькими типами клеток (табл. 4):

1. Клетки веретеновидной формы с поляризацией нескольких коротких или средней длины слабо ветвящихся, мало извитых дендритов (4–8) и ровного, имеющего прямой ход аксона. Тонкие терминалы дендритов формируют варикозности;

2. Клетки округлой, паукообразной и веретеновидной формы. Они имеют равномерно распределенные тонкие, умеренно или сильно ветвящиеся дендриты, с обилием варикозностей по ходу 8–12 отростков;

3. Клетки звездчатой формы с 7–9 длинными, толстыми, равномерными, умеренно и слабо ветвящимися отростками.

Преобладают клетки округлой формы. Располагается крупноклеточная популяция в основном в каудальных областях ядра. В крупных нейронах 1–2 больших ядрышка в округлом, светлоокрашенном ядре. Имеются гранулы базофильного вещества цитоплазмы. Крупноклеточные нейроны выделяются у всех рассмотренных видов животных, кроме крыс, где данная популяция имеет место среди нервных клеток средних размеров. Наибольшее число крупноклеточных нейронов имеется у человека, достоверно преобладая в сравнении с остальными. Основные особенности дендритного дерева заключаются в том, что большинство клеток имеют длинные первичные дендриты, от которых под острым или прямым углом отходит несколько тонких. Последние иногда формируют короткие терминальные ветви.

Нейроны с перикарионами среднего диаметра можно подразделить на клетки звездчатой и округлой формы. Обе группы клеток характеризуются тонкими, умеренно или сильно ветвящимися отростками, обилием дендритов (8–12). Область терминальных ветвлений отростков данных нейронов ограничена как близлежащими участками ядра и белого вещества, так и достаточно удаленными зонами. Среднеклеточные нейроны имеют округлые ядра, занимающие около половины перикариона.

Мелкие нейроны имеют треугольную, звездчатую или веретеновидную форму. Чаще наблюдаются нейроны с равномерно распределенными короткими, обильными (7–9) сильноветвящимися или короткими слаборазветвленными отростками (3–6 на перикарион). Иногда встречаются нервные клетки, отростки которых концентрируются на одном из полюсов (по 3–4 коротких дендрита). Мелкие нервные клетки отли-

чаются высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, слабо окрашенной и слабо аргирофильной цитоплазмой. Выявление нейрофибрилярного аппарата используемыми методами затруднено. Терминалы мелких клеток, в основном, распространяются на расстояния от 20–30 до 50–100 мкм от перикарионов.

Среди нейронов собаки, кролика и крысы в главном чувствительном ядре тройничного нерва преобладают среднеклеточные и мелкоклеточные популяции. При этом морфологические типы нервных клеток большого диаметра переходят в популяцию средних и малых по размерам нейронов. Среднеклеточные и мелкоклеточные нервные клетки у кролика и крысы отличаются значительным полиморфизмом строения перикарионов (звездчатые, веретеновидные, округлые), мест образования отростков (из противоположных полюсов клетки, равномерно по всей поверхности), числа дендритов (от 4 до 12) и степени их разветвленности (сильно и умеренно ветвящиеся).

Подробно рассмотрены нейроны голубоватого места и его взаимосвязи с другими ядрами. Авторы выделяют различные по структуре оральную и каудальную области (А.Л. Микеладзе, 1968; Т.И. Белова с соавт., 1980; Г.П. Жукова, Т.А. Брагина, 1981; А.С. Ступина с соавт., 1986; V.J. Massari et al., 1979). У крыс голубоватое место занимает пространство от моста до нижних отделов четверохолмия. У человека и собаки оно лежит более компактно на уровне моста.

В голубоватом месте выделяются 2 типа нервных клеток (Т.И. Белова, Е.Л. Голубева, Н.В. Судаков, 1980): а) с неровными контурами, вакуолизацией цитоплазмы и ядрами неправильной формы; б) округлой формы, ровными контурами, морфологически близкие к нейронам центрального серого вещества. Согласно другим данным (В.А. Отеллин, Е.Г. Гилерович, Н.Б. Михайлова, 1993), в голубоватом месте можно выделить 3 типа клеток: большие нейроны, небольшие нейроны, промежуточный тип клеток. Популяции нейронов неоднородны и зависят от уровня среза.

Таблица 4

Соотношение типов нейронов в главном чувствительном ядре тройничного нерва (М + m)

Рассматриваемые виды	Популяции нейронов		
	Мелкие (%)	Средние (%)	Крупные (%)
Человек	26,41 + 3,12	39,82 + 2,56	34,03 + 3,72
Собака	48,1 + 3,2***	48,8 + 3,0	3,1 + 1,5***
Кролик	61,1 + 3,2***	32,5 + 3,1	6,4 + 1,5***
Крыса	48,1 + 2,5***	51,9 + 2,5 *	

Сравнение показателей проводится с человеком.

Исследование, проведенное нами с помощью импрегнации азотнокислым серебром и окрашивания по Ниссию, показало, что на уровне моста преобладают мультиполярные нейроны среднего и малого диаметра, а в краниальных отделах мелкие клетки. На поперечных срезах в каудальном отделе ядра под эпендимой лежат более мелкие клетки, чем вентральных зонах. Вентролатеральные границы ядра отличаются большим развитием нейропиля, особенно у собаки и кролика.

Среди нейронов преобладают клетки со средним и малым диаметром (рис. 4). Имеются крупноклеточные нейроны со звездчатой, округлой или неправильной формами перикарионов. Они занимают значительный процент популяции у человека, в сравнении с исследованными видами животных ($P < 0,05-0,001$). Все типы клеток формируют группы из 4–6 тел, либо располагаются одиночно.

В каудальном отделе ядра можно выделить следующие популяции (табл. 5):

1. Мультиполярные клетки крупных размеров, звездчатой и треугольной формы перикарионами. Аксон отслеживается по длине и отсутствию ветвлений. Он уходит за пределы ядра. Ядро клеток округлое, часто смещено от центра, с 1–3 средних размеров ядрышками. Цитоплазма части клеток вакуолизирована. Базофильное вещество представлено в виде мелкой зернистости. Дендритов от 2-х до 6-ти. Некоторые из них сильно ветвятся и заканчиваются от 50 до 100 мкм от тела, другие, со слабым ветвлением в начальных сегментах, могут удаляться на значительные расстояния. Наиболее крупные и многочисленные нейроны данного типа встречаются у человека.

2. Среднеклеточные нейроны с округлыми и веретеновидными перикарионами и с 3–8 отростками. У небольшой части из этих клеток дендриты могут сильно ветвиться и заканчиваться на незначительном удалении от тела. Дендриты тонкие, с большим количеством шипиков и варикозностей. Они имеют умеренно или сильно извитый ход. Структура ядер и цитоплазмы приближена к крупноклеточным нейронам, отличающаяся от них меньшей склонностью к вакуолизации.

3. Среднеклеточные нейроны округлой или звездчатой формы. Количество отростков близко к 2-му типу. Для данных клеток характерны длинные слабо или умеренно ветвящиеся отростки, среди которых трудно выделить аксон. Ядра лежат центрально. Цитоплазма и строение ядрышкового аппарата соответствует 1-му типу клеток. По распространенности отростков данный тип клеток близок к крупноклеточным и преобладает у крыс и кроликов.

4. Мелкие нейроны округлой, звездчатой, треугольной и веретеновидной формы. Клетки этого морфологического типа с округлыми ядрами, занимающими основной объем перикарионов, с 1–4 ядрышками. Отростки данных клеток могут умеренно и слабо ветвиться, а границы их распространения у человека ограничены близлежащими структурами внутри ядра, что позволяет рассматривать их как ассоциативные. У собаки, кролика и крыс популяция полиморфна и включает в себя как длинноотростчатые, так и короткоотростчатые нейроны. Среди них можно видеть маловетвистые и значительно реже средневетвистые и густоветвистые клетки.

В краниальных отделах состав нейронов значительно модифицируется. Здесь выявляются следующие группы клеток:

1. Треугольные и округлые нейроны средних размеров с 3–6 прямыми, слабо ветвящимися отростками.

2. Веретеновидные, крупные нейроны с отростками, формирующимися от противоположных полюсов клеток.

3. Мелкие округлые и веретеновидной формы клетки.

Структура цитоплазмы и ядер средних и крупных нейронов близки к описанному ранее 3-му и 4-му типу популяций каудального отдела. Их отростки расходятся на значительное расстояние и при этом либо слабо ветвятся, либо нет. В мелких нейронах степень ветвлений также незначительная, но распространенность может ограничиться как прилежащими, так и удаленными зонами ядра.

В голубоватом месте обнаружена A1 зона, в которой слабо выражены барьерные свойства эндотелия. Доказано значение ядра в контроле суточных ритмов, обеспечении парадоксальной фазы сна. Оно влияет на симпатическую нервную систему при стрессах (Т.И. Белова, Е.Л. Голубева, Н.В. Судаков, 1980; A. Rache Junior, C.F. Buffington, 1998). Первичная склонность к припадкам и генерализованной эпилепсии сопровождается общим дефицитом в норадренергических структурах центральной нервной системы (R.W. Cough et al., 1998). Практически все нейроны голубоватого места содержат дофамин-бета-гидроксилазу, что указывает на то, что они норадренергические (L.W. Swanson, 1976; G.J. Molenaar et al., 1997; Z.Q. Xu et al., 1994; P. D'Ascanio et al., 1998). Наряду с преобладающими норадренергическими нейронами, выявляются и другие медиаторы и модуляторы. В частности, к ним относятся: глутамат и энкефалин (в проекционных волокнах) (J. Fung Simon et al., 1994), панкреатический полипептид (P.H. Luppi et al., 1995; F. Okutani et al., 1998), галанин (Z.Q. Xu et al., 1998). Может наблюдаться сочетание норад-

реналина с вазопрессином или нейрофизином (J. Gugten, 1988). У приматов и крыс в голубоватом месте есть серотонинергические нейроны, а у крыс – и ГАМК-ергические (J.R. Sladik, P. Walker, 1977; I. Koichi, 1989). Голубоватое место и зона А5 бокового ядра покрышки моста ядра экспрессируют тирозин-гидроксилазу, но не нейропептид Y (K.Y. Pau, 1997). В некоторых телах и отростках нейронов выявлена способность к синтезу оксида азота, который (как и галанин), модулирует синаптическую передачу (Z.Q. Xu et al., 1994; N. Singewald et al., 1988; Z.Q. Xu et al., 1998). Важным представляется широкое представительство терминалей нейронов голубоватого места в центральной нервной системе (Т.И. Белова, 1980; В.К. Березовский, Т.Г. Кебало с соавт., 1984, ; P. D' Ascanio et al., 1998), обеспеченное не только аксонами, но и дендритами (E. Jodo, G. Aston-Jones, 1998). Показано значительное повышение активности нейронов голубоватого места в стрессовых ситуациях у кошек (A. Reche Junior, C.A. Buffington, 1998).

Центральное серое вещество среднего мозга содержит серотонинергические нейроны (В.К. Березовский, 1984). Оно считается непосредственной структурой ретикулярной формации, либо входит в группу неспецифических ядер, тесно связанных с таламусом. С помощью ретроградного транспорта пероксидазы хрена у кошки выявлены взаимодействия центрального серого вещества среднего мозга с афферентными терминалями локомоторной области гипоталамуса (В.К. Березовский, 1984). Показано, что нейроны центрального серого вещества среднего мозга не являются однородными и каждый из них охватывает обширные рецепторные поля. Часть из них контролирует двигательную активность кошки (в основном, дорсолатеральная область ядра); вторые реагируют на отдельные звуковые раздражения (вентролатеральная область); третьи – на звуковые раздражители с последующим движением; четвертые – на повторные звуки, вызывающие условно-рефлекторную активность (есть во всех областях) (В.М. Сторожук, С.Ф. Иванова, 1984). Функцио-

нальная неоднородность подтверждается морфологически. Располагаясь вокруг Сильвиева водопровода, центральное серое вещество среднего мозга в различных областях имеет цитоархитектонические, миелоархитектонические и ангиоархитектонические особенности. Периакведуктальная область выделяется низкой концентрацией нейронов, равномерным распределением сосудистого русла и удлинёнными капиллярными петлями. Латеральные части близки по нейронному составу, но различаются микроанатомически. Вентролатеральная – имеет повышенную объёмную плотность нейронов, с хорошо развитой мелкопетливой капиллярной сетью. Дорсолатеральные зоны с мелкопетливой и крупнопетливой капиллярными сетями и средней концентрацией нейронов. Нейроны могут располагаться группами или одиночно.

Основное внимание нами было уделено конкретной области центрального серого вещества среднего мозга, охватывающей дорсолатеральное пространство ядра. Цитоархитектоника и миелоархитектоника ядра при межвидовом анализе являются стабильными и в целом представлены близкими типами нервных клеток у рассмотренных видов животных. Нейроны располагаются группами по 2–8, либо одиночно. У крысы и кролика существенно выше объёмная плотность тел нейронов в ядре ($P < 0,05$ в сравнении с человеком и с собакой). В конгломератах обычно выделяется 1–2 перикариона среднего диаметра, а остальные – малого. Нервные волокна формируют ретикулярную сеть. Типичным представляется следующее деление популяций нервных клеток центрального серого вещества среднего мозга (табл. 6, рис. 5):

1. Крупноклеточные нейроны с перикарионами удлинённой, звездчатой, веретенообразной формы и средним диаметром от 31 (у кролика) до 36 мкм (у человека). Данная группа клеток у всех рассмотренных видов животных удалена от периакведуктального пространства (то есть имеется в латеральных зонах центрального серого вещества). Среди них имеются клетки с умеренным количеством отростков (8–10 на

Таблица 5

Соотношение типов нейронов в голубоватом месте (M + m)

Рассматриваемые виды	Популяции нейронов		
	Мелкие (%)	Средние (%)	Крупные (%)
Человек	17,1 + 2,2	38,0 + 3,3	44,9 + 3,2
Собака	41,8 + 2,3***	47,9 + 2,8	10,3 + 1,8***
Кролик	56,9 + 3,6***	37,9 + 3,5	5,2 + 1,2***
Крыса	39,2 + 1,6***	57,8 + 2,4***	3,0 + 0,6***

Сравнение показателей проводится с человеком.

нейрон), которые слабо ветвятся в начальных сегментах. Имеются как длинные, так и короткие отростки. Короткие дендриты в основном тонкие, с варикозными расширениями. Ко второй группе крупноклеточных нейронов можно отнести слабо разветвленные (4–6), с длинными, не ветвящимися или слабо ветвящимися дендритами, прямым ходом отростков. У клеток обеих популяций аксоны и часть дендритов, при изучении их на серийных срезах, покидают пределы ядра.

Крупноклеточные нейроны являются редкими для центрального серого вещества, составляя незначительный процент у человека, кролика и собаки. У крыс подобных клеток в раннем онтогенезе и в 6 месяцев постнатального онтогенеза не выявлено. Объем перикарионов в данной популяции существенно выше у человека, в сравнении с собакой и кроликом.

2. Среднеклеточные нейроны. Средний диаметр перикарионов составляет около 21–23 мкм. Чаще встречаются клетки с перикарионами полигональной или веретеновидной формы. Три – шесть коротких или длинных, тонких дендритов умеренно ветвятся. Имеются нейроны с равномерно распределенными 3–7 короткими слабоветвящимися отростками, а также с сильно удлинненными перикарионами. Дендриты всех клеток средних размеров нежные, с обилием варикозностей, имеют прямой или слабоизвитый ход. Отличительной особенностью у человека являлось смещение преобладающей популяции в сторону нейронов средних размеров в сравнении с другими видами животных ($P < 0,05$ – $0,001$), при этом наименьшее содержание таких клеток наблюдалось у крысы.

3. Мелкоклеточные нейроны. Имеют округлую или веретеновидную форму тел и средний диаметр, колеблющийся в пределах 12–13 мкм у всех рассмотренных видов. Имеется 3–6 неветвящихся или слабо ветвящихся отростков. Они нежные, имеют относительно равномерную толщину и прямой ход. При сравнении межвидового ряда, представленного человеком, собакой, кроликом и крысой, содержание мелкоклеточ-

ных нейронов увеличивается и у последних двух видов данная популяция является преобладающей ($P < 0,01$). Формы перикарионов, число дендритов и их ветвлений у человека и собаки существенно разнообразнее по сравнению с крысой. Кролик по данному показателю занимает промежуточное положение.

У кошки в центральном сером веществе имеются среднеклеточные нейроны, локализующиеся в латеральных областях центрального серого вещества, и мелкоклеточные нейроны, лежащие в основном вблизи Сильвиева водопровода. Оба типа нейронов относятся к ретикулярному или изодендритному типу (Е.О. Брагин, З.В. Елисеева с соавт., 1984).

Таким образом, при сравнительном анализе исследуемых ядер можно видеть специфические особенности построения нейронных ансамблей в каждом из ядер. Они различны по форме и размерам перикарионов; особенностям строения ядра, цитоплазмы, базофильного вещества цитоплазмы, нейрофибрилл; количеству и степени ветвлений отростков; плотности тел нейронов и развитию нейропиля; миелоархитектонике; месту расположения в структуре ствола (рис. 6, 7, 8, 9).

Рассматривая нейронные ансамбли в межвидовом аспекте, от крысы, кролика, собаки к человеку обнаруживается тенденция к их усложнению. Повторяя особенности структуры цитоархитектоники и миелоархитектоники, в исследованных ядрах увеличивается разнообразие популяций нейронов, степень развития их отростков (рис. 10). Мы не ставили целью исследовать межнейронные отношения. Основным критерием для нас являлись не столько межнейронные взаимодействия, особенно синаптические, сколько возможности трофических и иных внесинаптических взаимовлияний. При этом мы нисколько не умаляем значимости синаптических контактов в процессе структурирования и функционирования как центральной, так и периферической нервной системы. Примером таких взаимодействий является формирование нейронами специализированных ансамблей –

Таблица 6

Соотношение типов нейронов в центральном сером веществе среднего мозга (М + m)

Рассматриваемые виды	Популяции нейронов		
	Мелкие (%)	Средние (%)	Крупные (%)
Человек	47,1 + 2,4	49,1 + 2,0	3,8 + 1,0
Собака	56,1 + 3,6**	36,7 + 3,5*	6,6 + 1,6
Кролик	63,6 + 2,9***	34,5 + 3,1***	1,9 + 0,7
Крыса	68,4 + 3,1***	31,6 + 3,1***	

Сравнение показателей проводится с человеком.

колонок в коре больших полушарий. Данные о сложных структурно-функциональных единицах как о варианте организации центральной нервной системе дополнены сведениями о возможности подобных образований и в других отделах. Выявлено, что формирование структурно-функциональных единиц в виде колонок имеет место и в крыше среднего мозга, где они имеют вертикально ориентированный вид (А.С. Батуев, В.П. Бабминдра, 1993). Обнаружены закономерности структурирования таких баррелоидов в ядрах комплекса тройничного нерва и некоторые их изменения при неонатальных повреждениях (P.M. Wait, P.J. de' Permentier, 1997).

II.2. Строение и функция нейроглии в центральной нервной системе.

В последние десятилетия значительно возрос интерес к нейроглие и ее роли в функционировании нервной ткани. В процессе онтогенеза и филогенеза происходит не только значительная структурная перестройка нейронов, но и нейроглии, что проявляется в ее морфологическом разнообразии, степени дифференцировки, особенностях функциональных реакций и усложнении нейроглиальных взаимодействий. Сделаны попытки систематизации полученных данных (О.С. Сотников, Н.К. Богута, 1994). Интерес к нейроглие связан, в частности, с выявлением ее важной роли в психопатологии (Н.А. Веретенников, Д.А. Наумова с соавт., 1996). Важными в глиально – нейронных взаимодействиях представляются следующие аспекты: 1) контроль над степенью метаболизма головного мозга; 2) регуляция генной экспрессии; 3) молекулярные механизмы дегенерации нейронов.

Нейро – астроцитарные взаимосвязи играют ведущую роль в развивающемся и зрелом мозге. Глиальные клетки участвуют в программировании нейробластов, контролируют их миграцию и рост отростков, способствуя росту нейритов как *in vivo*, так и *in vitro* (R.D. Fetter, K. Broadie, C.S. Goodman, 1995). Так бергмановские клетки и зернистые нейроны чувствительны N-метил-D-аспартату (NMDA). При этом бергмановские клетки воспринимают сигнал, реализованный из зернистых нейронов в течение их стимуляции (S. Yanping, K. D. Mc'Carthy, 1997). В ЦНС астроциты содержат рецепторы к различным ростовым факторам, нейротрансмиттерам и нейромодуляторам, цитокинам, оксиду азота. В нейронах же имеются рецепторы к астроцитарным ростовым факторам.

Астроциты способны формировать быстрый ток и передавать его в другие клетки, что значи-

тельно изменяет местный ионообмен в мембранах прилежащих нейронов. Эта способность различна в условиях *in vivo* и *in vitro* (G. Glassmeier et al., 1994). При исследовании пирамидных нейронов, культивируемых на астроцитах, либо без них выявлен полиморфизм в активации нейрональных клеток. Изменения реакций коррелируют со степенью взаимодействия с астроцитами, что указывает на модулирующее влияние последних на процессы передачи возбуждения в нейронах (Wi Rui Lin, M.E. Borish, 1994). Глия деполяризуется при повышении содержания ионов калия в межклеточном веществе, реагируя на возбуждение нейронов (Б.И. Ткаченко, 1994). Мембранный потенциал астроцитов составляет 70 – 90 мВ и меняется в зависимости от химического состава межклеточной среды. Импульсы распространяются от клетки к клетке на расстояние до 50 мкм и передаются со скоростью 30 – 60 м/с (Б.И. Ткаченко, 1994; P. Bach-y-Rita, 1994).

Морфологическим подтверждением возможности передачи возбуждения служит наличие щелевидных контактов между отростками глиальных клеток (А.П. Новожилова, 1993). Предполагается значение макроглии в механизмах так называемой объемной передачи сигнала, преобразовании возбуждения, приспособлении и синхронизации ансамблей нейронов, вовлекаемых в адаптивные реакции (М.Ш. Самойлов, А.А. Мокрушин, 1999). Значимым представляется значительное число щелевидных контактов вокруг синапсов (J.C. Sipe, R.Y. Moore, 1976). Почти не вызывает сомнений, что щелевидные контакты являются основой буферного механизма, обеспечивающего электрическое перераспределение ионов калия по глиальному синцитию (Ройтбак А.И., 1993).

Нейроглия значима в адаптивных процессах перестройки энергетического метаболизма нейронов, что проявляется в согласованном изменении обмена в нейронах, олигодендроцитах и астроцитах в течение суток (выявленное с помощью определения АТФ-азы) (В.С. Гусатинский, Л.А. Кондратьева, 1986). Данные реакции имеют место и в условиях патологических нарушений, что проявляется в изменении содержания гликогена и изменения ультраструктуры (М.М. Свинов, 1999). Одним из важнейших специфических эффектов глиального окружения в ЦНС является ее стабилизирующее влияние на нейроны и их отростки. У взрослых млекопитающих и человека макроглия тормозит формирование и рост нервных отростков, одновременно обеспечивая жизнеспособность и регенерацию нейронов (S.C. Clemens, U. Klans, 1994; T.J. Sims, S.A. Gilmore, 1994).

Накопился целый ряд данных, указывающих на важную роль астроцитов в процессах регене-

рации. Одним из важнейших регулирующих факторов, выделяемых астроцитами, является группа веществ, называемых факторами роста фибробластов. Основными и кислыми факторами роста фибробластов выявляются в развивающейся и зрелой центральной нервной системе кур, мышей, крыс, обезьян и человека (W.D. Woodward et al., 1992; G. Labourdette, M. Sensenbrenner, 1995). Основным фактором роста фибробластов и рецепторы к нему широко экспрессируются в периакведуктальных зонах и ядрах с нейроэндокринной функцией (A.M. Gonzalez et al., 1994). Имеются высокоаффинные рецепторы, содержащие тирозин-киназные домены, к данным факторам на гликокаликсах мембран нейронов (A. Baird, P. Bohlen, 1990; E. Rouoshalti; Y. Yamaguchi; 1991). Основными и кислыми факторами роста фибробластов стимулируют выживание и дифференцировку нейронов центральной нервной системы как *in vivo*, так и *in vitro* (P.M. Swectman et al., 1991; T. Mayer et al., 1993; D. Zhou, M. Di' Figlia, 1993; G. Ferrary et al., 1993). Реактивный астроцит характеризуется повышением экспрессии факторов роста фибробластов в цитоплазме и в ядре клетки (на внутренней мембране ядерной оболочки, где располагается рецептор) (M.K. Stachowiak et al., 1997). Исследование эффекта при хроническом введении основного фактора роста фибробластов и цилиарного нейротрофического фактора на клеточную смерть при повреждении головного мозга у крыс выявило существенное уменьшение погибших клеток по сравнению с контролем в течение продолжительного времени после повреждения. Предполагается, что они ингибируют включение программы клеточной смерти, не предотвращая изменений атрофического характера в заинтересованных нейронах. Эти пептиды обеспечивают один из механизмов пластичности нервной системы при повреждении (S. Agarwala, R.E. Kali, 1998 a,b). При ишемическом инфаркте головного мозга у крыс показана пролиферативная активность на 2 сутки в глиальных клетках и сосудах. Реактивные астроциты, макрофаги и эндотелиальные клетки экспрессируют основной фактор роста фибробластов, стимулирующий ангиогенез (H.H. Chen, 1994).

Не менее важна функция адгезивных молекул в межклеточных коммуникациях нервной ткани (B. Marchetti, 1997). Эпидермальный и трансформирующий факторы роста, образуемые нейроглией, являются родственными пептидами и относятся к нейротрофическим факторам для нервов. Они выявляются в эмбриональных мезэнцефалических дофаминергических нейронах культуры тканей крыс (D. Casper et al., 1991) и могут стимулировать пролиферацию

культуры астроцитов коры больших полушарий головного мозга (R. Avola et al., 1993).

Демиелинизирующие заболевания связаны с повреждением олигодендроглии, и их восстановление, по сути, регенерация олигодендроглиоцитов. Фактор роста тромбоцитов и основной фактор роста фибробластов являются веществами, стимулирующими их репарацию. Фактор роста тромбоцитов выделяется эндотелием и нейроглией. Он активирует формирование олигодендроглиотических клеток-предшественников, тогда как фактор роста фибробластов обеспечивает их пролиферацию и дедифференцировку (J.B. Grinspan, 1994).

После аксотомии в ядрах лицевого нерва крысы с 3-х по 7-е сутки усиливается синтез инсулиноподобного фактора 1-го и 2-го типов и рецепторов к нему реактивными перинейральными астроцитами. Рецепторы к ним локализовались также на нейронах, которые реагировали на этот фактор активацией регенераторных процессов (J. Gehrmann et al., 1994). Инсулин, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 способствуют выживанию и стимулируют рост центральных и периферических холинергических и дофаминергических нейронов в культуре (E. Recio-Pinto et al., 1986; P. Nissley, Y. Lopaczynski, 1991). Инсулиноподобный фактор 1 предотвращает включение программы клеточной смерти и оказывает защитное действие в стрессовых ситуациях (C.C. Matteus et al., 1997).

Астроциты могут индуцировать выделение факторов некроза опухолей, эйкозаноидов. Эйкозаноиды влияют на иммунную регуляцию. (Е.Г. Гилерович, 1993; И.Г. Акмаев, 1996; P.K. Haugen, P.C. Letoumeau, 1991; E.N. Benveniste, 1995). Выявлена рецепция нервными и глиальными клетками интерлейкина-1, секретируемому микро- и макроглией ЦНС. Кроме того, астроциты способны к выделению интерферона, который повышает выделение интерлейкина-2 в структурах мозга (И.Г. Акмаев, 1996). Интерлейкин-2 является модулятором клеточного роста нейронов и нейроглии, переживания клеток, выделения гормонов, модулирует синаптическую передачу и контролирует нейроиммунные взаимодействия. Он стимулирует внедрение Т- и В-лимфоцитов в головной мозг и внутрикраниальную агглютинацию большого числа МНС – 2 класса позитивных клеток, что может вызвать декорацию глиальных клеток и нейронов экзогенными антителами (U.K. Hanisch et al., 1996; U.K. Hanisch et al., 1997). Рецепторы к интерлейкину-2 также выявляются в структурах головного мозга. Он способен влиять на созревание олигодендроглиоцитов, периферических нейронов симпатических узлов и эндотелия (P.K. Haugen, P.C. Letoumeau, 1991, U.K. Hanisch, et al., 1997).

Предполагается, что астроглия специализирована на локальной антиген-презентирующей функции (Е.Г. Гилерович, 1993; И.Г. Акмаев, 1996; E.N. Benveniste, 1995).

Значительно расширились представления о роли микроглии. Ее содержание в белом веществе центральной нервной системы взрослого человека составляет около 13 процентов к общей популяции глии. Наряду с классическими фагоцитарными и антигенпрезентирующими свойствами, показана их важность в процессе синтеза значительного числа цитокинов в центральной нервной системе (M. Righi, 1991). Микроглиоциты изменяют активность при таком эндогенном психическом расстройстве, как шизофрения (А.С. Тиганов, 1999; В.П. Чехонин, 1999). Доказана возможность синтеза оксида азота, а также бета-эндорфина в активированных микроглиоцитах (S. Betz-Corradin, 1993; P. Sacerdote, 1993), а к ним чувствительны некоторые нейроны (F. Licata et al., 1998). Интерлейкин-3 и интерлейкин-6, экспрессируемые микроглией, обеспечивают выживание холинергических и дофаминергических нейронов у зрелых крыс (M. Kamegai et al., 1990; T. Hama et al., 1991).

Цитокины и растворимые факторы микроглии, астроцитов и инфильтрирующих клеток (нейтрофилы и лимфоциты) играют важную роль в реакциях центральной нервной системы в процессе заболеваний. Важна микроглия при повреждениях нейронов (A.H. Cross, B. Canella, C.F. Brosnam, C.S. Raine, 1991; E.N. Benveniste, 1995; D. Guilian, 1990; H. Wekerle, 1995). Способность к образованию главных комплексов гистосовместимости 2-го типа обнаружена в астроцитах и в микроглие. В последние годы делаются попытки активизировать регенераторные процессы после аксотомии. Одним из вариантов такой стимуляции предлагается трансплантация перитонеальных макрофагов в зону повреждения. Макрофаги стимулируют развитие поврежденных аксонов, что проявляется на морфологическом и иммуногистохимическом уровне в спинном мозге у половозрелых крыс (R. Franzen, 1998).

Таким образом, важное свойство глиальных клеток заключается в их высокой пластичности. Они быстро и активно реагируют на изменение функциональной нагрузки в виде изменения строения и распределения глиальных комплексов (М.Г. Жвания, Н.А. Костенко, 1995; Е.Э. Перевозчикова и др., 1999). Данные литературы указывают на роль нейроглии (особенно астроцитов) в формировании и функционировании нейронов и организации микроциркуляторного русла в центральной нервной системе. Но до настоящего времени нет морфологического описания их взаимодействий в зависимости от нейроархитектоники и ангиоархитектоники. Ис-

следования связей астроцитов приводятся применительно либо к нервным клеткам, либо к сосудам. При этом они рассматриваются в основном на молекулярно-биохимическом или на функциональном уровнях, комплексные же исследования на тканевом уровне в рассмотренной литературе носят единичный характер.

В связи с этим, нами был подробно рассмотрен именно этот аспект структурирования макроглии. Важное внимание при этом уделено микроархитектонике нейроглии в соответствии с их принадлежностью к тому или иному ядерному центру.

В двигательном ядре тройничного нерва соотношение числа нейронов и нейроглии смещено в сторону глиальных клеток. Среди нейроглии основную популяцию ядра составляют протоплазматические астроциты, но наряду с ними, можно видеть и волокнистые астроциты, олигодендроциты и единичные микроглиоциты. Протоплазматические астроциты в двигательном ядре можно подразделить на несколько морфологических вариантов (табл. 7, рис. 11):

1. Сателлитные астроциты. Располагаются между близко лежащим капилляром и поверхностью нейрона. Они как бы распластываются на плоскости в соответствии с границей нервной клетки. Распространенность отростков ограничена прилежащими одним или несколькими сосудами. Их длинная ось развернута параллельно поверхности тела нейрона. Отростки протоплазматических астроцитов этого типа сильно или умеренно ветвятся, короткие.

2. Астроциты, контактирующие с соседними крупноклеточными нейронами, но тяготеющие к одному из них. Они могут окружать один крупный и один или несколько нейронов среднего и малого диаметра. Отростки нейроглии распределены равномерно во всех направлениях. Клетки формируют перикапиллярные муфты на значительных расстояниях от тела (до 75 – 100 мкм у человека и собаки). Астроцит контактирует с 2-мя и более сосудистыми петлями.

3. Астроциты, равномерно распределяющие свои отростки на тела нескольких прилежащих нейронов. Эта форма клеток у человека и собаки отличается обилием относительно длинных, сильноветвящихся отростков и контактами с 2 и более соседними сосудистыми петлями. Клетки характеризуются высокой лонгitudинальной протяженностью и способностью формировать единую цепь с областями переплетений отростков. У человека, и реже у собаки, обнаруживаются астроциты с очень длинными отростками, которые подходят к телам 4–6 нейронов, участвуют в формировании глиальной муфты с несколькими сосудами. Несмотря на значительное число ветвлений, часть из них занимает переходное

положение между протоплазматическими и волокнистыми астроцитами, в силу удаленности терминалей отростков и их малой толщины.

Количественный межвидовой анализ указывает на прогрессирующее увеличение длины отростков протоплазматических астроцитов и представительства сателлитных нейроглиоцитов от крысы к человеку. Стабильными являются показатели числа нейронов, окруженных отростками одного протоплазматического астроцита, и числа сосудов, контактирующих с одним астроцитом. Таким образом, увеличение размеров протоплазматических астроцитов как бы компенсирует увеличение представительства нейропиля и размеров сосудистых микробассейнов, сохраняя основные особенности ансамблевой организации ядер.

Волокнистые астроциты (рис. 12) встречаются в пограничных зонах ядра и зонах нейропиля, особенно в местах скопления нервных волокон, формирующих корешки тройничного нерва. Их отростки распространяются в пределах соседних капиллярных петель в соответствии с областями сосудистых микробассейнов.

Олигодендроциты вблизи тел нейронов встречаются реже, что может быть связано с особенностями примененной методики и их меньшим абсолютным количеством. Это подтверждается небольшим количеством ядер глиоцитов в окружении перикарионов нейронов, типичных для олигодендроцитов, при окрашивании общими гистологическими методами. Среди них можно видеть сателлитные клетки, располагающиеся вблизи тел нейронов, но встречается они весьма ограниченно, особенно при сравнении с мезэнцефалическим ядром тройничного нерва. Значительная плотность олигодендроцитов обнаруживается в области преобладания нейропиля и прилежащем к ядру белом веществе.

Иногда можно идентифицировать единичные микроглиоциты, в основном по особенностям

структуры (неправильной формы, промежуточных размеров) ядер. Закономерностей распределения микроглии в пространстве нервного центра не выявлено.

В мезэнцефалическом ядре тройничного нерва можно выделить следующие группы протоплазматических астроцитов (табл. 8):

- взаимосодействующие с прилежащими сосудами и крупноклеточным нейроном. Вся структура отростков астроцита, как бы находится в зависимости от построения нейронов. Он охватывает своими отростками одну или несколько прилежащих сосудистых петель и, формируя дуги, покрывает поверхность нервной клетки. Это глиоциты с относительно небольшим количеством коротких, тонких умеренно ветвящихся отростков. Есть клетки и с более длинными умеренно или сильно ветвящимися отростками;

- астроциты, контактирующие с 1–2 сосудами и 2–3 прилежащими крупноклеточными нейронами. Данные астроциты, более или менее равномерно распределяя свои отростки в пространстве, охватывают соседние нервные клетки основной популяции. Среди них можно встретить коротко- и длинноотростчатые клетки с обильной системой ветвлений;

- протоплазматические астроциты, контактирующие с телами крупноклеточных нейронов и распространяющие свои отростки на пространства, соответствующие границам голубоватого места и центрального серого вещества. Среди них преобладают клетки с длинными, сильно ветвящимися отростками.

Нередко можно видеть своеобразные переходные формы между протоплазматическими и волокнистыми астроцитами, имеющие тонкие, практически не ветвящиеся, короткие отростки (до 15–25), которые продолжают в пределах близлежащей капиллярной петли, тела крупноклеточного нейрона и его окружения. Средняя длина отростков всех протоплазматических аст-

Таблица 7

**Морфометрические показатели астроцитов
в двигательном ядре тройничного нерва (M + m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Max La (мкм)	97,58 + 2,28	89,12 + 3,25	76,12 + 3,91**	54,05 + 1,78***
Min La (мкм)	68,42 + 1,86	62,56 + 2,10	52,25 + 2,52**	42,11 + 1,27***
Ng (ед.)	6,55 + 0,19	5,86 + 0,21	5,21 + 0,23**	4,37 + 0,14***
Nn/a	1,41 + 0,09	1,48 + 0,09	1,89 + 0,14*	1,73 + 0,11
Ns/a	2,57 + 0,14	3,06 + 0,15	2,72 + 0,13	2,68 + 0,18

Сравнение показателей проводится с человеком.

роцитов в целом невелика. Среди астроцитов, находящихся между серым веществом покрышки и мезэнцефалическим ядром преобладает клон с длинными, умеренно и сильноветвящимися отростками. Нередко длинная ось, сформированная отростками, простирается от нейронов мезэнцефалического ядра тройничного нерва до границ голубоватого места или центрального серого вещества среднего мозга. Тенденция к уменьшению распространенности отростков протоплазматических астроцитов в изученном ряду видов от человека к крысе сохраняется, как и в двигательном ядре, но при этом относительно стабильны показатели числа сосудов, взаимодействующих с отростками одного астроцита, что указывает на единство нейроглио-сосудистой ансамблевой организации. Близким является число сателлитных клеток. В то же время показатели меньшей автономности трофического обеспечения отдельных нейронов в мезэнцефалическом ядре тройничного нерва от человека к крысе совпадают с уменьшением автономности их глиального окружения. У кроликов и крыс преобладают протоплазматические астроциты с обильными ветвлениями, распространяющимися на соседние нейроны. Формируется своеобразный конгломерат с центрально расположенным нейроном, окружающими его протоплазматическими астроцитами и "спутниковыми" нейронами. По периферии лежит сеть кровеносных капилляров.

Интерес вызывают олигодендроциты прилежащего к мезэнцефалическому ядру белого вещества, область ветвлений которых ограничена соседними сосудистыми петлями. Некоторые отростки этих клеток могут распространяться и до анатомических структур мезэнцефалического ядра тройничного нерва. Отростки этих клеток слабо увязаны с кровеносными сосудами. Близкая морфология отростков характерна для волокнистых астроцитов, но значительная часть их заканчивается в периваскуляр-

лярных областях. Среди олигодендроцитов много сателлитных клеток, тела которых непосредственно прилежат к перикарионам крупных нейронов. В сравнении со всеми рассмотренными ядрами, этот тип клеток наиболее часто выявляется в мезэнцефалическом ядре тройничного нерва, особенно у более крупных видов (человек, собака). Их отростки распластаны на поверхности тел нейронов и формируют структуры гомологичные глиальным капсулам периферических узлов. Сателлитные олигодендроциты у крыс, в отличие от человека и собаки, встречаются редко.

В главном чувствительном ядре тройничного нерва ветвления протоплазматических астроцитов могут охватывать от 1-го до 6-ти тел нервных клеток. Протоплазматические астроциты отличаются значительным разнообразием разветвленности отростков, их толщины и направленности. Так можно выделить клетки с равномерно распределенными, сильно ветвящимися отростками средней длины, контактирующими с 2–3 соседними сосудами и несколькими нейронами. Они различаются по толщине отростков, преобладанию дистальных или проксимальных терминальных ветвлений. Данный тип астроцитов является преобладающим. Имеются также короткоотростчатые клетки, контактирующие преимущественно с 1-м или 2-мя кровеносными капиллярами и нейронами. Отростки могут располагаться по преимуществу в 1–2 плоскостях, в свою очередь, различаясь по длине и конфигурации. Эти клетки концентрируются по ходу одного из сосудов, часто на границе серого и белого вещества.

От человека к крысе (рис. 13) происходит достоверное уменьшение протяженности и сложности ветвлений отростков у протоплазматических астроцитов, со снижением их качественного разнообразия (табл. 9). Растет число тел нервных клеток, включенных в систему метаболической заинтересованности одного астроци-

Таблица 8

**Морфометрические показатели астроцитов
в мезэнцефалическом ядре тройничного нерва (M + m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Max La (мкм)	68,89 + 2,83	67,73 + 2,40	52,57 + 1,65***	49,38 + 1,48***
Min La (мкм)	45,56 + 1,56	47,47 + 1,38	37,43 + 1,51**	37,83 + 1,23***
Ng (ед.)	3,95 + 0,15	4,86 + 0,21***	4,29 + 0,16	3,91 + 0,15
Nn/a	1,22 + 0,12	1,36 + 0,12	1,79 + 0,09***	1,71 + 0,08***
Ns/a	2,04 + 0,14	2,25 + 0,17	2,16 + 0,13	2,42 + 0,15

Сравнение показателей проводится с человеком.

та ($P < 0,01$), что может указывать на меньшую автономность групп нейронов у крысы и кролика, в сравнении с человеком и собакой.

Волокнистые астроциты в главном чувствительном ядре лежат в областях преобладания нервных волокон и на границе ядра. Их отростки ограничены пределами сосудистых микробассейнов и контактируют с несколькими прилежащими капиллярными петлями. Олигодендроциты обычно преобладают в областях скопления нервных волокон, проникающим в ядро из корешков тройничного нерва.

Межвидовой анализ в главном чувствительном ядре тройничного нерва показал, что в ряду от человека, собаки, кролика к крысе уменьшается протяженность отростков протоплазматических астроцитов содержание сателлитных нейроглиоцитов на нейрон, в то время как число нейронов, охватываемых отростками одного астроцита, увеличивается. Это может быть обусловлено более компактным расположением перикарионов нервных клеток, тогда как уменьшение размеров отростков астроцитов, менее выражено. У человека и у собаки наблюдается значительное морфологическое разнообразие протоплазматических астроцитов.

Среди протоплазматических астроцитов голубоватого места можно выделить следующие популяции (рис. 14):

1. С равномерно распределенными, сильно ветвящимися толстыми короткими отростками. Клетки характерны для всех рассмотренных видов млекопитающих.

2. С равномерно и широко распространенными, сильно ветвящимися тонкими отростками. Их существенно больше у человека и собаки.

3. Клетки, напоминающие первые 2 типа, но с одним или несколькими слабо ветвящимися отростками, имеющими значительную протяженность. Встречаются, в основном, у человека, редко у собаки.

4. С тонкими или толстыми, сильно ветвящимися отростками, максимальная длина которых приходится на какую-то из плоскостей. Обнаруживаются у всех исследованных видов.

Каждая из приведенных популяций отличается значительным полиморфизмом отростков, что обеспечивает разнообразие возможных нейроглиальных взаимодействий. Они формируют своеобразные конгломераты, в которых отростки соседних астроцитов переплетаются, формируя зоны трофического взаимодействия. Астроциты своими отростками окружают от 1 до 4–6 тел нейронов (табл.10).

В краниальном отделе сильно и равномерно ветвящиеся протоплазматические астроциты распространяют свои отростки на значительные расстояния, контактируя с 1–3 соседними сосудами, в то время как в каудальном отделе, степень ветвлений и длина отростков в пространстве несколько меньшая, особенно в центральных областях (зонах более плотного расположения нейронов). Наиболее широко представлены в каудальной области протоплазматические астроциты с относительно короткими, сильно ветвящимися отростками. Отростки могут расходиться равномерно во всех направлениях, или ведущими могут быть 2–3, что придает последним сложную конфигурацию границ распространения. При импрегнации по методу Гольджи-Бюенета можно наблюдать мозаичное расположение скопления протоплазматических астроцитов и тел нейронов, особенно на периферии ядра и в областях более редкого распределения тел нервных клеток.

Интересной особенностью некоторых протоплазматических астроцитов человека является способность формировать отдельные, слабо ветвящиеся отростки значительной протяженности, заканчивающиеся либо в периваскулярном пространстве, либо, реже, в непосредственной близости от тел нервных клеток. Астро-

Таблица 9

**Морфометрические показатели астроцитов
в главном чувствительном ядре тройничного нерва (M + m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Max La (мкм)	95,71 + 2,70	95,10 + 3,62	75,91 + 3,72***	54,75 + 1,20***
Min La (мкм)	83,11 + 3,29	81,47 + 4,49	60,54 + 1,95**	42,31 + 0,75***
Ng (ед.)	3,04 + 0,11	3,19 + 0,19	3,25 + 0,14	3,01 + 0,17
Nn/a	2,47 + 0,14	2,33 + 0,16	3,63 + 0,12***	3,61 + 0,1***4
Ns/a	2,64 + 0,13	2,57 + 0,11	2,26 + 0,09	2,67 + 0,09

Сравнение показателей проводится с человеком.

Морфометрические показатели астроцитов в голубоватом месте (M + m)

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Max La (мкм)	88,45 + 3,10	74,27 + 2,08*	72,0 + 2,91*	51,43 + 1,89***
Min La (мкм)	64,14 + 3,90	57,35 + 2,87	56,90 + 2,26	41,03 + 1,50***
Ng (ед.)	3,09 + 0,13	3,39 + 0,13	3,53 + 0,17	3,95 + 0,15*
Nn/a	2,39 + 0,15	1,84 + 0,12*	3,25 + 0,18***	4,14 + 0,16***
Ns/a	2,84 + 0,15	2,31 + 0,15*	2,20 + 0,12*	3,40 + 0,16

Сравнение показателей проводится с человеком.

циты распространяются в пределах соседних сосудистых петель. Это могут быть как капилляры, так и пре- и посткапиллярные структуры. Если соседние капиллярные петли располагаются на значительных расстояниях, то соответствующим образом меняется и длина отростков данного типа макроглиоцитов.

В центральном сером веществе среднего мозга среди нейроглии преобладают протоплазматические астроциты с сильно и равномерно разветвленными отростками, окружающими тела соседних нервных клеток (от 1 до 5–6) и участвующими в формировании периваскулярных муфт вокруг 1–5 сосудов, (чаще два – три капилляра). Имеются и периваскулярные протоплазматические астроциты, которые концентрируют отростки по ходу сосудов системы микроциркуляции. Выделяются следующие варианты протоплазматических астроцитов рис. 15): а) распределяющих отростки лонгитудинально по ходу одного сосуда; б) контактирующих преимущественно с одним сосудом, но направляющие отдельные отростки к соседним капиллярным петлям. Протоплазматические астроциты человека и в меньшей степени у собаки, отличаются значительным распространением отростков, что, возможно, позволяет сохранять общий характер микроархитектоники ядра с учетом редкого расположения нервных клеток. Среди данного типа клеток обнаруживается несколько структурных вариантов. Они различаются по отношению к сосудам и нейронам. Так можно отметить периваскулярные астроциты, идущие преимущественно вокруг одной капиллярной петли (либо по ходу артерии и вены). Часть из этих клеток участвует в формировании отдельных отростков к соседним сосудистым структурам. Имеются клетки, равномерно распределяющие отростки, непосредственно прилежащие к стенкам 2-х и более соседних капиллярных петель. По особенностям строения отростков выделяются клетки с обилием ветвле-

ний, начиная с проксимальных отделов, либо с преобладанием хорошо развитого дерева в дистальных сегментах. Последние астроциты характеризуются богатством очень коротких терминальных отростков.

Наряду с общими для всех видов признаками глиоархитектоники, наблюдаются значимые межвидовые различия. Они заключаются в большом разнообразии степени ветвлений, длине отростков и многообразии их толщины и формы у человека и собаки, особенно при сравнении с крысами, что повторяет подобные явления в выше описанных нервных центрах (табл.11).

В центральном сером веществе среднего мозга астроциты концентрируются в пространстве между нейронами или располагаются диффузно. Во всяком случае, у части из них отростки переплетаются, формируя взаимно контролируемые области. Некоторые из астроцитов человека и собаки, но не крысы, формируют переходную группу к волокнистым, имея тонкие, длинные, но сильно ветвящиеся отростки. Последний вид клеток чаще типизируется в зонах с редким распределением нейронов и периакведуктальной области. Можно встретить единичные клетки, идентифицируемые как волокнистые астроциты, характеризующиеся обильными, длинными, слабо ветвящимися отростками. Ход их ветвлений ограничен соседними сосудистыми петлями. В среднем каждый из протоплазматических астроцитов половозрелой крысы охватывает 3,18 тел нервных клеток, а каждая нервная клетка в среднем окружена 3,42 глиоцитами.

Таким образом, полученные результаты указывают на морфологическое разнообразие популяций нейроглиоцитов, особенно астроцитов, при их сравнении в межвидовом аспекте, анализе различных ядер у животного одного вида и внутри участков ядра. Это подтверждается данными о количественной разнородности нейрог-

Таблица 11

**Морфометрические показатели астроцитов
в центральном сером веществе среднего мозга (М + m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Max La (мкм)	79,33 + 1,92	79,13 + 2,03	64,45 + 2,38*	58,47 + 2,00***
Min La (мкм)	61,37 + 1,59	63,36 + 1,60	56,57 + 1,67	46,31 + 1,97***
Ng (ед.)	2,43 + 0,16	3,21 + 0,16**	3,78 + 0,11***	3,42 + 0,17***
Nn/a	2,73 + 0,20	3,03 + 0,15	3,12 + 0,17	3,18 + 0,16
Ns/a	1,84 + 0,09	2,26 + 0,13	2,16 + 0,10	2,34 + 0,12***

Сравнение показателей проводится с человеком.

лии в разных отделах ЦНС. В стволе головного мозга человека обнаруживается достоверное увеличение числа волокнистых астроцитов и олигодендроцитов по отношению к протоплазматическим астроцитам и микроглие, если его сравнивать со спинным мозгом (Н.Л. Микеладзе, 1968). Имеются видовые особенности структуры протоплазматических астроцитов в изученном ряду животных крыс, кролика, собаки и человека. Значительная часть этих различий может быть обусловлена условиями трофики и построения нейронных ансамблей ядер. При анализе строения ядер крысы наблюдается более плотное расположение тел нейронов, их средний диаметр по всем клеткам ниже. Гуще располагаются и сосудистые сети. Это сопровождается тем, что при сохранении общей морфологии протоплазматических астроцитов, характерной особенностью в строении ЦНС половозрелых крыс является преобладание клеток с короткими, сильно ветвящимися отростками. При сравнении изучаемых параметров у кролика и собаки наблюдается увеличение разнообразия по степени ветвления и длине отростков протоплазматических астроцитов. Наиболее явно полиморфизм проявляется у человека. Наряду с увеличением морфологической неоднородности изменяется соотношение между содержанием тел нейронов к макроглии в ряду от крысы к человеку. Данная закономерность была отмечена и другими авторами (С.М. Блинков, И.И. Глезер, 1961; А.И. Ройтбак, 1993).

Усложнение органных внутритканевых и структурных межтканевых взаимоотношений можно объяснить как в эволюционном, так и в приспособительном аспекте. Важным является предположение о компенсаторных изменениях нейроглии, адекватных изменениям трофического обеспечения нейронов и их отростков, при сохранении основных принципов внутриядерных внесинаптических взаимодействий и основных функций упомянутых ядер. Таким обра-

зом, нейроглиальные взаимодействия не являются безоговорочным показателем степени эволюционного развития данного вида, а носят приспособительный характер в зависимости от размеров нейронов и степени развития нейропилия. Именно эти показатели увеличиваются параллельно формированию глиально-нейронного соотношения. Это согласуется с мнением других исследователей (А.И. Ройтбак, 1993).

Итак, в исследованном ряду от крысы к человеку происходит несколько разнонаправленных процессов:

1. Увеличиваются размеры перикарионов нейронов.
2. Уменьшается плотность их расположения на единицу объема.
3. Уменьшается плотность расположения капиллярных сетей.

Наиболее ярко межвидовые различия наблюдаются в ядрах, где наблюдаются значительные изменения размеров нейронов и плотности их расположения (центральное серое вещество среднего мозга, главное чувствительное ядро тройничного нерва). В данных ядрах значительный процент у человека, наряду с преобладающими мелкоклеточными, начинают составлять среднеклеточные, и даже крупноклеточные нейроны, что, по-видимому, сказывается на характере трофического обмена. В то же время, данные исследований указывают, что, несмотря на значительные изменения, претерпеваемые в исследуемых структурах, обнаруживается единство цитоархитектоники и миелоархитектоники. Наблюдаемые структурные особенности расположения, характера формирования комплексов нейрон-астроцит-капилляр в отдельных ядрах также аналогичны у всех видов, что позволяет предполагать возможность единства механизмов формирования комплексов в онтогенезе.

Анатомическое расположение астроцитов и их отростков уникально. Они могут одновременно контактировать с синапсами и кровеносными

сосудами. Астроциты изолируют синаптические контакты и периваскулярное пространство микрососудов. Это создает для астроцитов возможность для выполнения активной роли в ионном, водном и нейротрансмиссивном обеспечении в ЦНС (B. Ranson, 1992; S.G. Sims, 1992). Kuffler и Nichols, (1966) впервые выявили взаимосодействия между нейронами и глиальными клетками, которые необходимо вовлекают диффундирующие субстанции межклеточных зон головного мозга. Такой обмен не является чисто трофическим. Не лишено смысла предположение, что глиальные клетки могут играть ключевую роль в процессах нейрональных возбуждения и взаимосодействий, модуляции синаптической передачи и обработки информации, связанной с обучением и памятью (B. Ranson, 1992; K.T. Ng, M.E. Gibbs et al., 1992; A. Schousboe, N. Westergaard et al., 1995; C.M. Muller, 1995). Между нейронами и нейроглией осуществляется обмен информационными молекулами двустороннего характера. К ним относят нейротрансмиссивы, лиганды и ростовые факторы (F. Hefti, 1986, 1994; D.F. Condorelli, F. Ingrao et al., 1989; A. Arender, J. de Pellis, 1992; G. Labourdette, M. Sensenbrenner, 1995; B. Marchetti, 1996). Значение придается нейротропным факторам, факторам роста фибробластов, фактору роста эпидермиса, инсулиноподобным ростовым факторам (F. Hefti, 1994; G. Labourdette, M. Sensenbrenner, 1995).

Многочисленные факторы роста могут стимулировать рост и дифференцировку нейронов и часто называются нейротрофическими. Они участвуют в обеспечении структурной интеграции и синтетической пластичности нервной ткани (F. Hefti, 1994). Отмечается повышенный интерес к нейроглиальным взаимосодействиям на молекулярном уровне и показана возможность активного взаимовлияния микроглии, макроглии и контактирующих с ними нейронов в различных физиологических и патофизиологических состояниях (Ф. Блум, А. Лейзерсон, 1998; B. Ranson, 1992; E.N. Benveniste, 1995; K.E. Bovenkamp, P.A. Lapchac, et al., 1997; J.M. Conner, S. Varon, M.S. Hoener 1998). Выявлена важная роль предшественников макроглии в контроле процессов миграции нейробластов и роста аксонов в ЦНС (R. Hardy, R. Reynolds, 1993; R.B. Norgen, R. Brackenbury, 1993; S.V. Saveliev, B.A. Korochin et al. 1997).

В использованных методах исследования обнаружена высокая степень разнообразия морфологических типов протоплазматических астроцитов, что позволяет думать о том, что они могут рассматриваться как качественно разнообразные морфологические популяции клеток, либо как клетки со значительной подвижностью отростков в зависимости от состояния прилежа-

щих нейронов и элементов нейропиля. Среди протоплазматических астроцитов в изученных нервных центрах можно выделить следующие морфологические группы клеток (рис. 16, 17):

1. Астроциты с равномерным распределением отростков в пространстве. Среди них имеются:

а) с толстыми, короткими или длинными, сильно ветвящимися отростками,

б) с тонкими, сильно ветвящимися, относительно короткими отростками,

в) с тонкими, сильно ветвящимися, относительно длинными отростками,

г) с короткими или длинными, сильно ветвящимися отростками, среди которых имеется 1 и более отростка, уходящих на значительные расстояния.

2. Клетки с преимущественным объемом ветвлений в одной из плоскостей. Среди них выделяются:

а) с короткими тонкими или толстыми отростками. Часто они тонкие и характеризуются умеренной разветвленностью,

б) с длинными, сильно ветвящимися, толстыми, реже тонкими отростками.

Как видно из приведенного описания, какая-то часть из этих клеток занимает промежуточное положение к волокнистым астроцитам, что позволяет рассматривать морфологическое деление этих клеток как несколько относительное.

По отношению к капиллярным петлям, астроциты можно подразделить на периваскулярные и "спутниковые", охватывающие своими отростками тела нейронов. Данный тип деления представляется весьма условным. Значительная часть астроцитов распространяет свои ветвления как на сосуды, формируя периваскулярные "муфты", так и на тела и отростки нервных клеток. Важным представляется выделение протоплазматических и волокнистых астроцитов по отношению к капиллярам и другим прилежащим сосудистым петлям на группы:

1. Клетки, тяготеющие преимущественно к одному из сосудов и направляющие свои ветви по его ходу на протяжении. Такие астроциты могут контактировать либо с одним крупным нейроном и его мелкими нервными клетками "спутниками" (крупноклеточные ядра); либо с несколькими нейронами, прилежащими к данной капиллярной петле (мелкоклеточные ядра). Данный тип клеток наиболее характерен для двигательного и мезэнцефалического ядра тройничного нерва.

2. Астроциты равномерно распределяющие отростки на два и более сосуда, охватывая также тела и отростки прилежащих нервных клеток. Данные глиоциты отличаются относительно равномерным распределением отростков в пространстве.

3. Промежуточный тип, имеющий большее сродство к одному из сосудов, но направляющий отдельные отростки к соседним капиллярным петлям.

4. Астроциты без прямого контакта с капиллярными петлями. Это сравнительно редкий тип клеток и может быть связан с неполным выявлением сосудистого русла в рассматриваемом ядре (возможные погрешности методики или ее применения).

Такое микроанатомическое положение отростков клеток играет определенную функциональную роль с учетом особенностей диффузии веществ с высоким молекулярным весом. При нарушении структуры гематоэнцефалического барьера у крыс и у кролика, видно, что данные вещества проникают в паренхиму мозга и инфильтрируют его, проникая на значительные расстояния. Морфологическая картина окрашивания трассерами указывает на преобладание транспорта через систему астроцитарных отростков, что позволяет предполагать их активную роль в переносе веществ в паренхиме мозговой ткани. Таким образом, астроциты могут активно регулировать региональные потоки в центральной нервной системе наряду с отростками нейронов и сосудами. Направленность отростков олигодендроцитов и их распространенность также косвенно может указывать на то, что транспортные трофические процессы могут играть важную роль в жизнедеятельности этих клеток. Наличие той или иной морфологически идентифицируемой популяции находится в непосредственной взаимосвязи с нейронными ансамблями рассматриваемых ядер, а также их ангиоархитектоникой.

II.3. Взаимосвязь между ангиоархитектоникой и структурно-функциональной организацией ядерных центров. Ансамблевая организация ядерных центров

Кровеносной системе головного мозга в последние десятилетия уделяется значительное внимание. С классической точки зрения сосудам придавалась, в основном, трофическая роль. Подобным же образом рассматриваются они и в онтогенезе (И.В. Ганнушкина с соавт., 1977; D.B. Cheek, 1975). Изучение ангиоархитектоники моста и среднего мозга имеет давнюю историю. Еще Стопфорд дал анатомическое описание их артерий (Stopford, 1916). Известно, что анатомически в мост входят две системы артерий. У человека более крупные артерии, диаметром 150–200 мкм, отходят от а. basillaris на расстоянии 1,5 – 2 мм, а мелкие (диаметром

100 мкм) – на расстоянии 0,5–1 мм. И тех и других по 32–45 с каждой стороны. Все артерии направляются к 4-му желудочку и по архитектоническим особенностям напоминают усеченный конус. Приносящие сосуды рассыпаются в толще мозга на 3–7 ветвей и, дойдя до дна 4-го желудочка, делятся на восходящие и нисходящие ветви, достигая эпендимного слоя. Есть длинностовольные и короткостовольные ветви. По структуре внутриорганный сосудистый русло ядер моста характеризуется обилием анастомозов, имеет сетевидную структуру (С.М. Огнева, 1950). Артериальные анастомозы на основе электронно-микроскопических исследований можно подразделить на группы по локализации (на месте прекапиллярных сфинктеров, вдоль одной и той же артерии, между мелкими артериями мозговой оболочки) (B.G. Anderson, W.D., Anderson, 1978).

По мнению Н.Г. Верещагина с соавт., (1999) в головном мозге можно выделить три уровня структурно-функциональной организации системы артериального притока. Это экстракраниальные (магистральные артерии), экстрацеребральные и интрацеребральные (артерии основания мозга и мозгового ствола, крупные перфорирующие и мелкие интрацеребральные), а также тканевые или метаболические сосуды (система микроциркуляции). Их реакции при патологических воздействиях различны в зависимости от вида патологии.

Количественное изучение внутриорганный сосудистого русла определяется по плотности капилляров на единицу площади или объема. Имеются подробные исследования трофического обеспечения некоторых структур ствола взрослого человека (И.И. Шворин, 1988). Достаточно подробно рассмотрена макроанатомия кровоснабжения среднего и заднего мозга с учетом видовых различий. Показано, что эти различия тесно взаимосвязаны с анатомо-функциональными особенностями головного мозга (Л.Я. Доцев, 1982). На примере собаки показано обилие межвенозных анастомозов и наличие коллатеральных путей оттока (И.И. Коган, 1995). Вегетативные ядра среднего мозга отличаются от соматических исключительно богатой мелкопетливой сетью капилляров и наличием собственных артерий, располагающихся по длине ядер в гуще нейронов, что аналогично вегетативным ядрам спинного мозга. Принцип организации кровоснабжения моста сходен у ряда изученных авторами млекопитающих (человек, обезьяна, собака, кролик, морская свинка) (П.Л. Микеладзе, 1968).

Большинство капилляров головного мозга относится к 1Ab типу по H.Bennet (1959). Морфологически эндотелий таких капилляров не

имеет фенестр, окружен перицитами, заключен в хорошо выраженную и непрерывную базальную мембрану. В эндотелиоцитах мало мембранных органелл, за исключением митохондрий и небольшого числа везикул. Между клетками большое число десмосомоподобных соединений. В перицитах много актиноподобных микрофиламентов. Имеется плотный перикапиллярный футляр, образованный астроцитами, в ножках, в которых выявляются пиноцитозные везикулы. В зонах со слабо выраженными барьерными функциями хорошо развита система крупных пор (П.А. Мотавкин с соавт., 1983; В.В. Куприянов с соавт., 1986).

Наблюдаются значительные изменения сосудистого русла при экспериментальном венозном застое у кроликов и собак, проявляющиеся в изменении значимых общих количественных показателей микроциркуляции (С.В. Чемезов, 1999). На ультраструктурном уровне отмечено, что сосуды реагируют на длительную гипоксию пролиферацией и элонгацией. Изменяется диаметр капилляров. Структурной перестройке подвергаются перициты (P.A. Stewart, 1997). Исследование морфологических реакций эндотелия в сосудах головного мозга выявило его высокую чувствительность к различным лекарственным и другим внешним воздействиям, что проявляется в усложнении контура ядер, увеличении представительства синтетического аппарата клеток и системы крупных пор, повышении проницаемости (И.А. Межибровская, 1981; М.М. Серденко, 1984). Микроциркуляторное русло головного мозга, как это было показано у белых крыс, обладает высокой степенью реактивности к изменению осмотического давления. В частности, при локальном повышении осмотического давления увеличивается диаметр сосудов, объемная скорость кровотока, повышается гидростатическое давление (в первую очередь в венах). Обратная картина наблюдается при снижении осмотического давления в тканях мозга (М.Н. Авакова с соавт., 1999).

Кровоток мозга должен поддерживаться на должном уровне даже в условиях нарушенного общего кровообращения и соответствовать метаболическим потребностям головного мозга. Основными регуляторами степени кровотока являются приносящие кровеносные сосуды (особенно, артериолы) (Г.И. Мчедlishвали, 1986). Высокая пластичность мозгового кровотока приводит к тому, что функциональные изменения в нервной ткани наблюдаются при снижении поступления крови в мозг на 50–60 процентов. Компенсация происходит за счет регионарного перераспределения кровообращения в головном мозге. Морфо-функциональные реакции на одинаковое воздействие в различных отделах мозга

могут существенно отличаться. Хроническая гипоксия у крыс приводит к значимому усилению ангиогенеза в коре больших полушарий и в гиппокампе, но не в продолговатом мозге и мозжечке, поскольку в основе ответа сосудов у последних лежит их релаксация (S. Patt, 1997). Значительно изменяется регионарный мозговой кровоток при различных психопатологических состояниях, сочетающихся с разным уровнем активности мозга. Так при изучении мозгового кровотока человека методом быстрой серийной церебральной ангиографии и интракаротидным введением радиоизотопа ^{133}Xe , выявлено 10–8-кратное снижение показателей при необратимой коме и 2-кратное при обратимой коме и лакунарной демении (А.П. Ромоданов и др., 1992).

Несмотря на большое значение локальных сосудистых реакций в адекватном обеспечении ядер, групп и отдельных нейронов, описание микробассейнов в большинстве отделов центральной нервной системы неполно. Оно касается, в основном, коры головного мозга (В.В. Туригин, 1988; В.И. Козлов с соавт., 1994) и некоторых двигательных ядер (С.Б. Геращенко, 1987). Обнаруживаются значительные различия в описании архитектоники подобных ансамблей между центрами ядерного и экранного типа в центральной нервной системе, что затрудняет сравнительный анализ при рассмотрении этих структур. В то же время, по мнению В.И. Козлова и др. (В.И. Козлов с соавт., 1994), модульная организация нейронного аппарата определенным образом связана с общностью источников питания нейронных ансамблей. Он выделяет 4 основных компартмента внутренней среды: клеточный (паренхиматозный), кровеносный, интерстициальный и лимфатический. Иногда рассматривается и субэндотелиальный. Три из них характерны для нервной системы. Каждый из компартментов обладает различной проницаемостью и отделен системой барьеров. Различные отделы сосудов также обладают неоднородной способностью к диффузии веществ через свою стенку.

Однако последние годы значительно расширились представления о роли как тканевых составляющих сосудистого русла, так и нейроглиального окружения в жизнедеятельности нейронов. Она далеко не ограничивается барьерно-трофическими и опорными функциями.

В настоящее время сосудам нельзя приписывать лишь роль поставщика питательных веществ и кислорода в центральную нервную систему. С током крови переносится значительное число биологически активных веществ, доставка которых играет большую роль в развитии и функционировании нервной ткани. Так, тирозин, переносимый с кровотоком, стимулирует диф-

ференцировку нейробластов (в частности, через детерминацию фактора роста нервов) (Y. Hashimoto et al., 1994). Эндогенные глюкокортикоиды активно участвуют в процессах созревания холинергических нейронных комплексов ЦНС в раннем постнатальном развитии (L.K. Tachashi, C.S. Goh, 1998), а также увеличения массы головного мозга (Б.Я. Рыжевский, 1999). Одним из механизмов действия глюкокортикоидов является ингибирующее влияние на синтез фактора роста сосудистого эндотелия, стимулирующего ангиогенез (G.R. Criscuolo, 1996). Важное детерминирующее значение придается половым гормонам (И.Б. Акмаев, Л.Б. Калимулина, 1995). С током крови в развивающуюся и зрелую ЦНС поступает фактор роста глии (соматомедин В), синтезирующийся в аденогипофизе, слюнных железах и гепатоцитах; а также семейства факторов роста нервов, выделяемых клетками многих периферических органов (М.П. Чернышева, 1995).

Имеются данные, что доминирующие биологические мотивации складываются как интегративное химическое взаимодействие нейронов различных систем мозга. При этом изменяется чувствительность нейронов к нейромедиаторам и нейромодуляторам (К.И. Судаков, 1996). Данное влияние может быть наиболее эффективным в условиях измененного гематоэнцефалического барьера и в ранние сроки онтогенеза, когда барьерные свойства эндотелия невысоки. Повышенная проницаемость барьера к протеинам наблюдается также в условиях ангиогенеза и регенерации, особенно при патологическом процессе в зонах неоваскуляризации (S. Nag, 1996). Свободно могут проникать через структуры гематоэнцефалического барьера некоторые возбуждающие аминокислоты и их производные (М.С. Josek, W.H. Griffith, 1998). Обнаружена возможность повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и в условиях психической нагрузки, что значительно изменяет особенности реакций мозга на атропин (В.Б. Семенютин и др., 1999). При травме восстановление барьера происходит только через 30 дней (И.Н. Сабурова, 1993).

Значительный интерес вызывает высокомолекулярный протеин экстрацеллюлярного матрикса – тенацин, выделяемый в развивающемся мозге. Он важен для процессов клеточной адгезии, миграции и пролиферации. В нормальном мозге взрослого уровень тенацина низок. Его выделение повышается в эмбриогенезе и в астроцитах человека. Он вызывает гиперпластические процессы в сосудах, что связано с воздействием на имеющиеся к нему на эндотелии тирозин-киназные рецепторы Tie-1 и Tie-2 (D. Zagzag, 1995, 1995).

Комплексное изучение составных элементов нервной ткани выявило, что морфологические реакции нейронов на повреждающие воздействия отнюдь не всегда бывают максимальными. При экспериментальной аудиогенной эпилепсии наблюдали наиболее грубые изменения астроцитов (особенно протоплазматических) в сравнении с другими клетками. Они носили реактивно-продуктивный, а иногда и дегенеративный характер. Резко изменяется архитектура нейроглии. Значительные преобразования отмечались и в сосудистом русле. (Н.А. Веретенников с соавт., 1996). Вышеперечисленное позволяет предполагать, что это одна из наиболее мобильных структур нейро – глиально – сосудистых комплексов. Доказана высокая степень реактивности нейроглии на различные патофизиологические раздражения, что проявляется в изменении структуры и перераспределении клеток в паренхиме нервной ткани. Гипоксия и нарушение функции сердечно-сосудистой системы приводят к повышению ферментативной активности в олигодендроцитах и гипертрофии астроцитов, формированию дренажных комплексов вокруг очага повреждения. Увеличивается число периваскулярных глиоцитов, при уменьшении числа перинейральных (Ю.Н. Квитницкий – Рыжов, Р.В. Матвиенко, 1988). Морфологические проявления активизации астроцитов при аксотомии у крыс совпадают со сроками гибели нейронов. Наблюдается корреляция между гибелью нейронов и активностью астроцитов (S. Agarwala, R.E. Kalil, 1998).

Нейроглиальные взаимодействия носят двусторонний характер. Нейроны оказывают активное влияние на глиальные клетки. Ведущие медиаторы центральной нервной системы (глутамат, норадреналин, ВИП) способны вызывать выраженные физиологические реакции астроцитов. Доказано, что ВИП – нейроны могут взаимодействовать с астроцитами, на которых имеются рецепторные комплексы к вазоинтерстициальному пептиду. ВИП и норадреналиновые аппликации в чистых культурах астроцитов вызывают быстрый гликогенолиз и контролируют ресинтез гликогена через активацию цАМФ и факторов транскрипции (J.L. Martin, 1989; E. Pralong, P.J. Magistretti, 1994). Рецепторы к соматостатину sst-1 и sst-2 выявлены с помощью радиоиммунных методов и гибридизации *in situ* в гипоталамических культурах мышей. В нейронах преобладали рецепторы типа sst-1, а у астроцитов – sst-2 (C. Lanneau, 1997). При исследовании проонкогена Bcl-2, как ингибитора апоптоза в различных клетках головного мозга, показана экспрессия этого вещества в нейронах, но не в нейроглии. Проонкоген Bcl-2 может обеспечивать контроль над степенью развития глиаль-

ных элементов в центральной нервной системе (S. Vyas et al., 1997). Фактор роста фибробластов-9 является секреторным и оказывает стимулирующий эффект на рост глиальных клеток. В нормальном головном мозге человека и крысы он выявляется в нейронах большого числа отделов, в том числе – в черной субстанции, моторных ядрах ствола, мезэнцефалическом и моторных ядрах тройничного нерва (T. Todo et al., 1998). Семейство факторов роста фибробластов усиливают ангиогенез в развивающихся и малигнизировавшихся тканях мозга. Все факторы роста фибробластов имеют сильную аффинность к гепариноподобным полисахаридам. Модуляция факторами роста протеогликана гепаран-сульфата может рассматриваться как один из ведущих факторов в регуляции роста и дифференцировки (A. Seddon, 1995; D. Hecht, 1995).

Доказательством роли макроглии и сосудов в формировании нейронных ансамблей может служить поведение эмбриональных трансплантатов в зрелом мозге крыс. Выявлена высокая способность к миграции трансплантированных астроцитов (до 230–1000 мкм) на 50 сутки, возможность вселения в ткани реципиента олигодендроцитов при миелинизации аксонов донорских нейронов и клеток реципиента. Нейроны могут мигрировать (максимально до 200 мкм), но это относится только к клеткам среднего и малого, но не большого диаметра. Миграция клеток осуществляется вдоль сосудов (М.А. Александрова с соавт., 1993). Обширные перспективы для изучения нервной ткани дает вживление в мозг донорских тканей не только близкородственных видов животных, но даже различных типов (беспозвоночных – млекопитающим). Для таких пересадок характерно формирование контактных взаимодействий между нейронами трансплантата и "хозяина" (Е.Б. Смирнов, И.П. Быстров, 1997; С.В. Савельев, Л.А. Корочкин с соавт., 1997). Можно предположить, что мигрировавшие из плотных нейротрансплантатов астроциты могут оказывать влияние на процессы, происходящие в мозге реципиента, так как незрелые астроциты способны стимулировать аксонный рост и изменяют региональные процессы (G. Smith et al., 1990).

В последнее десятилетие значительно углубились представления о функциональной организации сосудов. Обнаружено, что сократительные элементы сосудов по их чувствительности к вазоактивным веществам и активности калий-натриевого насоса полиморфны не только в различных органах и между параллельными паренхиматозными артериями и венами, но и по ходу одного сосуда. Это указывает на весьма сложную функциональную организацию контроля трофического обеспечения в сосудистом

русле и на функциональную гетерогенность сосудов (В.А. Говырин, Т.Г. Леонтьева, 1994; О.Ю. Гурина, В.В. Куприянов, 1997; А.В. Яльцев, С.В. Шорманов, 1997). Неоднородность подтверждается и морфологическими данными, согласно которым по ходу сосуда эндотелиоциты различается по взаиморасположению, проницаемости, структуре органелл и количеству ядер (А.Н. Гансбургский, 1995). Наблюдаются значимые различия в реакциях средней оболочки по ходу мозговых артерий (А.В. Яльцев, 1997), а также при сравнении приносящих сосудов, вен и капилляров. Капилляры также отличаются разнообразием реактивности эндотелиальной выстилки (Н.В. Маркарян, И.В. Маликсетян, 1998). Артериальный конец капилляра отличается от венозного конца по условиям гемодинамики, ширине просвета, гидростатическому давлению, скорости и сопротивлению кровотоку (В.И. Козлов с соавт., 1994).

Расширились представления о роли сосудистых структур в гормонопродуцирующей функции (в частности, по классу эндотелинов), а также качественной неоднородности эндотелия, его роли в процессах физиологических реакций и регенерации в нервной системе (В.В. Куприянов, 1993; В.В. Банин, 1995; И.В. Фесенко, 1995; Y. Hashimoto, S. Furikava et al., 1994; J.W. Shim, J.G. Chi, et al., 1996; J. Kripinski, J. Kaluza, et al., 1996). В артериолах эндотелиальные клетки секретируют эндотелиальный релаксирующий фактор, который повышает приток крови в орган путем расслабления гладких мышц (R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki, 1980). Данный фактор идентифицируется как оксид азота (S. Moncada et al., 1991). Он выделяется эндотелиальными клетками через базальную поверхность, оказывая непосредственное диффузное влияние на прилежащие структуры (в том числе и сократительные элементы) (T.F. Luscher, 1993). NO обеспечивает ауторегуляцию мозгового кровообращения, сопрягает трофику и скорость метаболизма, нейротрансмиссию, участвует в формировании памяти и контроле над поведенческой активностью (М.В. Онуфриев, М.Ю. Степаничев, 1999). Эндотелий, таким образом, может оказывать как вазоконстрикторное (эндотелин-1, -3 простагландин PGH₂), так и вазодилиатирующее (NO) влияния (T.F. Luscher, 1993).

Сывороточный альбумин играет активную роль в депонировании ионов кальция и участвует, таким образом, в регуляции сосудистого тонуса и проницаемости (E. Fuentes, A. Nadal et al., 1997). Секреция оксида азота, в свою очередь, контролируется степенью содержания внутриклеточного кальция в эндотелии через образование энзима синтеза оксида азота (M. Necker, A. Mulsch et al., 1994), а проницаемость – через

контакты эндотелиоцитов (С.С. Michel, 1988). Эндотелиальные клеточные узлы проницаемости – это зоны с высоким внутриклеточным содержанием ионов кальция. Возможно, он действует на внутриклеточные сократительные элементы, вызывая их сокращение с расширением межклеточных контактов (F.E. Gury, 1992). Сывороточный альбумин понижает содержание внутриклеточного кальция не только в эндотелиоцитах, но и астроцитах, оказывая прямое физиологическое влияние на последние. Подобным действием обладает и содержащаяся в крови лизофосфатидная кислота (E. Fuentes, A. Nadal et al., 1997; A. Nadal, E. Fuentes et al., 1996). Важную роль в поддержании гомеостаза нервной ткани играют и межклеточные пространства (С.И. Рябов, 1993).

Показана особая роль эндотелия в развитии иммунных реакций, что может проявляться при определенных условиях в антигенпрезентирующей способности и экспрессии ими I и II класса главных комплексов гистиосовместимости, что активно влияет на иммунологические процессы в области нервных трансплантатов (Е.Г. Гилерович, 1990).

Модели *in vitro* показали, что дегенерация базальной мембраны является одним из важных элементов экстрацеллюлярного матрикса, контролирующего ангиогенез. Субстрат из образованного ею геля содержит коллаген, фибрин, ламинин. Он стимулирует эндотелиальные клетки к формированию капилляроподобных сосудистых туб (Н.К. Kleinman, 1993). Матричный гель, образованный после разрушения мембран *in vivo*, активизируется при связи с фактором роста фибробластов и гепарином (A. Passaniti, 1992). Характерный для ангиогенеза феномен стромальной клеточной инвазии, чему предшествует разрушение базальной мембраны в точке эндотелиального роста, является специфичным не только после рождения, но служит основой для некоторых процессов эмбриогенеза. Очень важна стромальная инвазия в развитии производных нервной трубки позвоночных. Одним из механизмов ангиогенеза является разрушение главных структурных компонентов базальной мембраны (коллагенов IV и V типов) с миграцией эндотелиальных клеток (Т. Kalebic, 1982). Клеточная миграция связана с повышением экспрессии активатора плазминогена урокиназного типа на клеточной поверхности. Активаторы плазминогена продуцируются эндотелием, конвертируют плазминоген в плазмин и через него опосредуют разрушение ламинина и фибронектина. Плазмин может также стимулировать активацию секретируемых коллаген-специфических протеаз, включая протеазу к коллагену V типа, что первично для разрушения базальных

мембран (M.S. Pepper, 1987). Основным фактором роста фибробластов контролирует продукцию эндотелиальными клетками активатора плазминогена-1 (O. Saksela, 1987; A. Gualandris, 1995). Ламинин играет роль индуктора ангиогенеза в течение эмбрионального развития. Некоторые патологические формы ангиогенеза обусловлены нарушением генетической регуляции эмбриональной экспрессии ламинина (Н.К. Kleinman, 1993). *In vitro* показано, что эндотелиальные клетки (в том числе и мигрирующие) способны экспрессировать связанные с клеточными мембранами протеины, специфичные для коллагена базальных мембран (Т. Kalebic, 1982).

Изучено влияние кортикостероидов на ангиогенез. Они предотвращают протеолиз и ингибируют образование новых кровеносных капилляров у куриных эмбрионов, роговице кролика и отдельных опухолях мышей. Так лечение гепарином стимулирует опухолевый ангиогенез, когда как гидрокортизон его подавляет (R. Crum, 1984, 1985; D.E. Ingber, 1985).

Факторы роста фибробластов – 1 и 2 оказывают влияние не через низкоаффинный к ним гепаран-сульфат, а через гепариназу или за счет разрушающих матрикс протеаз, таких как активатор плазминогена. Либо они оказывают прямое митогенное влияние, как хемотаксический фактор (K.J. Kim et al., 1993; D. Coltrini, 1995; D. Ribatti, 1995). Наряду с уже упомянутой способностью вырабатывать эти факторы астроцитами, выявлена возможность его экспрессии, а также рецепторов к нему и микроглией (M. Presta, 1995).

Фактор роста сосудистого эндотелия и фактор роста тромбоцитов могут прямо индуцировать пролиферацию эндотелия. (D.T. Connolly, 1989; K.H. Plate, 1992; D. Shweiki et al., 1992; K.J. Kim et al., 1993; C. Kremer, K.H. Plate et al., 1997). Их выделение зависимо от гипоксии и воспаления (D. Shweiki et al, 1992; W.M. Kavanaugh, 1988; M. Marx, 1994). Рецепторы к производному фактору роста тромбоцитов активно синтезируются эндотелием в ситуациях избыточной стимуляции ангиогенеза, что вызывает активную пролиферацию эндотелиальных клеток (J.G. Beitz, 1991).

Нейрогенная регуляция сосудистого тонуса носит сложный характер и обеспечивается не только прямым синаптическим контролем. На примере базальной артерии кролика выявлено, что нейронный вазоконстрикторный эффект обусловлен как адренергическими структурами (D.F. Cechetto, V. Hachinski, 1997), так и выделяющимся симпатической нервной системой нейропептидом Y (I. Laher et al., 1994). Один из ведущих медиаторов ЦНС – глутамат, оказывает стимулирующее влияние на выделение оксида азота, что обуславливает релаксацию сосудов и

значительные реакции нейронов, вплоть до их гибели (И.Г. Акмаев, Л.Б. Калимуллина, 1995).

В последние годы значительное внимание уделяется роли ангиотензинов в головном мозге. Ангиотензин-II модулирует выделение эндотелина-1, контролируя через него состояние сосудистого тонуса. Выявлено конвертирование ангиотензина-II в ангиотензин-III в ЦНС. Ангиотензин-III вызывает образование ангиотензина-IV. Ангиотензин-III действует на ангиотензин-I и -II рецепторные субтипы, а ангиотензин-IV – активировать ангиотензин-IV рецепторный субтип. Действие осуществляется через поддержание водного баланса, контроль кровяного давления и влияние на сосудистый рост. Ангиотензин-IV зоны описаны в неокортексе, гипоталамусе, мозжечке и базальных ганглиях. Патологическое влияние ангиотензинов проявляется в нарушениях памяти, электрофизиологической активации нейронов, продолжительности потенциации, что может указывать на модулирующее влияние этих гормонов (G.W. Wrigth, 1997). Хроническая стимуляция головного мозга ангиотензином-II приводит к повышенному захвату нореpineфрина, что связано со стимуляцией транскрипции его транспортера и гена тирозингидроксилазы. Таким образом, ангиотензин – II также является модулятором активности нейронов (D. Lu, M.K. Raizada, Y. Yang, 1998).

Показано множественное действие фактора активации тромбоцитов в ЦНС. При этом выявлено, что он продуцируется эндотелиальными клетками, а у плодов человека и микроглиоцитами, оказывая паракринный и аутокринный эффекты (F. Bussolino et al., 1995a, 1995b; A. Jaganowska, 1995). К его влияниям относится контроль над миграцией эндотелия *in vitro*, и пролиферация *in vivo*. Действие фактора активации тромбоцитов осуществляется через гепарин-зависимые механизмы (G. Camussi, 1995). Другие авторы полагают, что фактор активации тромбоцитов в физиологических концентрациях стимулирует миграцию эндотелия, но не пролиферацию (G. Camussi, 1995).

Таким образом, приведенные данные указывают на разнообразные влияния эндотелиоцитов, макроглии и микроглии на состояние нейронов, механизмы синаптической передачи возбуждения, модуляции ответа в постсинаптических структурах. Единичные исследования микроархитектоники нейро-глио-сосудистых комплексов ограничиваются отдельными нервными центрами и не охватывают всего их разнообразия. До настоящего времени не выработано объективных критериев для их сравнительного анализа. В то же время рассматриваемые нервные центры не имеют подробного описания особенностей структуры капиллярных петель, что

существенно затрудняет изучение соотношения между нейроархитектоникой, глиоархитектоникой и ангиоархитектоникой.

При анализе строения внеорганных сосудистого русла артерии на поверхности моста и среднего мозга не имеют сетевидного строения и не связаны между собой анастомозами. Они почти под прямым углом погружаются в паренхиму мозга. В то же время вены формируют сети и обильные анастомозы. По сути артериальная и венозная системы ствола у млекопитающих это два изолированных коллектора, что соответствует мнению Б.Н. Кловского (1961). Артерии и вены в заднем и среднем отделах мозга пространственно разграничены и практически никогда не идут совместно. В зонах ядер они образуют обильные микрососудистые сети. Во всех рассмотренных ядрах их общим принципом построения является непрерывность, что создает первоначальное впечатление единства трофического обеспечения всех рассматриваемых отделов. Все это делает невозможным выделение элементарных артериально-венозных единиц, обнаруживаемых у многих беспозвоночных и позвоночных животных (Б.Н. Кловский, 1961).

Артерии двигательного ядра тройничного нерва можно подразделить на магистральные, покидающие нервный центр и формирующие в его пределах несколько терминальных веточек; и мелкие, образующие терминальные ветвления. Первые являются преобладающими. В отличие от вен, артерии ветвятся под более острым углом, и образуют более редкие ветви. На каждом уровне артерии формируют 3–5 региональных микробассейнов имеющих автономную систему притока. Они впадают в 1–2 вены. Вены сливаются почти под прямым углом, чаще имеют больший диаметр.

Капиллярные петли двигательного ядра тройничного нерва окружают группы из единственного крупноклеточного и гигантоклеточного и до нескольких мелких прилежащих нейронов, или охватывают конгломерат их тел 2–4 больших нервных клеток (рис. 18). Исследование плоскостных срезов показало, что наиболее часто сосуды обнаруживаются в областях концентрации нервных клеток и более редко в участках с преобладанием нервных волокон. Капиллярные сети нейропиля крупнопетлистые с морфологическими особенностями, наблюдаемыми в белом веществе мозга. Микрососуды идут параллельно нервным волокнам. Артериолы и венулы распадаются или сливаются почти под прямым углом, в отличие от областей скопления тел нейронов, где приносящие сосуды имеют более острый угол ветвлений. Ход микрососудов нейропиля близок к прямому. Таким образом, в нейро-

пиле формируются петли полигональной формы, равномерно распределенные в пространстве. Обильно ветвящиеся волокнистые астроциты участвуют в формировании периваскулярных муфт по ходу одного или близлежащих сосудов. Прослеживается тесная взаимосвязь прилежащих трофических структур (рис. 19). Микроциркуляторное русло значительно модифицируется в зонах скопления нервных клеток, отличаясь более плотным расположением сосудов, их извилистым и волнообразным ходом, стереоархитектоническим разнообразием. Мелкопетлистые капиллярные петли в непосредственной близости от крупных нейронов нередко формируют обильную сеть вокруг них (сосудистые "корзинки"). При этом в состав сети сосудов входят посткапиллярные и прекапиллярные структуры. Вероятно, это облегчает и выравнивает обмен. Нередко видны плазматические капилляры. Вокруг одного крупного нейрона преобладают капилляры, формирующиеся от 1–2-х приносящих и выносящих сосудов, но можно наблюдать и более сложные взаимосодействия (например, 3 артериолы и 1 венула). На один крупный нейрон приходится несколько капилляров (в среднем 3–5 в зависимости от размеров тела клетки), что совпадает с данными Е.Г. Балашовой (1956,а). Нередко виден параллелизм между направлением начальных сегментов дендритов и капиллярами. Интересной особенностью астроцитов является формирование ими периваскулярных терминальных образований в пределах 1–3-х капиллярных петель, но с контактами в пределах одного сосудистого бассейна (артериолы или венулы). Скопления тесно взаимно переплетающихся отростков астроцитарной глии формируют целые конгломераты, обеспечивающие интимные взаимосодействия с периферическими по отношению к ним сосудистыми петлями. Данная особенность может облегчить дренажные функции данного типа глии. Распространенность отростков ограничена единственным сосудистым бассейном, что косвенно позволяет предполагать тесное взаимосодействие микрососудов и астроцитов в процессе их формирования в постнатальном онтогенезе.

Относительно редкие сосудистые сети с прямолинейной или аркадичной формой капиллярных петель локализуются в зонах упорядочено расположенных миелиновых волокон (рис.20). Эти области характеризуются обилием олигодендроцитов и волокнистых астроцитов. Их ветвления ограничены пределами соседних капиллярных петель и их микробассейнов. Основная масса волокнистых астроцитов и олигодендроцитов имеет перивазальные терминалы вокруг 2–3-х микрососудов (прекапилляров, капилляров и посткапилляров).

Показатели кровоснабжения гигантоклеточных и крупноклеточных нейронов человека значительно уступают таковым у животных более мелких размеров и близки к уровню обеспечения нейронов собаки (табл. 12,13). В то же время, считать уровень трофического обеспечения нервных клеток человека и собаки худшим по отношению к таковому у кролика и крысы не представляется возможным из-за близкого значения такого параметра, как относительная площадь наиболее эффективного обмена внутренней поверхности микрососуда с телом нервной клетки. Имеющаяся особенность связана как с увеличением средних диаметров капилляров, так и диаметром нервной клетки. Наблюдается значительные количественные различия по относительным параметрам микроциркуляции среднеклеточных нейронов между кроликом, крысой и человеком (табл. 14). Данная особенность может быть обусловлена расположением нейронов данной популяции у изучаемых грызунов. Среди них значительно чаще встречаются группы из 2–3 крупноклеточных и средnekлеточных нейронов, окруженных едиными сосудистыми микробассейнами. Это указывает на меньшую автономность сосудистых микробассейнов в различных популяциях нервных клеток. Уровень васкуляризации мелких нейронов выше у крыс и у кроликов, но относительная площадь эффективного обмена с телом нейрона близка во всех рассмотренных группах. Разница в числе лежащих в пределах трофической заинтересованности тел сосудов крупных и мелких нервных клеток нивелируются их размерами, что приводит к близким относительным показателям микроциркуляторного русла, исключая удельную площадь обменной поверхности микрососуда, которая обеспечивает наиболее эффективный обмен с телом нейрона (табл. 15). Последний показатель изменяется в связи с различиями в величине угла эффективной диффузии между гигантскими, крупными и мелкими нейронами. Различия достоверны при сравнении крупных и гигантских нейронов с клетками, имеющими средний ($P < 0,05$) и малый диаметр перикарионов ($P < 0,001$).

Общие показатели трофического обеспечения у рассмотренного ряда млекопитающих характеризуются значимым увеличением удельной длины сосудов и диаметра перикапиллярной ультрафильтрации, на фоне уменьшения максимального и минимального диаметров сосудистого микробассейна в ряду человек, собака, кролик, крыса (табл. 16). Однако данные показатели нивелируются за счет уменьшения диаметра микрососудов в той же последовательности. Это выравнивает показатели объемной плотности сосудов и относительной площади

Таблица 12

**Показатели микроциркуляции вокруг гигантоклеточных нейронов
двигательного ядра тройничного нерва (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	96256,1 + 17798,7	89675,2 + 7853,0**	63412,5 + 5174,0**	82457,8 + 8235,1**
Ns (ед.)	4,11 + 0,16	4,75 + 0,19	4,47 + 0,17	5,29 + 0,21**
Lvn (мм/мм ³)	1096,1 + 41,4	1234,6 + 41,9	1441,8 + 47,6*	1608,8 + 52,5**
Ssn (мм ² /мм ³)	18,07 + 0,64	20,39 + 0,65	21,49 + 1,23 *	22,25 + 0,69**
Sasn (мм ² /мм ³)	4,98 + 0,19	5,38 + 0,19 1	5,54 + 0,19	5,87 + 0,18 *

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 13

**Показатели микроциркуляции вокруг крупноклеточных нейронов
двигательного ядра тройничного нерва (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	21277,9 + 1416,0	29292,7 + 1888,7***	28089,7 + 1997,6	24565,3 + 1322,4
Ns (ед.)	3,09 + 0,15	3,18 + 0,15	3,79 + 0,13*	4,02 + 0,12***
Lvn (мм/мм ³)	1110,2 + 69,1	1289,5 + 65,9	1524,85 + 52,7*	1550,4 + 60,1***
Ssn (мм ² /мм ³)	17,43 + 1,14	21,29 + 1,09	22,90 + 0,78*	20,84 + 0,81
Sasn (мм ² /мм ³)	4,01 + 0,21	5,02 + 0,25 *	5,38 + 0,18*	4,79 + 0,19
Dpfn (мкм)	259,3 + 6,19	217,4 + 13,6	187,21 + 6,30*	206,86 + 8,04*

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 14

**Показатели микроциркуляции вокруг средnekлеточных нейронов
двигательного ядра тройничного нерва (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	7385,2 + 432,5	7297,9 + 405,1	5453,5 + 329,6*	6837,5 + 445,5
Ns (ед.)	2,20 + 0,12	2,18 + 0,15	2,45 + 0,11	2,83 + 0,11
Lvn (мм/мм ³)	1019,4 + 69,7	1317,6 + 90,6	1622,2 + 67,0*	1752,1 + 67,7***
Ssn (мм ² /мм ³)	16,75 + 1,14	21,76 + 1,49	23,16 + 0,98*	23,54 + 0,91*
Sasn (мм ² /мм ³)	3,12 + 0,21	4,05 + 0,28	4,17 + 0,18 *	4,29 + 0,17***
Dpfn (мкм)	254,8 + 13,8	245,4 + 22,6	148,4 + 11,1**	197,0 + 9,6*

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 15

**Показатели микроциркуляции вокруг мелкоклеточных
нейронов двигательного ядра тройничного нерва (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	1699,6 + 101,5	1702,3 + 112,4	977,6 + 84,7***	1212,3 + 112,3*
Ns (ед.)	1,05 + 0,08	1,35 + 0,10	1,44 + 0,09*	1,59 + 0,10*
Lvn (мм/мм ³)	877,2 + 67,6	1125,4 + 83,4	1314,5 + 91,3**	1414,1 + 56,6***
Ssn (мм ² /мм ³)	14,46 + 1,12	17,10 + 1,27	19,36 + 1,34*	19,00 + 1,16***
Sasn (мм ² /мм ³)	2,08 + 0,16	2,46 + 0,18	2,32 + 0,16	2,47 + 0,15
Dpfn (мкм)	340,6 + 12,6	301,6 + 5,1*	251,0 + 19,4***	256,1 + 12,8***

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 16

Показатели микроциркуляции двигательного ядра тройничного нерва (M+m)

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vvn (%)	12,44 + 1,07	14,99 + 1,16	18,34 + 1,14**	22,14 + 1,09***
Nnkp	1,23 + 0,09	1,18 + 0,06	1,27 + 0,06	1,37 + 0,07
Lv (мм/мм ³)	441,8 + 46,5	510,9 + 23,8	609,4 + 22,5*	595,2 + 14,8
Dk (мкм)	5,25 + 0,19	5,26 + 0,16	4,47 + 0,14*	4,28 + 0,12
Ss (мм ² /мм ³)	7,29 + 0,72	11,00 + 0,38	8,97 + 0,33	7,99 + 0,19
Lm (мкм)	97,29 + 3,88	76,12 + 2,73*	69,39 + 2,78**	64,55 + 1,68
Dm (мкм)	64,05 + 1,92	51,98 + 1,94***	57,04 + 1,85*	46,49 + 1,12***
Dpf (мкм)	444,2 + 18,6	382,8 + 12,0	288,2 + 21,6	534,8 + 14,8***
Dpfp (мкм)	55,08 + 2,30	57,42 + 1,80	93,37 + 3,97***	118,3 + 3,26***
Vvk(%)	5,32 + 0,36	6,45 + 0,36	6,54 + 0,62	5,10 + 0,30

Сравнение показателей проводится с человеком.

обменной поверхности микрососудов в ядре. Более тесное расположение нейронов у кролика и крысы делает близкими и показатели удельного диаметра перикапиллярной ультрафильтрации, приходящихся на тела нервных клеток в ядре. В то же время, учитывая физические и биологические законы распределения веществ в условиях их метаболизма, у более мелких нейронов крысы, предполагаются облегченные процессы обмена по таким важным веществам как кислород, углекислота, глюкоза. Высокая концентрация сосудов у кроликов и крысы не является прямым доказательством лучшего кровоснабжения данного ядра, а вероятно лишь компенсирует особенности нейроархитектоники и высокий метаболизм в нейронах. Микроциркуляторное русло у человека и собаки более явно подразделяется на: а) обеспечивающее нейронные тела или б) нервные волокна. Это сопровождается качественным усложнением структуры нейро-глио-сосудистых ансамблей и значительными количественными различиями таких показателей, как уровень микроциркуляции близи тел нейронов и ядра в целом. Сравнительный анализ капиллярных сетей вокруг популяций нейронов в ядре у одного вида животного позволил выявить общую закономерность, проявляющуюся в регрессии числа сосудов в пределах перинейрального пространства перикарионов, компенсированное уменьшением площади этого пространства и снижением размеров нейронов. Это приводит к выравниванию основных показателей трофического обеспечения, кроме относительной площади наиболее эффективного обмена поверхности капилляров с телом нейрона. Данный показатель снижается пропорционально уменьшению размеров нервных клеток у всех рассмотренных видов животных.

Ангиоархитектонические ансамбли в мезэнцефалическом ядре тройничного нерва построе-

ны в их тесной взаимозависимости от цитоархитектоники ядра. Проникающие из прилежащего латерально белого вещества артериолы распадаются на капиллярные сети непосредственно у крупноклеточных нейронов, либо их скоплений (рис. 21). Артериальный приток осуществляется автономно. Имеется несколько артериол, формирующих отдельные микробассейны вокруг 1 или группы крупноклеточных нейронов на одном поперечном срезе. Нередко микрососуды радиально сходятся к местам скоплений нейронов, артериолы и прекапилляры исходят от одной терминальной артерии, имеющей лонгитудинальную направленность по отношению к ядру при стереоархитектонических реконструкциях поперечных срезов (рис. 22). В кранио-каудальном направлении имеются участки с автономным кровоснабжением. Система микроциркуляции вокруг тел нервных клеток отличается значительным обилием, образует мелкие петли округлой формы, параллельные поверхности перикарионов. Наиболее выражены скопления сосудов вокруг крупноклеточных нейронов у собаки (табл. 17, 18). Область распространения отростков астроцитов ограничена ближайшими капиллярами, телами нейронов и их отростков (рис. 23). Капилляры формируют петли, тесно прилежащие к перикарионам. Мелкоклеточные и средnekлеточные ассоциативные нейроны оказываются в непосредственной близости от основной популяции или на некотором удалении. Зоны нейропиля характеризуются редкой крупнопетливой сетью. Удельная длина сосудов в ядрах как целых анатомических образований достоверно возрастает от человека к крысе, но эта тенденция сопровождается значительным увеличением объемной плотности тел нейронов, изменением диаметра микрососудов, что приводит к неоднозначным изменениям показателей микроциркуляции.

В мезэнцефалическом ядре тройничного нерва число сосудов вокруг нейрона, удельные

Таблица 17

**Показатели микроциркуляции вокруг гигантоклеточных
нейронов мезэнцефалического ядра тройничного нерва (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды	
	Человек	Собака
Vn (мкм ³)	78823,3 + 8030,1	74644,7 + 6183,0
Ns (ед.)	3,78 + 0,17	3,26 + 0,19
Lvn (мм/мм ³)	1220,0 + 58,3	1774,6 + 107,4***
Ssn (мм ² /мм ³)	16,31 + 0,82	30,42 + 1,69***
Sasn (мм ² /мм ³)	4,23 + 0,21	6,43 + 0,47***
Dpfn (мкм)	269,0 + 13,8	154,6 + 4,51***

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 18

**Показатели микроциркуляции вокруг крупноклеточных
нейронов мезэнцефалического ядра тройничного нерва (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	38439,9 + 2306,6	34968,8 + 1896,1	28823,8 + 2202,8*	32583,1 + 1739,7
Ns (ед.)	3,19 + 0,19	3,27 + 0,11	3,28 + 0,13	4,22 + 0,11*
Lvn (мм/мм ³)	1210,1 + 80,5	1670,6 + 73,3***	1299,8 + 35,5	1698,2 + 46,2***
Ssn (мм ² /мм ³)	16,14 + 1,10	34,44 + 1,22***	17,87 + 0,51	21,33 + 0,58**
Sasn (мм ² /мм ³)	4,02 + 0,26	6,67 + 0,29***	4,19 + 0,12	5,02 + 0,13*
Dpfn (мкм)	286,6 + 19,8	134,3 + 2,8***	227,8 + 8,1*	201,7 + 6,36**

Сравнение показателей проводится с человеком.

площадь обменной поверхности, диаметр перикапиллярной фильтрации в перинеурональном пространстве вокруг тела нейрона существенно выше у собаки и крысы ($P < 0,01$). Подобные закономерности кровоснабжения при сравнении межвидовых особенностей показаны и другими авторами (Б.Н. Клосовский, Е.Н. Костомарская, 1961). Данные Б.Н. Клосовского, Е.Н. Костомарской (1961) приведены из расчета профильного поля клеток к длине микрососудов в пределах 25 мкм от границ крупноклеточных нейронов. Их данные легко перевести в относительные, используя применяемые нами формулы. Из них следует, что уровень кровоснабжения тел крупных нейронов у человека составляет около 1000–1100 мм/мм³, собаки – 1800–2000 мм/мм³, кролика – 1100–1200 мм/мм³, крысы – 1700–2100 мм/мм³. Эти данные вполне сопоставимы с полученными нами, с учетом различий в использованных нами методиках. У крысы высокие показатели менее значимы, если рассматривать удельную площадь поверхности микрососуда, которая наиболее эффективно обменивается с телом нейрона. В то же время, по всем видам животных ясно появляется тенденция к уменьшению данного показателя от гигантоклеточных и крупноклеточных к мелкоклеточным нейронам (вероятность ошибки различий средних арифметическими между группами от $P < 0,05$, до $P < 0,001$).

Таким образом, выявленная нами в двигательном ядре тройничного нерва тенденция к индивидуальному обеспечению перикарионов отдельных нейронов, в мезэнцефалическом ядре этого нерва проявляется более ярко (особенно у человека и собаки). Васкуляризация тел нейронов у собаки отличается высокой степенью интенсивности, что может быть связано с видовыми особенностями большей функциональной нагрузки (табл. 19, 20, 21). Перикарионы нервных клеток мезэнцефалического ядра тройничного нерва характеризуются значительным числом "сателлитных" глиоцитов (как олигодендроцитов, так и астроцитов). Наиболее ярко это заметно при изучении глиоархитектоники у человека и собаки. У кроликов и крыс нередко видны компактные скопления нейронов, тогда как у человека и собаки они располагаются одиночно или небольшими группами по 2–3 клетки. Сосудистые сплетения у всех видов наиболее густо оплетают нейропил, прилежащий к телам нервных клеток. Они приобретают сложную конфигурацию, а капиллярные сети имеют мелкопетлистый характер.

Сосудистая сеть в главном чувствительном ядре тройничного нерва сформирована за счет магистрально проходящих артерий, дающих терминальные ветви в структуру ядра. Через ядро на каждом срезе проходит несколько таких артерий. Вены формируются по рассыпному ти-

пу и сливаются в более крупные сосудистые коллекторы за пределами его анатомических границ (рис. 24). Капиллярные сети неравномерные и формируют мелкопетлистые сплетения в зонах концентрации тел нейронов. Каждая капиллярная петля охватывает группы из 2–6 тел нейронов. Широкие, полигональные петли встречаются у границ ядра, особенно в зонах скопления миелиновых нервных волокон. Наблюдается сгущение микрососудов вблизи тел нервных клеток (рис 25, 26). Это приводит к чередованию участков с высокой и низкой плотностью сосудов. Сосудистые микробассейны во-

круг нейронов состоят из терминальных ветвлений одной артериолы и венулы, но иногда в этом могут участвовать и соседние прекапиллярные образования.

Имея несколько большее число сосудов вокруг перикарионов, тем не менее, крупные нейроны у человека уступают нейронам меньших размеров по остальным показателям трофического обеспечения (табл. 22, 23, 24), но показатель удельной площади поверхности эффективного обмена микрососуда с телом нейрона близок. Среди исследованного ряда видов наиболее высокие показатели выявлены у собаки и у

Таблица 19

Показатели микроциркуляции вокруг среднечелюстных нейронов мезэнцефалического ядра тройничного нерва (M+m)

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	9304,2 + 691,6	6468,0 + 632,8	6339,8 + 588,5	6451,8 + 543,8
Ns (ед.)	2,06 + 0,18	1,97 + 0,45	2,51 + 0,11	2,82 + 0,12***
Lvn (мм/мм ³)	1157,8 + 89,6	1238,6 + 92,3	1471,6 + 55,6*	1807,1 + 82,1***
Ssn (мм ² /мм ³)	15,92 + 1,23	20,61 + 1,53	20,24 + 0,77*	23,64 + 1,06***
Sasn (мм ² /мм ³)	3,11 + 0,19	3,71 + 0,23	3,64 + 0,14	4,09 + 0,18*
Dpfn (мкм)	303,0 + 24,6	232,3 + 19,1	202,8 + 10,3*	211,6 + 15,7*

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 20

Показатели микроциркуляции вокруг мелкоячеистых нейронов мезэнцефалического ядра тройничного нерва (M+m)

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	1740,4 + 125,2	1392,5 + 116,1	1143,8 + 80,1*	754,1 + 99,4***
Ns (ед.)	1,33 + 0,14	1,32 + 0,11	1,41 + 0,11	1,63 + 0,14
Lvn (мм/мм ³)	1102,8 + 117,7	1187,8 + 96,2	1252,6 + 92,7	1581,3 + 166,0***
Ssn (мм ² /мм ³)	15,17 + 1,08	13,93 + 1,60	17,23 + 1,22	19,81 + 1,72
Sasn (мм ² /мм ³)	2,24 + 0,23	1,95 + 0,23	2,23 + 0,17	2,18 + 0,19
Dpfn (мкм)	325,2 + 34,5	262,1 + 23,4	306,1 + 23,7	250,1 + 17,8

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 21

Показатели микроциркуляции мезэнцефалического ядра тройничного нерва (M+m)

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vvn (%)	9,42 + 0,54	10,21 + 0,58	14,48 + 0,52***	18,84 + 0,88***
Nnkp	1,26 + 0,09	1,36 + 0,07	1,76 + 0,08*	1,70 + 0,09*
Lv (мм/мм ³)	307,4 + 10,9	473,7 + 15,4***	649,8 + 21,4***	551,3 + 14,0***
Dk (мкм)	5,32 + 0,13	5,31 + 0,17	5,10 + 0,19	4,00 + 0,11***
Ss (мм ² /мм ³)	5,97 + 0,18	7,89 + 0,26***	10,40 + 0,34***	6,97 + 0,27
Lm (мкм)	89,75 + 2,80	67,73 + 1,50***	64,47 + 1,89***	54,40 + 1,20***
Dm (мкм)	61,27 + 2,39	51,67 + 1,34***	43,98 + 1,32***	42,30 + 1,07***
Dpf (мкм)	731,6 + 30,8	534,1 + 17,6***	408,7 + 16,3***	628,9 + 22,1
Dpfpn (мкм)	38,92 + 2,91	54,49 + 1,77	59,24 + 2,32	118,12 + 4,14***
Vvk(%)	4,07 + 0,39	5,43 + 0,34	4,73 + 0,27	3,49 + 0,24

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 22

**Показатели микроциркуляции вокруг крупноклеточных
нейронов главного чувствительного ядра тройничного нерва (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды		
	Человек	Собака	Кролик
Vn (мкм ³)	21907,4 + 1882,3	11674,7 + 1337,3***	11448,0 + 1660,6***
Ns (ед.)	3,07 + 0,13	2,62 + 0,19	2,61 + 0,24
Lvn (мм/мм ³)	1197,7 + 52,3	1325,4 + 99,0	1299,1 + 122,3
Ssn (мм ² /мм ³)	17,36 + 0,87	23,72 + 1,73*	19,67 + 0,85
Sasn (мм ² /мм ³)	3,77 + 0,14	4,98 + 0,46*	4,33 + 0,19
Dpfn (мкм)	386,0 + 28,7	195,1 + 20,3*	242,2 + 28,3*

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 23

**Показатели микроциркуляции вокруг средnekлеточных
нейронов главного чувствительного ядра тройничного нерва (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	5424,0 + 352,5	11842,4 + 1227,4*	5489,2 + 429,6	3932,9 + 350,1*
Ns (ед.)	1,91 + 0,11	2,27 + 0,09	1,96 + 0,12	2,47 + 0,13*
Lvn (мм/мм ³)	1159,7 + 76,4	1315,7 + 79,9	1277,4 + 71,3	1712,5 + 95,1***
Ssn (мм ² /мм ³)	16,91 + 1,27	23,55 + 1,41*	19,34 + 1,16	21,29 + 1,19
Sasn (мм ² /мм ³)	3,14 + 0,23	4,47 + 0,27***	3,50 + 0,21	3,74 + 0,21
Dpfn (мкм)	376,5 + 10,6	204,8 + 13,6***	249,8 + 14,1***	243,7 + 8,94***

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 24

**Показатели микроциркуляции вокруг мелкоклеточных
нейронов главного чувствительного ядра тройничного нерва (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	1422,6 + 125,0	1412,9 + 115,2	890,2 + 82,3*	727,6 + 59,8***
Ns (ед.)	1,26 + 0,11	1,43 + 0,08	1,25 + 0,07	1,74 + 0,11*
Lvn (мм/мм ³)	1073,6 + 89,7	1223,9 + 70,3	1161,7 + 69,5	1607,1 + 102,4***
Ssn (мм ² /мм ³)	15,66 + 1,48	21,910 + 1,26***	17,66 + 1,06	19,99 + 1,27
Sasn (мм ² /мм ³)	2,12 + 0,13	3,44 + 0,18***	2,13 + 0,12	2,22 + 0,15
Dpfn (мкм)	385,7 + 10,8	216,0 + 13,0***	291,7 + 16,6*	275,7 + 20,2***

Сравнение показателей проводится с человеком.

крысы. Если у крысы значительное усиление местного кровообращения обеспечивается увеличением удельной длины, а, следовательно, и числа сосудов, то у собаки наблюдается и значительная величина просвета сосуда. При этом площадь обменной поверхности сосудов на единицу объема у собаки возрастает в сравнении с человеком в значительно большей степени ($P < 0,05$), чем у крысы ($P > 0,05$).

У собаки в сравнении с человеком (рис. 27, 28) показатели микроциркуляции в главном чувствительном ядре тройничного нерва существенно выше (по всем из перечисленных критериев вероятность ошибочности средней арифметической составляет менее 0,05). У крысы (в меньшей степени – у кролика) в срав-

нении с человеком, более высока удельная длина сосудов и ниже диаметр перикапиллярной фильтрации (табл.25). Это не затрагивает важных показателей, удельной общей и наиболее эффективно обменивающейся площади поверхности капилляров с телом нейрона. Удельная длина сосудов, диаметр и площадь перикапиллярной ультрафильтрации в главном чувствительном ядре тройничного нерва крысы и кролика выше в сравнении с человеком, но диаметр капилляров меньше, а тела нервных клеток распределены плотнее. Это обеспечивает близкие показатели объемной плотности микрососудов и удельной площади перикапиллярной ультрафильтрации тел нейронов в ядре у всех рассмотренных видов млекопитающих.

Таблица 25

Показатели трофического обеспечения главного чувствительного ядра тройничного нерва (M+m)

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vvn (%)	8,94 + 0,48	9,17 + 0,47	10,67 + 0,53*	10,51 + 0,39*
Nnkp	3,36 + 0,26	3,78 + 0,19	4,58 + 0,21*	5,12 + 0,36***
Lv (мм/мм ³)	396,7 + 11,7	384,6 + 8,5	491,1 + 17,9***	685,7 + 19,5***
Dk (мкм)	5,26 + 0,18	5,67 + 0,17	4,85 + 0,16	3,96 + 0,13***
Ss (мм ² /мм ³)	6,51 + 0,18	6,88 + 0,15	7,47 + 0,26*	8,53 + 0,20***
Lm (мкм)	88,21 + 5,21	73,61 + 5,39*	78,68 + 2,95	77,70 + 2,12
Dm (мкм)	58,36 + 2,40	66,39 + 2,95	56,16 + 2,05	46,83 + 1,75***
Dpf (мкм)	676,7 + 22,1	596,2 + 14,1*	528,3 + 24,8*	503,9 + 15,8***
Dpfpn (мкм)	60,22 + 1,96	54,86 + 1,31	56,54 + 2,66	52,90 + 1,66*
Vvk(%)	5,19 + 0,41	4,56 + 0,30	4,43 + 0,19	4,72 + 0,22

Сравнение показателей проводится с человеком.

В структуру голубоватого места на каждом поперечном уровне срезов проникают 2–3 мелких артерии и выходят 1–2 вены. Артериальный приток осуществляется от нескольких мелких терминальных ветвлений радиально сходящихся сосудов. Они проникают в ядро с латеральной, вентральной, и вентромедиальной сторон. Как и в предыдущих ядрах, формируются отдельные зоны артериального притока. Магистральные вены лежат между мезэнцефалическим ядром тройничного нерва и голубоватым местом, и выходят из мозга в дорсальном направлении. Их ветви служат коллекторами для капилляров как мезэнцефалического ядра тройничного нерва, так и для голубоватого места. Магистральный тип венозного оттока наиболее явно проявляется у крыс.

И в каудальном и краниальном отделах голубоватого места капиллярные петли охватывают от 2–3 до 8–10 перикарионов нейронов. Часть нервных клеток может плотно прилежать друг к другу (2–3 перикариона). Капиллярные петли могут носить как мелкопетлистый, так и крупнопетлистый характер. Часть из них удлинена в медиолатеральном направлении (рис 29). Форма петель зависит от концентрации нейронов и области ядра. В пределах каждого сосудистого микробассейна лежит несколько нейронов, что особенно явно заметно в областях их компактного расположения. Система микроциркуляции представлена несколькими приносящими и 1–2 выносящими сосудами в каждом поперечном срезе. Наблюдается разнообразие ангиоархитектоники системы микроциркуляции в зависимости от области ядра и различий в морфологии нейроглиальных ансамблей (рис. 30). В каудо-вентральных областях с компактным расположением тел нейронов, наблюдается обилие мелкопетлистых сетей. Соседние капиллярные ветви расходятся от одного приносящего и сходятся к единствен-

ному выносящему терминальному образованию, но реже можно видеть и более сложную структуру в виде соседних капиллярных петель, берущих начало от нескольких артериол, сливающихся в одно посткапиллярное образование.

Микроциркуляция отдельных нейронов голубоватого места по ряду показателей выше у крысы и кролика (по числу сосудов на нейрон, их удельной длине и диаметру перикапиллярной ультрафильтрации) (табл. 26, 27, 28). Значительно меньшие размеры нейронов и расстояния между телами нервных клеток сопровождаются у крыс и кроликов уменьшением диаметра сосудистых микробассейнов. Такой показатель, как удельная площадь обменной поверхности капилляров, отличается у человека в меньшей степени, а объемная плотность сосудов даже ниже, что связано с большим диаметром микрососудов. Фактически выравниваются показатели площадей перикапиллярной ультрафильтрации тел нейронов у крысы и человека, что обусловлено тесным расположением нервных клеток в структуре ядра у данного вида грызунов. Число контактов отростков астроцита с перикапиллярными зонами сосудов ниже у собаки и кролика, чем у человека и крысы (табл.29), что может быть обусловлено некоторыми различиями в форме и размерах сосудистых микробассейнов. Число контактов, в основном, ограничивается 1–4 микрососудами.

Артерии радиально сходятся по направлению к Сильвиеву водопроводу и рассыпаются на терминальные капиллярные сети в центральном сером веществе среднего мозга. В вентральной области, особенно у крыс, эта сеть мелкопетлистая и характеризуется высокой концентрацией капилляров на единицу объема, тогда как дорсальные отделы отличаются сравнительно редким, равномерно распределенным характером капиллярных ветвлений.

Таблица 26

**Показатели микроциркуляции вокруг крупноклеточных
нейронов голубоватого места (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	21353,4 + 1045,1	18294,2 + 108,2	12435,6 + 932,2***	12723,2 + 2072,0***
Ns (ед.)	2,29 + 0,18	2,14 + 0,17	2,93 + 0,21	3,75 + 0,28***
Lvn (мм/мм ³)	1082,0 + 87,4	1163,6 + 76,6	1440,3 + 91,1*	1873,7 + 114,0***
Ssn (мм ² /мм ³)	18,73 + 1,39	19,11 + 1,17	19,81 + 1,26	24,36 + 1,81
Sasn (мм ² /мм ³)	4,27 + 0,32	4,24 + 0,25	4,16 + 0,26	5,11 + 0,38
Dpfn (мкм)	296,3 + 15,4	268,5 + 12,9	231,1 + 10,3**	181,3 + 15,1***

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 27

**Показатели микроциркуляции вокруг средnekлеточных
нейронов голубоватого места (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крысы
Vn (мкм ³)	8519,3 + 428,3	6936,6 + 423,1	6440,1 + 461,4*	4082,4 + 290,3* **
Ns (ед.)	2,18 + 0,09	1,87 + 0,11	2,26 + 0,11	2,62 + 0,12*
Lvn (мм/мм ³)	1234,6 + 74,6	1150,7 + 69,3	1397,6 + 59,3	1818,0 + 75,8***
Ssn (мм ² /мм ³)	20,97 + 1,19	17,48 + 1,05	19,22 + 0,81	23,63 + 0,98
Sasn (мм ² /мм ³)	3,50 + 0,23	3,18 + 0,19	3,46 + 0,15	4,11 + 0,18
Dpfn (мкм)	327,2 + 12,6	285,9 + 22,3	234,7 + 13,9**	201,3 + 11,2***

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 28

**Показатели микроциркуляции вокруг мелкоклеточных
нейронов голубоватого места крысы (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	1620,3 + 149,7	1702,3 + 112,4	839,9 + 91,7***	852,0 + 69,4***
Ns (ед.)	1,19 + 0,12	1,35 + 0,10	1,41 + 0,10	1,41 + 0,09
Lvn (мм/мм ³)	1017,9 + 126,3	1125,3 + 83,4	1324,0 + 90,4	1390,9 + 84,0***
Ssn (мм ² /мм ³)	19,21 + 2,02	17,10 + 1,27	18,21 + 1,24	18,08 + 1,09
Sasn (мм ² /мм ³)	2,54 + 0,24	2,99 + 0,18	2,22 + 0,15	2,16 + 0,13
Dpfn (мкм)	339,4 + 27,3	301,7 + 21,5	272,4 + 18,5	288,3 + 18,5

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 29

Показатели микроциркуляции голубоватого места (M+m)

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vvn (%)	11,27 + 0,54	13,14 + 0,63	14,27 + 0,74*	14,81 + 0,82***
Nnkp	3,34 + 0,27	4,18 + 0,19	4,42 + 0,24*	4,54 + 0,23**
Lv (мм/мм ³)	388,9 + 13,5	517,2 + 11,5	495,8 + 24,2*	587,3 + 16,7***
Dk (мкм)	5,09 + 0,16	4,54 + 0,12	4,31 + 0,19*	4,14 + 0,14**
Ss (мм ² /мм ³)	6,23 + 0,21	7,16 + 0,17*	7,24 + 0,25*	7,13 + 0,21*
Lk (мкм)	93,59 + 4,24	78,19 + 2,84*	73,21 + 1,93**	62,16 + 2,77***
Dk (мкм)	61,8 + 2,06	41,81 + 2,84***	55,10 + 1,86*	42,30 + 1,59***
Dpf (мкм)	717,3 + 25,8	522,2 + 12,5***	623,4 + 27,9	577,8 + 28,1***
Dpfn (мкм)	131,1 + 15,6	93,64 + 5,77	98,73 + 7,05	104,01 + 5,04
Vvk(%)	6,11 + 0,39	5,67 + 0,28	4,25 + 0,23***	3,88 + 0,40***

Сравнение показателей проводится с человеком.

В центральном сером веществе среднего мозга микроциркуляторное русло у человека состоит из петель округлой или удлинённой формы, обеспечивающих относительно автономное кровоснабжение отдельных участков. Соседние капиллярные дуги образуют микробассейны, сформированные одними прекапилляром и посткапилляром. Изредка можно наблюдать анастомозы между 2 соседними артериолярными структурами, обеспечивающими систему единого притока в сегментарных трофических локусах (микробассейнах). Капиллярная сеть, в основном, среднепетлистая. Каждый капилляр охватывает несколько нейронов. Ангиоархитектоника центрального серого вещества характеризуется сложной системой сосудистых взаимопереплетений, с образованием незамкнутых в пространстве групп капилляров, образующих повторяющиеся отсеки, в которых содержатся конгломераты нейронов и астроцитов. Астроциты объединяют их в единую структуру, взаимодействуя с несколькими соседними компонентами системы микроциркуляции, телами, а также прилежащими отростками и терминалями нейронов.

Артерии являются конечными ветвями сосудов, проникающих из поверхностных структур мозга. Они образуют относительно автономные образования, видимые как при изучении их в поперечных срезах, так и при вертикальных реконструкциях. Строение микроциркуляторного русла может несколько отличаться в различных зонах ядер, что соотносится с артериолярными микробассейнами. Более плотные скопления нейронов в вентролатеральных и вентромедиальных структурах ядра сопровождаются обильными сосудистыми сетями, имеющими округлую форму. Капиллярные сети в латеральных зонах более редкие. В участках сгущения капилляров можно видеть сложную систему кровоснабжения отдельных зон ядра. Наряду с автономной системой притока и оттока в пределах соседних капиллярных петель, имеют место разнообразные взаимодействия на уровне более крупных сосудистых бассейнов. Одна терминальная артерия может формировать смежные микробассейны с двумя-тремя мелкими венами, а венулы получают кровь от нескольких артериол. Общие принципы построения микроциркуляторного русла близки у всех изученных видов. Различия существенны в размерах сосудистых микробассейнов, особенно у крыс в сравнении с человеком. Это сопровождается увеличением удельной длины сосудов от человека к крысе и уменьшением диаметра перикапиллярной ультрафильтрации.

Для всех исследованных видов млекопитающих характерен внешне равномерный характер

кровоснабжения близлежащих участков центрального серого вещества среднего мозга, не связанный с расположением нейронов (рис. 31). Действительно, сосуды не формируют скоплений в непосредственной близости от тел нейронов как в двигательном, так и мезэнцефалическом ядрах тройничного нерва. Однако расположение нервных клеток в областях соединения микрососудов, их близость к отдельным капиллярам и их группам, обеспечивает существенно лучшие условия микроциркуляции тел, по отношению к нейропиллю и ядру в целом. У человека имеется значительно меньше нейронов в границах одного сосудистого микробассейна в сравнении с другими видами ($P < 0,05$) (табл. 30, 31, 32, 33). Наибольшее число нейронов в пределах сосудистого микробассейна выявлено у крысы ($P < 0,01$). Уменьшение распространенности отростков астроцитов и размеров микробассейнов обеспечивает сохранение высокой величины числа контактов с микрососудами от человека к крысе. Астроциты, формируя конгломераты, объединяются своими отростками в единую цепь между близлежащими капиллярами, телами и отростками нейронов. Все это позволяет предполагать единство трофического обеспечения внутри рассматриваемых нейро-глио-сосудистых ансамблей.

Условия васкуляризации перинеурального пространства перикарионов более близки у человека и собаки, значительно отличаясь от таковых у кролика и крысы. Среди всех популяций нейронов эти различия особенно проявляются в показателях удельных длин микрососудов и площади их обменной поверхности, диаметре перикапиллярной ультрафильтрации. Тем не менее, площадь наиболее эффективного обмена капилляра с телом нервной клетки в пределах родственных популяций клеток является достаточно стабильной величиной ($P > 0,05$ по основной массе показателей) и связана не только с межвидовыми особенностями, с различиями в размерах нейронов. Имеется ясно выраженная тенденция к уменьшению этого показателя от крупноклеточных и средnekлеточных к мелко-клеточным нейронам ($P < 0,05$ по всем рассмотренным видам животных). Более высокая плотность капилляров вокруг тел нейронов крыс и кроликов в сравнении с человеком и собакой, по-видимому, нивелируется диаметром капилляров.

Таким образом, количественные данные по васкуляризации центрального серого вещества среднего мозга характеризуются значительным межвидовым разнообразием. Результаты казалось бы указывают на лучшие условия трофического обеспечения у животных малых размеров (кролик, крыса). Однако, учитывая компактное

Таблица 30

**Показатели микроциркуляции вокруг крупноклеточных
нейронов центрального серого вещества (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды		
	Человек	Собака	Кролик
Vn (мкм ³)	18099,4 + 1557,6	17215,8 + 1768,4*	9945,0 + 807,9***
Ns (ед.)	2,32 + 0,18	2,71 + 0,14	3,04 + 0,19***
Lvn (мм/мм ³)	1154,9 + 90,4	1297,7 + 54,0	1596,3 + 85,5*
Ssn (мм ² /мм ³)	18,74 + 1,85	20,26 + 0,90	23,62 + 1,03*
Sasn (мм ² /мм ³)	4,22 + 0,31	4,57 + 0,20	4,95 + 0,21
Dpfn (мкм)	257,6 + 24,6	199,8 + 9,1	193,8 + 13,4

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 31

**Показатели микроциркуляции вокруг средnekлеточных
нейронов центрального серого вещества (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	5799,9 + 286,2	5669,7 + 330,9	5340,8 + 255,0	4475,8 + 368,1*
Ns (ед.)	2,10 + 0,14	2,26 + 0,11	2,19 + 0,11	2,52 + 0,13
Lvn (мм/мм ³)	1331,7 + 91,7	1460,5 + 72,4	1412,4 + 70,1	1736,7 + 95,3***
Ssn (мм ² /мм ³)	19,91 + 1,37	22,93 + 1,38	21,56 + 1,06	23,23 + 1,57
Sasn (мм ² /мм ³)	3,59 + 0,24	4,12 + 0,25	3,88 + 0,19	4,13 + 0,22
Dpfn (мкм)	290,2 + 23,4	208,8 + 13,8*	222,2 + 4,2*	206,4 + 14,1***

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 32

**Показатели микроциркуляции вокруг мелкоклеточных
нейронов центрального серого вещества (M+m)**

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vn (мкм ³)	978,3 + 60,8	1037,5 + 79,5	1074,2 + 96,1	1000,8 + 99,9
Ns (ед.)	1,18 + 0,08	1,29 + 0,09	1,48 + 0,09	1,88 + 0,12***
Lvn (мм/мм ³)	1108,3 + 10,5	1101,9 + 11,8	1328,6 + 81,5*	1750,3 + 113,9***
Ssn (мм ² /мм ³)	15,90 + 1,41	22,21 + 1,33***	20,27 + 1,24	23,41 + 1,52***
Sasn (мм ² /мм ³)	2,07 + 0,18	2,89 + 0,17*	2,63 + 0,16	2,81 + 0,18***
Dpfn (мкм)	321,7 + 20,1	226,6 + 14,8*	240,8 + 13,7*	215,3 + 12,7***

Сравнение показателей проводится с человеком.

Таблица 33

Показатели трофического обеспечения центрального серого вещества (M+m)

Параметры	Рассматриваемые виды			
	Человек	Собака	Кролик	Крыса
Vvn (%)	8,27 + 0,93	9,54 + 1,11	13,14 + 1,09*	13,61 + 1,08*
Nnkp	3,37 + 0,21	4,37 + 0,15*	4,71 + 0,11**	6,27 + 0,33***
Lv (мм/мм ³)	374,8 + 13,6	427,3 + 13,1	462,5 + 22,1*	660,3 + 19,1***
Dk (мкм)	5,76 + 0,17	5,29 + 0,16	4,86 + 0,15*	4,25 + 0,14***
Ss (мм ² /мм ³)	5,53 + 0,21	7,11 + 0,22*	7,06 + 0,33*	7,34 + 0,26***
Lk (мкм)	93,22 + 2,30	90,05 + 3,74	79,39 + 2,78**	70,27 + 2,29***
Dk (мкм)	56,18 + 1,20	56,51 + 1,46	57,04 + 1,85	43,52 + 1,5***
Dpf (мкм)	795,3 + 39,6	591,3 + 19,8**	639,0 + 32,4*	604,6 + 27,8**
Dpfpn (мкм)	65,76 + 3,24	56,47 + 1,88	83,09 + 4,16*	82,22 + 3,79***
Vvk(%)	3,57 + 0,22	4,56 + 0,30	4,53 + 0,31	3,76 + 0,28

Сравнение показателей проводится с человеком.

расположение тел нейронов, показатель относительной площади перикапиллярной ультрафильтрации, которая приходится на тела нейронов человека и крысы, выравнивается. По-видимому, значительная концентрация сосудов у более мелких животных может быть обусловлена как более высокой скоростью метаболических процессов в ткани, так и более тесным расположением наиболее активно участвующих в метаболическом обмене тел нейронов и меньшим диаметром сосудов. Последний показатель уравнивает объемную плотность сосудов и относительную площадь обменной поверхности микрососудов в ядре у всех рассмотренных видов.

Полученные данные указывают на то, что микроархитектоника имеет: как специфические особенности в каждом из исследованных ядер, так и существенные общие черты. Общность заключается в следующем. Артериальный приток в исследованных структурах моста и среднего мозга осуществляется регионарно и в несколько "этажей". Бассейны обеспечивают раздельное кровоснабжение морфологически отличных зон ядер. В то же время могут наблюдаться единые бассейны анатомически тесно связанных областей разных ядер (мезэнцефалическое ядро тройничного нерва – голубоватое место – центральное серое вещество среднего мозга).

Система микроциркуляторного русла вариативна и взаимозависима от структурно-функциональных особенностей нейротканевых ансамблей. Мелкопетлистые капиллярные сети характерны для мезэнцефалического ядра тройничного нерва в месте скопления крупноклеточных нейронов, для голубоватого места и области плотного распределения тел нейронов в центральном сером веществе среднего мозга. Крупнопетлистые сети обнаруживаются в областях преобладания отростков и нервных терминалей в центральном сером веществе среднего мозга, двигательном ядре тройничного нерва, где нередко они удлинены в соответствии с ведущей направленностью нервных волокон.

Система микроциркуляции имеет также специфические особенности построения в крупноклеточных и мелкоклеточных ядрах. Сосудистые петли мелкоклеточных ядер окружают скопления из нескольких соседних тел нервных клеток, близких по микроанатомической структуре, тогда как крупноклеточные ядра характеризуются регионализацией кровотока, позволяющей автономно обеспечивать основную популяцию нейронов. Это наиболее выражено в мезэнцефалическом ядре тройничного нерва. Формообразующим в ангиоархитектонике является и анатомическое положение ядра. Если в центральном сером веществе среднего мозга и голубоватом месте приток осуществляется за счет

терминальных артериальных ветвлений, то в двигательном и главном чувствительном ядрах тройничного нерва от магистральных сосудов. Нейровасальные отношения характеризуются высокой степенью разнообразия, как в функциональном, так и в морфологическом пространственном аспекте. Данная особенность может быть признаком значительной индивидуальной изменчивости системы микроциркуляции и способности к быстрой перестройке системы в условиях изменяющихся функциональных и морфологических свойств нервной ткани (В.И. Бутинова, 1981; В.А. Пастухов, 1993). В частности, выявлена высокая степень реактивности не только микроциркуляторного русла, но и периваскулярных астроцитов при развитии атеросклеротической деменции (Э.Н. Попова, О.В. Загребина, 1998).

Относительные площади обменной поверхности капилляров и поверхности наиболее эффективного обмена капилляров с телами нервных клеток являются стабильными показателями для нейронов, близких по размерам. Это обусловлено как увеличением диаметра сосудов, так и увеличением тел нервных клеток. Последний показатель весьма динамичен при сравнительном анализе кровоснабжения крупноклеточных, средноклеточных и мелкоклеточных популяций в пределах одного вида, где обнаруживается единая тенденция к его снижению на фоне уменьшения размеров перикарионов.

Сравнительное рассмотрение нейро-глио-сосудистых комплексов нам представляется наиболее адекватным провести у человека. В проведенном исследовании ядра были рассмотрены так, чтобы охватить максимальное число возможных вариаций. Учитывалось филогенетически близкое происхождение и тесное анатомо-функциональное взаимодействие. Выбор ядер определялся также нейроархитектоническими и миелоархитектоническими особенностями.

Органные особенности нейронных ансамблей исследованных центров в значительной степени взаимосвязаны с качественными и количественными показателями макроглии. Изучение морфологических особенностей строения отростков (толщины, длины, густоты ветвлений), выявило высокую степень разнообразия в зависимости от нейроархитектоники. Наибольшая длина отростков и показателей дисперсии, разнообразие ветвлений, переходных форм между волокнистыми и протоплазматическими астроцитами обнаруживается в двигательном и главном чувствительном ядре тройничного нерва. Они характеризуются гнездным расположением нейронов. Наименьшей данная величина является для мезэнцефалического ядра, что связано с высокой долей сателлитных клеток, окружаю-

щих одну нервную клетку. Для мезэнцефалического ядра тройничного нерва характерно значительное число астроцитов и олигодендроцитов с преобладанием отростков в одной из плоскостей (отростки распластаются на поверхности нейрона). Среди изученных ядер именно в нем с наибольшей частотой встречаются олигодендроциты. Последние наиболее широко представлены в ядрах с развитой системой нейропилия. К ним относится, как уже указывалось, мезэнцефалическое ядро тройничного нерва, а также участки редкого распределения нейронов двигательного и главного чувствительного ядер тройничного нерва. Длина отростков и особенности структуры макроглии наиболее близки для центрального серого вещества среднего мозга и областей менее компактного распределения нейронов голубоватого места.

Крупноклеточные и гигантоклеточные ядра имеют высокий уровень автономности макроглиального окружения. Это проявляется в том, что астроциты взаимодействуют в них по преимуществу с одним нейроном. Данный показатель соответствует автономности их васкуляризации. Крупные размеры нервных клеток сопровождаются и более высоким уровнем числа сателлитных глиоцитов в сравнении со среднеклеточными и мелкоклеточными ядрами.

Распределение макроглии в норме носит диффузный характер и при использовании имеющихся у нас методов, мы не заметили каких-либо явных закономерностей в отношении ее расположения.

Число сосудов, в периваскулярном пространстве которых один астроцит формирует терминальные ножки, имеют близкий уровень во всех нервных центрах, кроме мезэнцефалического ядра тройничного нерва. Их число в среднем варьируется от 2-х до 3-х, что позволяет предположить значимое участие астроцитов в активных транспортных процессах и возможных "помповых" механизмах их регулирования.

Форма, размеры и составляющие элементы сосудистых микробассейнов разнообразны и находятся во взаимозависимости от концентрации, размеров и формы тел нейронов, особен-

ностей развития нейропилия (рис. 32, 33, 34, 35). Соседние капиллярные ветви, формирующие микробассейны вокруг тел нервных клеток, развиваются от одного приносящего и выносящего претерминальных образований. Можно видеть и более сложное построение в виде соседних капиллярных петель, берущих начало от 2 – 3 прекапилляров и сливающихся в 1 – 2 венозных коллектора. Наиболее сложно устроены данные микробассейны в гигантоклеточных и крупноклеточных ансамблях моторного ядра тройничного нерва. Возможно, такое распределение артериол и венул позволяет обеспечить равномерное кровоснабжение всего объема такого нейрона. Это мнение подтверждается работами Кислякова Ю.Я. (1975), показавшего с помощью методов математического моделирования транспортных процессов кислорода в мозговой ткани, что разнонаправленное распределение транспортных потоков в мозге обеспечивает наиболее эффективный обмен.

Как видно из данных морфометрического анализа, во всех рассматриваемых ядрах имеется положительная корреляционная зависимость между размерами нейронов и числом микрососудов, находящихся в пределах прилежащего к перикарионам пространства (табл. 34). Наиболее высока она в ядрах со значительными колебаниями размеров нервных клеток (двигательном и мезэнцефалическом ядрах тройничного нерва). Эта закономерность имеет место и при диффузном распределении нейронов (центральное серое вещество среднего мозга). Показатель корреляции здесь колеблется от выраженного до умеренного. В то же время, в ядрах со средней дисперсией размеров нервных клеток и гнездным их распределением, связь между числом сосудов и размерами менее заметна. Проведенный нами анализ указывает на недостаточную корректность этого широко используемого в научной практике показателя. Подтверждает мнение и то, что данный параметр не учитывает ни объем нейрона, ни объемные и площадные характеристики пространства, непосредственно прилежащие к данной нервной клетке. Рассмотрение одного из этих показате-

Таблица 34

**Корреляционная зависимость между уровнем микроциркуляции
вокруг нейронов и их размерами у человека**

Ядра	Сравниваемые показатели		
	Nv : Vn	Sas : Vn	Ss : Vn
Двигательное	0,788 + 0,031	0,611 + 0,052	0,183 + 0,081
Мезэнцефалическое	0,505 + 0,062	0,589 + 0,054	-0,048 + 0,083
Главное чувствительное	0,276 + 0,076	0,456 + 0,065	-0,078 + 0,082
Голубоватое	0,422 + 0,068	0,235 + 0,078	-0,134 + 0,081
Центральное серое вещество	0,544 + 0,058	0,562 + 0,057	0,216 + 0,079

лей, имеющих между собой прямую зависимость, обнаруживает, что удельная длина сосудов вокруг перикарионов нервных клеток характеризуется недостоверной обратной, либо очень слабой прямой корреляционной зависимостью от размеров нейронов. Аналогичный характер имеют такие параметры, как удельные площадь обменной поверхности микрососудов и диаметр перикапиллярной ультрафилтрации микрососуда, которые являются производными от удельной длины. В то же время, выявлена корреляция между предложенной нами площадью удельной поверхности эффективного обмена микрососудов с перикарионом нейрона в сравнении с размерами нервной клетки. Показатель учитывает удельную площадь обменной поверхности микрососудов, диаметр перикариона и расстояние от сосуда до поверхности нервной клетки. Площадь удельной поверхности эффективного обмена микрососудов с перикарионом нейрона, более достоверно отражает условия трофического обеспечения, в которых находится тело отдельной нервной клетки. Наилучшие условия микроциркуляции, согласно данному показателю, выявлены в двигательном и мезэнцефалическом ядрах тройничного нерва. Если корреляция между числом сосудов и размерами нейронов в мезэнцефалическом ядре значительно уступает таковой в двигательном ядре тройничного нерва, то удельная площадь наиболее эффективного обмена микрососудов с телом нейрона коррелирует с размерами нервной клетки в обоих ядрах в близких пропорциях. Эта особенность обусловлена более близким расположением сосудов и тела нейрона, а также большей величиной соотношения удельной длины капилляра, находящегося в непосредственной близости от тела нервной клетки в сравнении с ядром в целом.

В главном чувствительном ядре тригеминального комплекса и в центральном сером веществе среднего мозга имеются особенности. В них линейная корреляционная зависимость

между переменными величинами наиболее эффективного обмена поверхности микрососудов с телом нейрона и размерами нервной клетки, умеренно выражены. Наиболее слабая корреляция для указанных параметров в голубоватом месте. Для него характерно расположение в одном сосудистом микробассейне нескольких тел нейронов, что, вероятно, обуславливает единые условия микроциркуляции для нервных клеток различного диаметра.

Таким образом, среди рассмотренных центров ядерного типа мы можем выделить несколько вариантов ансамблевой организации. С одной стороны – ядра с преобладающей популяцией крупноклеточных нейронов. Противоположный полюс занимают мелкоклеточные ядра. Крупноклеточные популяции отличаются концентрацией сосудов вокруг тел нейронов, формируют относительно обособленные микроансамбли, представленные телом одной клетки, вокруг которой располагаются макроглиоциты. Отростки последних ограничены данной клеткой, прилежащими структурами нейропилия и микрососудами. В указанном варианте ансамблевой организации система микрососудов организована наиболее сложным образом, что обеспечивает относительно равномерную трофику. Центральное серое вещество среднего мозга с мелкими, диффузно распределенными телами нервных клеток и ретикулярной структурой нейропилия, отличается снабжением в пределах одного сосудистого микробассейна сразу нескольких нервных клеток. Астроциты формируют отростки в непосредственном окружении группы нейронов. Важным объединяющим элементов в таком центре являются протоплазматические астроциты, объединяющие сосудистые микробассейны. Промежуточное положение занимают ядра с преобладающей популяцией нервных клеток средних размеров, где в равной мере представлены оба варианта ансамблевой организации.

ГЛАВА III. ФОРМИРОВАНИЕ НЕЙРО-ГЛИО-СОСУДИСТЫХ КОМПЛЕКСОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Несмотря на то, что структурная и функциональная перестройка некоторых отделов среднего и заднего мозга в онтогенезе описана довольно подробно, основная масса данных приводится по формированию нейронных ансамблей (А.Л. Микеладзе, 1968; Христюкова Н.А. 1970; Э.Б. Арушанян, 1979; Горбачевская А.И. 1994; R.W. Albers, 1967; S. Fahn, L.R. Cote, 1968; R.D. Huffman R.D., R. Davis, 1977; C.J. Molenaar et al., 1997; K. Sato et al., 1998). Обобщенных же данных по развитию всего комплекса микроанатомических структур рассматриваемых центров в доступной литературе нет.

К сожалению, на сегодня не дано подробного описания архитектоники сосудистого русла в области закладок среднего и заднего мозга в раннем онтогенезе и соотношение развития микроциркуляции к формированию тканевых структур мозга. В поздние сроки эмбриогенеза подробно рассматривается лишь ангиоархитектоника у плодов человека (Н.Л. Микеладзе, 1968).

Известны два основных способа формирования сосудов в онтогенезе:

1. Васкулогенез, т. е. дифференцировка эндотелиальных клеток на месте из мезенхимальных предшественников.

2. Ангиогенез, т. е. формирование эндотелиальных клеток из предшествующих сосудов.

Васкулогенез характерен для эмбрионального развития, тогда как ангиогенез обусловлен образованием сосудистых сетей, как у эмбриона, так и у взрослого животного. Оба процесса являются важными в нейрогенезе. Некоторые ангиогенные и васкулогенные факторы и протектины экстрацеллюлярного матрикса продуцируются в развивающейся и поврежденной ЦНС.

В онтогенезе кровеносной системы моста и среднего мозга, в целом, и рассматриваемых ядер, в частности, нами выделено несколько этапов. На ранних сроках органогенеза нервной трубки (закладка, облитерация нервного желобка) ее питание осуществляется диффузно за счет прилежащих к мезенхиме первичных капилляров или (еще ранее) непосредственного транспорта веществ из амниона и хориона. На данном этапе происходит детерминация медуллобластов, начинается выделение основных слоев нервной трубки (эпендимного, мантийного и краевой вуали).

С 5-ой недели у человека и к 10–12-м суткам у крысы (рис. 20), (к моменту закладок мозговых

пузырей) в нервную трубку внедряются первые кровеносные сосуды, прорывая наружную пограничную мембрану. Этот достаточно ранний процесс совпадает с бурной пролиферацией матричных клеток и началом процессов миграции нейробластов, предшествующая закладке дефинитивных ядерных центров. Формирование микроциркуляции в нервной трубке протекает по общим для зародышей крысы и человека закономерностям. Ангиоархитектоника на близких этапах развития аналогична. В обоих случаях наблюдается обширная сеть микрососудов в прилежащей мезенхиме. Отчасти из них проникают первичные капилляры и эндотелиальные тяжи превазоидов. Сосуды, достигая пространства прилежащего к вентральной области эпендимного слоя и мантии, распадаются на сосудистое сплетение, располагающееся параллельно поверхности.

Эмбриональный ангиогенез в нервной трубке приводит к формированию системы первичных капиллярных сетей в нервной трубке. Во время миграции нейробластов к местам закладок дефинитивных ядер сосудистое русло в нервной трубке характеризуется следующими особенностями: проникающие закладки артерий и вен направлены радиально в дорсомедиальном направлении. Они имеют прямой ход, заканчиваются терминальными ветвлениями в пространстве между эпендимой и прилежащим к нему мантийным слоем, образуя обширное сосудистое сплетение. В мантийном слое от магистральных сосудов почти под прямым углом отходят ветви анастомозов, располагающиеся на весьма удаленных пространствах друг от друга. В процессе закладки ядер и выявления в них начальных признаков дифференцировки, происходит усложнение сосудисто-капиллярных сетей самой трубки. Развитие представлено ангиогенезом в анатомических закладках ядер. Начинают оформляться собственные сосудистые сплетения, что значительно усложняет характер ангиоархитектоники моста и среднего мозга. Даже незначительные гемодинамические расстройства, не приводящие к гибели нейронов в позднем пренатальном онтогенезе у крыс, тем не менее, приводят к нарушению тканевой, и, в частности, нейронной организации головного мозга (А.М. Радаев, 1999). Ангиогенез, в целом, контролируется топологией клеток окружения по отношению к растущему сосуду. Важны также

непосредственные (контактные) взаимодействия эндотелия с перicyтами и их аналогами, и изменения состава и структуры матрикса (В.В. Банин, 1999). Один из ведущих специалистов по ангиогенезу, Judah Folkman, установил, что процесс неоваскуляризации имеет следующую хронологию. Локальная дегенерация базальной мембраны в зоне прилежащей к эндотелиальным клеткам, обычно капилляров или венул, сопровождается последующей локомоцией эндотелиальных клеток от сосуда-предшественника в направлении ангиогенного стимула. Элонгация мигрирующих эндотелиальных клеток в прекапилляр предшествует эндотелиальной клеточной пролиферации в венуле и прекапилляре. Затем происходит формирование просвета, образование анастомозов с сосудами. Возникновение тока крови и продукция эндотелиальными клетками и внедряющимися в сосудистую стенку перicyтами компонентов базальной мембраны, являются замыкающими в данной цепи явлений (J. Folkman, 1985, 1990).

Возможность активного влияния микрососудов на формирование нервной системы в эмбриогенезе, вероятно, обусловлена, также, и отсутствием гематоэнцефалического барьера (Е.В. Лосева, 2001). Отсутствие барьера позволяет диффундировать в мозг большому количеству биологических веществ, содержание которых существенно выше в наиболее васкуляризованных зонах, что может создавать градиент последующего развития нейробластов. Раннее проникновение сосудов в нервную трубку способствует подобным влияниям. Так если процессы миграции нейробластов в неокортексе происходят у крыс с 17–18-х суток онтогенеза (Е.П. Чепур, 2001), то сосуды внедряются в передние мозговые пузыри уже с 15-х суток.

Для понимания эмбрионального ангиогенеза могут служить данные о роли механического натяжения в усиленном превращении мезенхимальных клеток в сосудистые трубки. Это может иметь значение для развития многочисленных превазоидов вокруг нервной трубки (И.В. Фесенко, 1995). Принципиальную роль в формировании системы микроциркуляции ЦНС во внутриутробном периоде принадлежит пенетрации эндотелиальными каналами закладки нервной системы, что сопровождается корреляцией между развитием структур мозга и их васкуляризацией (М. Dambaska, 1995). Развитие кровотока совпадает с приростом сухой массы мозга, бурным развитием нейробластов и связано с увеличением количества сосудов. Недоразвитие кровоснабжения ведет к перинейральной патологии (D.B. Cheek, 1978). Сосудистое ложе мозга в пренатальном онтогенезе млекопитающих имеет своеобразный "эмбриональный" тип

строения вплоть до рождения. Сосудистые петли имеют полигональную форму и отличаются обилием анастомозов между артериолами (Л.Н. Гармашева, 1988; D.B. Cheek, 1978).

После рождения происходит значительное усложнение сосудистого русла и оформляется дефинитивная система микроциркуляции ядер. При этом происходит морфогенез ансамблевой организации ядер. Во взаимодействии с сосудистым руслом и нейроархитектоникой структурируется и макроглия. Усложнение трофического обеспечения происходит в нескольких направлениях: созревание тканевых структур сосудистой стенки (в частности, сократительного аппарата приносящих сосудов), изменение ветвлений сосудистого дерева, территориализация кровоснабжения до отдельных микроанатомических зон ядер и даже отдельных нейронов или их групп. Это может обеспечивать наиболее адекватные условия трофического обеспечения полиморфных структур.

Предположения о роли глии в развитии центральной нервной системы делались давно. Уже Гис, детализируя развитие нервной трубки, выявил трансформацию нейронального эпителия и указал на то, что нейробласты и макроглия происходят из этого источника. Он описал трансформацию постмитотических нейробластов и формирование их аксонов и дендритов, указывая на взаимодействие развивающихся нервных клеток и глии (W. His, 1886, 1889). Кахаль и Гис рассматривали перемещение нейробластов на периферию нервной трубки и особенности их светооптического строения на ранних стадиях дифференцировки (V.S. Hamburger, 1980). В механизмах созревания нейронов и апоптозе у млекопитающих большую роль играют трофические факторы. Значимо в этом отношении вращение нервных волокон и содержание ионов калия и кальция в межклеточном веществе (L. Franklin James, M. Johnson Eugene, 1994; B. Marchety 1997).

Показано значение фактора роста нервов в созревании и поддержании жизнедеятельности, как в периферической, так и центральной нервной системе. Он образуется в эмбриогенезе в органах-мишенях, а также синтезируется астроцитами, леммоцитами, нейронами. Особая важность фактора подчеркивается на ранних стадиях, когда его отсутствие ведет к массовой гибели нейронов (Т.П. Клошник, 1999).

В ранние пренатальные сроки развития в головном мозге млекопитающих выделяется большое количество инсулиноподобных факторов роста 1-го и 2-го типа, контролирующих процессы созревания и апоптоза. Их концентрация в зрелом головном мозге лимитируется (С.А. Bondy, 1991). Эпидермальный фактор рос-

та усиливает процессы пролиферации, предотвращая апоптозы, препятствует формированию колоний нейробластов (V. Nagane, F. Coufal, H. Lin, 1996). Активация процессов созревания нейронов и глиальных комплексов принадлежит факторам роста фибробластов (O. Bsoumliger et al., 1995). Фактор роста фибробластов-2 в нервной системе действует как медиатор клеточного роста и пролиферации. Доказана способность в раннем онтогенезе выделять и специфически воспринимать этот фактор астроцитами (M.K. Stachowiak et al., 1997). Приведенные данные вызывают противоречивые объяснения. Так, имеется предположение, что основной фактор роста фибробластов действует на астроциты, но не на нейроны гипоталамуса, а через созревание астроцитов индуцирует морфологическую дифференцировку нейронов (R.E. Pertavski et al., 1991). По мнению других авторов, фактор роста фибробластов-2 и эпидермальный фактор роста способны стимулировать предшественники нейронов в развивающейся ЦНС. На культуре тканей мозга 17-суточных зародышей мышей показано, что фактор роста фибробластов-2 стимулирует как предшественники нейронов, так и астроцитов (T.J. Kilpatrick, 1995).

Доказано, что миграция нейробластов в эмбриогенезе идет в тесной связи с нейрональными и нейроглиальными клеточными молекулами адгезии. Эти молекулы обнаруживаются в предшественниках как астроцитов, так и олигодендроцитов (R. Hardy, R. Reynolds, 1993; R.B. Norgen, R. Brackenbary, 1993; O.K. Ronnekleiv, J.A. Resko, 1990). Альфа- ν интегрины первоначально локализуются на поверхности тел радиальной глии, а затем в их волокнах, что было показано иммуногистохимически у мышей (E. Hirsch et al., 1994). Наряду с молекулами клеточной адгезии важную роль играют компоненты внеклеточного матрикса. Астробласты выделяют группы внеклеточных адгезивных молекул вдоль путей движения аксональных отростков в пренатальном онтогенезе. Во всяком случае, в части областей головного мозга первые нейриты направляются вдоль путей, заранее оформленных нейроэпителиальными клетками, которые затем превращаются в астроциты. Эти клетки выделяют ламинин и, как и нейробласты, адгезивные молекулы С-CAM и N-кадгерин на своей поверхности. Это должно стимулировать рост нейритов. Некоторые астроциты синтезируют молекулы внеклеточного матрикса при повреждении или дегенерации, ингибируя рост аксонов в зрелой нервной ткани. В основном эти молекулы относятся к суперсемейству иммуноглобулинов (R. Hardy, R. Reynolds, 1993; R.B. Norgen, R. Brackenbary, 1993; O.K. Ronnekleiv, J.A. Resko, 1990). Показана роль внеклеточного

матрикса в миграции глиобластов (C.J. Pilkington, 1996).

Таким образом, то, что предшественники нейроглии контролируют миграцию нейробластов, достоверно установленный факт. В различных областях головного мозга млекопитающих миграция предшественников нейронов и их конечная локализация, направление роста аксонов и их проекция составляют два критических момента в развитии нервной системы. Эти моменты связаны с клеточно-клеточными и клеточно-матричными взаимодействиями.

Далее рассмотрим некоторые частные особенности формирования конкретных нервных центров. У зародыша крысы 12-ти суток внутриутробного развития анатомические закладки ядерных центров не идентифицируются. В качестве модели развития двигательного ядра тройничного нерва нами рассматривались особенности вентролатеральной области мантийной зоны нервной трубки приблизительно соответствующей уровню закладки ядер тригеминального комплекса. Нервная трубка на уровне закладки моста состоит из 6–12-ти слоев медуллобластов (рис. 38). Мантийная и эпендимная зоны визуально не отграничены. Клетки в рассматриваемой области слабо дифференцированы, имеют овальные ядра и отличаются высокой митотической активностью и малыми размерами. Их идентификация по направлению дифференцировки, имеющимися в нашем распоряжении методами, затруднительна. Область непосредственно прилежащей мезенхимы характеризуется многочисленными первичными капиллярными сетями большого диаметра, с неровными контурами. Они формируют обильные анастомозы и идут как продольно, так и поперечно. От них, прорывая наружную пограничную пластинку, в толщу нервной трубки проникают первые сосуды. Превазоиды имеют радиальную и поперечную направленность, проникая в трубку практически поперечно к ее поверхности. Ход прободающих выносящих и приносящих образований близок к прямому. Стенка первичных капилляров равномерная и представлена только нежной эндотелиальной выстилкой. Выделить приносящие и выносящие сосуды при общих методах исследования невозможно. Сосудистые структуры продолжают до области, непосредственно примыкающей к закладкам желудочков, распавшись здесь на внутриорганные капиллярное сплетение. Данное сплетение напоминает внеорганные, значительно уступая ему по количественному содержанию сосудистых элементов. От некоторых из капилляров формируются клеточные тяжи, не содержащие эритроцитов – вероятные зоны васкулогенеза. Степень кровоснабжения закладки нервной трубки в

мантийной зоне значительно уступает таковой у зародышей более поздних сроков эмбриогенеза, так и крысят.

У 5-ти недельного эмбриона человека нервная трубка аналогичной зоны имеет близкое к вышеописанному строение. Отличительной особенностью является несколько большая толщина нервной трубки, образованной 12–20-ю слоями малодифференцированных, делящихся клеток (рис. 39). В нервную трубку уже на этих сроках развития входят первичные сосуды, формируя хорошо заметные перивентрикулярные сосудистые сплетения.

Первичные капиллярные сети нервной трубки развиваются из уже имеющейся обильной сети капилляров прилежащей мезенхимы путем "почкования". Они могут также дифференцироваться из мезенхимальных клеток в эндотелиобласты с последующим прободением и внедрением в краевую вуаль и мантийный слой. Внедрение первичных капилляров в нервную трубку предшествует анатомической закладке ядерных центров моста и среднего мозга. Процесс специализации нейронов среднего мозга у человека начинает проявляться в отдельных нервных клетках с шестой недели, и к 10-ой неделе охватывает основную популяцию, что выявлено в частности на дофаминергических нейронах (М.В. Угрюмов, 1998). Даже при беглом осмотре других областей нервной трубки (в том числе и закладок больших полушарий) очевидна подобная закономерность. Наиболее ярко это проявляется на позднее дифференцирующихся структурах коры больших полушарий и мозжечка, где проникновение сосудов происходит в сроки, близкие к упомянутым в закладках ствола среднего и заднего мозга. Стадия миграции нейробластов, становление слоев коры и тем более их дифференцировка происходит на значительно более поздних сроках внутриутробного развития. Детерминация же нейроэпителия на стволовые клетки, обеспечивающие развитие нейробластов и глиобластов, происходит несколько раньше (до начала миграции) (Н.В. Омельченко, Е.Б. Смирнов, 1999; С. Walsh, C.L. Серко, 1990). Она проявляется в экспрессии ими специфических антигенных комплексов нейроглии и нейронов, когда клетки-предшественники не обладают ясными морфологическими признаками достаточными для их идентификации.

К 15–17-м суткам пренатального онтогенеза (рис. 40) область закладки двигательного ядра тройничного нерва видна как скопление тесно лежащих клеток малого диаметра, с ядрами, занимающими основной объем клетки. Нейрофибрилярный аппарат и базофильное вещество цитоплазмы выявляются плохо. Среди популяции клеток заметны те, что, вероятно, соответ-

ствуют нейробластам. Это клетки полигональной, треугольной или веретенообразной формы, имеющие от 2-х до 5-ти слабо ветвящихся или не ветвящихся отростков. Перикарионы данных клеток несколько крупнее предшественников глии. Отростки более толстые, имеют волнообразный ход и нередко теряют радиальную направленность.

На 15-е сутки эмбриогенеза сеть первичных капилляров широко представлена в прилежащей мезенхиме. Они сильно ветвятся и анастомозируют между собой, имея лонгитудинальную и поперечную направленность. Тонкая стенка образована лишь эндотелием, неровная и имеет области как большого, так и малого диаметра. Сосуды радиально сходятся к зонам закладок водопровода и эпендимы. Основные сосудистые стволы относительно регулярно (через 100–150 мкм) внедряются в закладки мозга. В мантийной зоне между ними видны редкие капиллярные петли, имеющие поперечную направленность к магистральным сосудам. Между ними лежат предшественники нейронов и нейроглии. Их отростки нередко отклоняются в соответствии с направлением сосудов. Вблизи эпендимы кровеносные сосуды распадаются на капиллярные сети. Сосудистые сети образованы лишь эндотелиальной выстилкой. В нервной трубке можно наблюдать активные процессы ангиогенеза, в виде эндотелиальных "почек" и тяжей.

В отличие от голубоватого места и мезэнцефалического ядра, зона зачатка двигательного ядра тройничного нерва отличается удлиненным характером сосудистых петель. Они формируются выносящими и приносящими кровеносными сосудами. Они магистрально прободают области закладок и характеризуются системой поперечно отходящих от них капилляров (имеющих вид слабо изогнутых "аркад"). Концентрация сосудов закладки ядра незначительно отличается от относительно бедных клетками прилежащих структур. Кровоснабжение ядра обеспечивается, таким образом, как целостной структуры и уровень трофического обеспечения отдельных нервных клеток близок к обеспечению ядра в целом. Улучшение кровоснабжения закладок в эти сроки происходит за счет равномерного увеличения сосудов в закладке, а степень трофического обеспечения отдельных нейробластов и целого ядра близки.

Строение закладки моста зародыша крысы 15-ти суток близко к таковому у человека 7–8-ми недель (рис. 41) внутриутробного развития. Они приближаются друг к другу по структуре микроциркуляторного русла, общей архитектонике моста. Однако морфологическая организация ядра в целом у человека уступает таковой зароды-

дышу крысы. Если у эмбриона крысы в 15-ть суток, и более четко к 17-ти суткам идентифицируются нейробласты (рис. 42), то у человека в 8 недель идентификация нейробластов от малодифференцированных клеток и глиобластов не представляется возможной. Вообще строение закладки моста человека, имея большие размеры, при обильно представленном сосудисто-капиллярном русле представляется менее зрелым в отношении нейроархитектоники и глиоархитектоники. Выделение ядерных центров в ней весьма условно. Ясно идентифицируется лишь обширная мантийная и эпендимная области. Имеются только незначительные различия в распределении тел нейробластов и образуемой их отростками миелоархитектоникой в различных зонах мантийного слоя.

Наши данные совпадают с результатами других авторов, которые предполагают, что анатомическая закладка двигательного ядра тройничного нерва начинается на 7-ой неделе внутриутробного развития человека (Л.Е. Гончаренко, 1963). Показана функциональная взаимозависимость формирования ядер тройничного нерва и то, что степень морфологического созревания нейронов и начало их специфической функциональной активности не совпадают (K. Sato et al., 1998).

При изучении микроциркуляции на ранних сроках внутриутробного развития следует иметь в виду, что механизмы васкулогенеза не совпадают с ангиогенезом, что подтверждается исследованиями, указывающими на различные механизмы интеграции эндотелиальных клеток млекопитающих в первой и во второй половине внутриутробного развития (J. Partanen, J. Rossant et al., 1997).

Во фронтальных долях мозга плодов человека 8–17 недель беременности сосудистое русло формируется из предшественников сосудов лептоменингеальной оболочки. После 8 недели внутриутробного развития пролиферации эндотелиальных клеток в структурах мозга не выявлено, что указывает на важность проникновения и перемещения эндотелия по эндотелиальным каналам в эти сроки. Под действием различных факторов поведение ангиобластов может изменяться. Ключевыми являются содержание внеклеточного матрикса и клеточно-клеточные взаимодействия. Эти же факторы могут придавать органоспецифичность в дифференцировке эндотелиальных клеток и формировании гематоэнцефалического барьера (T. Wierzbą-Bobrowicz, E. Lawandowskis, 1995). Эндотелиальные клетки различных органов гетероморфны уже у плодов млекопитающих. Выявлены значительные иммуногистохимические различия в содержании лектинов, Рeanut агглютиниана, ангиотензин конвертирующего энзима, фактора Виллебранда, ан-

тител к тельцам Вейбеля-Паладе и других факторов. Данные закономерности показаны на эндотелиальных клетках головного мозга и других органов зародышей свиньи (J. Plendl et al., 1996). Специфичный для эндотелия сосудистый эндотелиальный VE-кадгерин обеспечивает формирование межэндотелиальных клеточно-клеточных взаимодействий. Данный кадгерин выявляется у млекопитающих на очень ранних стадиях развития. Отличительной особенностью головного мозга является относительно низкое содержание VE-кадгерина в ангиогенезе при тенденции к дальнейшему снижению у взрослого (L. Martin-Padura et al., 1995; P. Navarro, 1995; M.G. Lampugnani, 1995; G. Dreer, 1996). Эндотелий вырабатывает также молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) (B.S. Bochner, D.A. Klunk, 1995).

У новорожденного крысенка цитоархитектоника двигательного ядра тройничного нерва представлена компактными группами нейронов (рис. 43). Среди них можно выделить несколько типов клеток, различающиеся по размерам и степени созревания. Крупноклеточные нейроны имеют звездчатую форму и средний диаметр 32,65 мкм. Ядра со светлым матриксом занимают менее половины сечения перикариона. Они располагаются на периферии (полярно к началу аксона), содержат крупные умеренно и слабо окрашенные ядрышки, занимающие центральное положение. Базофильное вещество цитоплазмы образованно средними и крупными глыбками, удлиненной формы, часто образующие сетевидные структуры. Хорошо идентифицируется начальный сегмент аксона. Нейрофибриллы тонкие. Преобладают клетки с небольшим числом отростков (3–7). Их количество значительно уступает таковому у крыс последующих сроков развития.

Нервные клетки средних размеров имеют треугольную, веретенообразную и звездчатую форму при среднем диаметре 23,71 мкм. Данная группа клеток составляет основной процент популяции нейронов ядра. Возможно, они образуют разнородную с точки зрения дифференной организации структуру, включающую не только группу клеток среднего размера, имеющих и у зрелого организма, но и те, которые затем превратятся в крупноклеточные и гигантоклеточные популяции. На это указывает, что среди них есть нейроны, морфологически близкие к крупноклеточным по форме тел, характеру направленности длинной оси перикарионов и ветвлений отростков, и, что они составляют основную совокупность нервных клеток. Хроматофильная субстанция цитоплазмы мелкодисперсная, ядрышковый аппарат мельче, ядра занимают около половины диаметра тела клетки. Вторая подгруппа

этих клеток, характеризуясь округлой или звездчатой формой, имеет центрально лежащее ядро. Хроматофильное вещество цитоплазмы сильно диспергировано или не выявляется. Цитоплазма светлая, нейрофибриллы не импрегнируются. В начальных отделах дендриты и нейрит имеют близкое строение. Уровень микроциркуляции по большинству удельных показателей близок к крупноклеточным и мелкоклеточным типам, значительно различаясь по величине площади поверхности наиболее эффективного обмена капилляра с телом нейрона.

Мелкие нейроны со средним диаметром 11,42 мкм имеют веретеновидную, округлую форму. Их процентное содержание выше, чем на более поздних сроках, что может быть обусловлено включением в данную группу, как популяции мелкоклеточных нейронов зрелых животных, так и нервных малодифференцированных клеток. Центрально располагающиеся ядра занимают основной объем перикариона и содержат 1–3 мелких ядрышка. В светлой цитоплазме нейрофибрилярный аппарат и базофильная зернистость не выявляется. Отростки короткие. Идентификация начального сегмента аксона затруднена. Среднеклеточные и мелкоклеточные нейроны имеют 2–6 тонких, слабо ветвящихся отростков. Плотность капилляров всех типов нейронов варьирует в пределах близких статистических совокупностей, несколько отставая от динамично развивающихся средних клеток. Это связано с более медленными процессами формирования сосудистых микробассейнов в сравнении с дифференцировкой нейронов. Единственный показатель, указывающий на лучшее трофическое обеспечение более крупных нервных клеток – площадь поверхности наиболее эффективного обмена капилляра с телом нейрона, которая пропорционально снижается на фоне уменьшения их общих размеров. Степень различий между величиной трофического обеспечения тел нервных клеток и ядра в целом, значительно уступает таковому у особей 6-ти месяцев развития: 2,06 – у новорожденных и 2,69 – в 6 месяцев. Они более значительны, чем в некоторых ядрах с преобладанием мелкоклеточных нейронов (1,5 в центральном сером веществе у новорожденных крысят). Таким образом, к моменту рождения происходит не только абсолютное увеличение числа микрососудов в пределах анатомической закладки ядра, но и их распределение вблизи тел нейронов, что начинается в поздние сроки пренатального онтогенеза.

К моменту рождения крысят макроглия достигает достаточной степени дифференцированности, что позволяет ее идентифицировать используемыми нами методами. Глиocyты и глиобласты располагаются на периферии ядра.

Их соотношение к нейронам составляет 1:2–1:3. Наряду с диффузным распределением макроглии можно видеть и скопления (до 5–8) в пространствах между группами нервных клеток. Длина отростков протоплазматических астроцитов, степень их разнообразия, число отростков у новорожденных крысят значительно уступает таковым показателям как крысам 6 месяцев ($P < 0,01$), так и 1 неделе после рождения ($P < 0,05$). В то же время, каждый из астроцитов контактирует с большим числом тел нервных клеток. Данная особенность соответствует функциональной незрелости нервного контроля над функцией иннервируемых ими жевательных мышц.

Сосудистые петли формируют прямые или слабо искривленные дуги, которые имеют преимущественную дорсомедиальную направленность. Она совпадает с длинной осью перикарионов главной популяции нервных клеток и ходу их аксонов. Каждая петля обеспечивает от 1–4-х до 10–15-ти нервных клеток. Ангиоархитектоника имеет черты, как эмбриональной (кровоснабжение значительных групп клеток, отсутствие сократительного аппарата в приносящих сосудах), так и зрелой (появляются различия в микроциркуляции вокруг нейронов по отношению к нейропилю) организации. Общие морфометрические показатели значительно уступают как 1-ой неделе после рождения, так и 6-ти месяцам. Особенно велики данные различия в отношении площади ультрафильтрации тел нейронов (более чем в 3 раза), что связано с компактным расположением тел нервных клеток в ядре. Значительные различия наблюдаются и во взаимоотношении протоплазматических астроцитов с системой микроциркуляции, что, в частности, проявляется в малом числе контактов одного астроцита с сосудами.

К концу 1-ой недели постнатального онтогенеза цитоархитектоника ядра, в целом, сохраняет общие особенности, описанные у новорожденного. Увеличиваются популяции крупноклеточных и среднеклеточных нейронов на фоне уменьшения мелкоклеточных. Их расположение в ядре становится диффузным и уменьшается число нейронов между капиллярными петлями. В части крупных нервных клеток можно видеть грубые глыбки базофильного вещества цитоплазмы. Растет разветвленность дендритов.

Усиливаются показатели общего кровоснабжения при сохраняющемся соотношении к степени васкуляризации отдельных нервных клеток. Это ведет к выравниванию уровня общего кровоснабжения ядра, кроме диаметра перикапиллярной ультрафильтрации у крысы 1-ой недели и более поздних сроков развития, при сохранении достоверных различий сосудистого обеспече-

ния отдельных клеток. На данном сроке развития менее интенсивно формируется система микроциркуляции вокруг крупноклеточной популяции, что приводит к выравниванию различий между ними и среднеклеточными нейронами.

Увеличивается относительное содержание нейроглии по отношению к нейронам. У протоплазматических астроцитов достоверно удлиняются отростки (вероятность ошибки достоверности различий между средними $P < 0,05$), приближаясь по этому показателю к поздним срокам развития. Довольно высока степень взаимодействия отростков протоплазматического астроцита с телами нейронов (достоверно выше, чем в 1 и 6 месяцев после рождения).

Сосудистые петли имеют удлинненную форму, почти прямой ход и снабжают локусы, состоящие из нескольких крупноклеточных нейронов. Морфология сосудистых сетей отличается меньшей вариабельностью в различных областях ядра на поперечных срезах, чем в поздние сроки. Преобладают мелкопетлистые сети. Длинная ось участков между соседними кровеносными капиллярами располагаются в вентромедиальном направлении и совпадает с преобладающим направлением нервных волокон.

К концу 1-го месяца после рождения у крысы микроархитектура ядра мало отличается от таковой у животного шести месяцев постнатального онтогенеза. Но крупноклеточные нейроны, в отличие от клеток половозрелых особей, имеют меньшее количество дендритов и их терминальных ветвлений, что позволяет выделить лишь группы с малым числом и со средним числом отростков (3–8 дендритов). Слабее развит нейропил, что сопровождается большей объемной плотностью тел перикарионов в ядре. Появляются отдельные гигантоклеточные нейроны. Общий процент популяций крупных клеток, тем не менее, не достигает максимального, но достоверно увеличивается ($P < 0,001$), в сравнении с 1-ой неделей постнатального онтогенеза. Нервные клетки с перикарионами среднего диаметра близки к таковым у взрослых особей, как по размерам, так и по строению и количеству отростков. Их содержание сохраняется на высоком уровне, достоверно отличаясь от животных предыдущей и последующей возрастной групп (вероятность ошибки менее $P < 0,05$).

Мелкоклеточные нейроны морфологически близки к таковым у 6-ти месячных крыс, несколько превосходя их в количественном отношении. Уровень кровоснабжения соответствует дефинитивным животным, уступая по соотношению между снабжением отдельных клеток и ядра в целом (2,57 – к концу 1-го месяца, 2,69 – в 6 месяцев).

Астроциты, в целом, имеют близкую к половозрелым животным длину отростков. Типы астроцитов совпадают с таковыми у половозрелых особей. Формирование ими нейроглиальных ансамблей, также аналогично. Из рассмотренных показателей достоверные различия сохраняются в количестве сателлитных клеток вокруг нейронов.

Ангиоархитектура значительно усложняется, приближаясь к зрелой. Развивается локальное снабжение отдельных крупноклеточных нейронов, реже – групп из двух-трех клеток. Форма сосудистых петель разнообразна (прямоугольная, аркадичная, извитая и округлая). Обнаруживается значительный полиморфизм в концентрации сосудов в зависимости от цитоархитектоники и миелоархитектоники двигательного ядра тройничного нерва. Основные показатели трофического обеспечения ядра, взаимодействия с астроцитами достигают дефинитивного состояния, кроме диаметра перикапиллярной ультрафильтрации тел нейронов, что обусловлено более компактным расположением их тел на фоне менее развитого нейропила (вероятность ошибки менее $P < 0,05$).

Исходя из полученных данных, выявлено несколько тенденций в формировании рассматриваемой ансамблевой организации ядра. Характерным является раннее внедрение первичных капилляров в нервную трубку, предшествующее формированию закладки двигательного ядра тройничного нерва. Созревание нейробластов предшествует развитию нейроглии. В постнатальном онтогенезе активно продолжают процессы формирования нейронально-астроцитарно-сосудистых ансамблей.

Анатомическая область, соответствующая уровню закладки мезэнцефалического ядра тройничного нерва на 12-е сутки эмбриогенеза крысы, рассматривалась в блоке с голубоватым местом и соответствующие исследования представлены вне зависимости от того, какое образование в последующем закладывается в этом районе. Данное положение, при его искусственности имеет тот смысл, что нейроны как голубоватого места, так и мезэнцефалического ядра тройничного нерва, мигрируют в зоны последующей анатомической закладки в незначительной степени. Динамика их сосудистого обеспечения предполагает ту же основу, с которой они взаимодействовали на данном сроке развития.

Клетки в данной области имеют овальные ядра и отличаются высокой митотической активностью. У некоторых из них образуются тонкие отростки с радиальной направленностью. Сосудистые структуры в зонах под эпендимой распадаются на внутриорганный капиллярный сплетение, имеют тангенциальное направление, широко анастомозируют между собой и формируют

петли полигональной формы. У некоторых эмбрионов имеются локальные зоны, лишенные внутриорганных сосудов, где трофическое обеспечение, по-видимому, осуществляется за счет сосудистых сетей прилежащей мезэнхимы и ликвора.

В данном сроке имеется небольшое число сосудов, которые обеспечивают диффузное питание крупных клеточных объединений. Блоки состоят из тесно лежащих малодифференцированных, мигрирующих клеток. Общие показатели трофического обеспечения достоверно уступают как зрелым животным, так и 15-ти суточным эмбрионам ($P < 0,001$). Относительно большой диаметр просвета сосудов позволяет увеличить удельную поверхность обмена сосудов с паренхимой закладки, обеспечивая эффективность микроциркуляции.

На 15-е сутки внутриутробного развития нейробласты области, соответствующей мезэнцефалическому ядру тройничного нерва, прослеживаются как мелкие клетки округлой формы, тесно прилежащие друг к другу. В них имеется несколько мелких ядрышек. Базофильное вещество цитоплазмы, нейрофибриллы не прослеживаются. В исследованном сроке закладка ядра идентифицируется на уровне моста и анатомически тесно связана с голубоватым местом. Она представлена скоплением тесно лежащих мелких клеток с короткими отростками, округлыми ядрами и узким ободком цитоплазмы. Общие размеры клеток значительно возрастают в сравнении с предыдущим сроком.

Сосуды радиально сходятся к эпендиме. В закладке ядра и непосредственном окружении можно наблюдать активные процессы ангиогенеза в виде эндотелиальных "почек" и тяжелей. В отличие от эмбрионов раннего срока наблюдается значительная перестройка системы кровоснабжения (ее усложнение). Капиллярные сосудистые сети образуют не только сплетение в окружении эпендимы, но формируют "сгущения", что можно наблюдать в области соответствующей закладке мезэнцефалического ядра тройничного нерва. Район, соответствующий закладке голубоватого места и мезэнцефалического ядра тройничного нерва, характеризуется высокой плотностью микрососудов, которые образуют мелкопетлистые, обширно анастомозирующие между собой капиллярные сети, охватывающие обе закладки в единую трофическую систему. Капиллярные петли охватывают обе закладки в единую сеть. При этом, значительно уступая как новорожденным крысам, так и половозрелым животным по показателям удельной длины сосудов и среднего размера сосудистого микробассейна ($P < 0,001$), такие показатели как объемная плотность сосудов,

площадь обменной поверхности, диаметр перикапиллярной ультрафилтрации достигают, и даже несколько превышают таковые в упомянутые сроки. Данная особенность объясняется большим диаметром капилляров, что значительно увеличивает зависимость от него показатели. Выявлена разница между степенью кровоснабжения нервных клеток закладки и ядром в целом.

Мезэнцефалическое ядро тройничного нерва новорожденных крысят (рис. 44) характеризуется тем, что нейроны на уровне моста лежат компактно, формируя тесные скопления до 8–10 клеток, а на уровне среднего мозга представлены группами из 1–5 клеток. Среди популяции нервных клеток, как и в последующие сроки, можно видеть типичные для ядерного образования округлые, крупные и средних размеров нейроны. Есть и мелкие – звездчатой и округлой формы клетки. Для средних нейронов, имеющих сходные морфологические черты, характерно хорошее развитие нейрофибрилл и высокое сродство цитоплазмы к импрегнации. Светлые ядра этих клеток занимают центральное положение. Мелкие нейроны наиболее многочисленны, слабо аргирофильны. В них нет нейрофибрилл и хроматофильного вещества цитоплазмы. Степень трофического обеспечения перинейронального пространства значительно уступает показателям зрелых особей ($P < 0,05$ по всем основным показателям). Плотность распределения сосудов вокруг тел нервной клетки возросла в значительно большей степени, чем в целом ядре, что указывает на преобладающую васкуляризацию нейронов в сравнении с ядром в целом (различия в кровоснабжении отдельных нейронов более чем в 2 раза выше ядра в целом). Обнаружен высокий показатель удельной площади наиболее эффективного обмена микрососуда с телом нейрона, для нервных клеток среднего размера в сравнении с мелкими.

Макроглия располагается диффузно на периферии тесных скоплений нервных клеток. Она характеризуется морфологической однородностью. Короткие умеренно и сильно ветвящиеся отростки астроцитов охватывают до нескольких нервных клеток, формируя единый конгломерат из тел нейронов и групп астроцитов. По всем основным показателям, протоплазматические астроциты значительно отличаются ($P < 0,001$) от таковых у половозрелых животных. На незавершенность процессов созревания указывает низкий уровень глиально-нейронных отношений, большое число нейронов в пределах распространения отростков одного астроцита и малое число сосудов, взаимодействующих с отростками одного астроцита.

Микроархитектоника сосудистых сетей сохраняет черты эмбриональной. Каждая из петель охватывает от 8–10 до 3–4 нейронов и нередко уходит в венролатеральные структуры голубоватого места, формируя единый трофический комплекс. Клетки лежат тесно. Степень развития нейропиля уступает как животным конца 1-ой недели постнатального онтогенеза ($P < 0,05$), так и поздним срокам ($P < 0,001$).

Мезэнцефалическое ядро крысы 1-ой недели постнатального онтогенеза подвергается значительной архитектурной перестройке, что проявляется в более редком распределении тел нейронов. Среди них появляется крупноклеточная популяция. Клетки округлые, со слабоокрашенными, центрально расположенными ядрами, с крупным ядрышком. Хроматофильное вещество цитоплазмы и нейрофибриллы хорошо выражены. Данный тип клеток окружен мелкими, слабо импрегнирующимися, с пониженным сродством к метиленовому синему нейронами. Популяция мелких нервных клеток характеризуется тонкими короткими (двумя – четырьмя) отростками. Значительно усиливается трофическое обеспечение тел нейронов, по многим показателям достоверно отличаясь от такового новорожденных крысят, но уступая половозрелым животным.

Протоплазматические астроциты не формируют той дифференцированной системы глияльно-сосудистых взаимодействий, которая характерна для более поздних сроков онтогенеза. Астроциты с короткими отростками могут образовывать обильные терминальные ветвления в непосредственной близости от нескольких нейронов. Увеличивается количественное содержание глиоцитов. Они начинают преобладать над нейронами. Появляются астроциты, контактирующие с одним крупным нейроном. Основные морфометрические показатели занимают промежуточное положение по отношению к предыдущему и к последующим срокам. По одним из них (распространенности отростков на тела нейронов, степени взаимодействия с микрососудами) эти показатели ближе к половозрелым крысам, тогда как по другим (числу сателлитных глиоцитов вокруг тела нейрона), они ближе к новорожденным.

В системе микроциркуляции увеличивается плотность капиллярных сетей и повышается автономность обеспечения ядра по отношению к голубоватому месту. В данные сроки преобладают компактные клеточные скопления, но есть и зоны редкого распределения клеток. В участках скоплений перикарионов сосудистые сети обильные. Строение последних можно рассматривать как переходное от эмбрионального к зрелому, что проявляется в кровоснабжении больших групп нейронов, с незначительным

разнообразием формы капиллярных сетей. Это сочетается с обилием сосудов, легкостью идентификации артерий и вен (как и в дефинитивных сосудистых структурах). Значительно уступая по степени трофического обеспечения тел нервных клеток, по степени васкуляризации ядра, в целом, показатели достигают таковых зрелого животного. Плотное расположение клеток сопровождается уменьшением удельного диаметра и площади перикапиллярной фильтрации тел нервных клеток.

К концу 1-го месяца постнатального развития общее строение ядра соответствует таковому половозрелого животного. Тела крупных нейронов располагаются одиночно, либо небольшими группами. В них хорошо выражены сеть нейрофибрилл и базофильная зернистость. Малых и средних размеров нервные клетки располагаются около крупных. Основная популяция нейронов характеризуется большим или средним размером перикарионов. Микроциркуляция в окружении тел отдельных нервных клеток не достигает уровня показателей 6 месяцев, что особенно касается крупноклеточных нейронов.

Протоплазматические астроциты можно подразделить на 2 основные группы. В первой группе преобладают астроциты, "распластанные" на поверхности основной популяции клеток, расположенные между их телами и капиллярными петлями. Они различаются по длине отростков и степени их разветвленности. Во второй группе преобладают астроциты с большей длиной отростков при относительно равномерном распределении их в пространстве. Клетки контактируют с несколькими (2–4) близлежащими крупноклеточными нейронами. Морфометрические показатели приближаются к таковым в 6 месяцев, кроме числа глиоцитов вокруг одного нейрона. Сосудистая сеть окружает отдельно группы из одного крупного и до нескольких средних и мелких нейронов, или от 2-х до 4–5-ти крупных и нескольких мелких. Таким образом, васкуляризация достигла зрелого состояния, что, однако, сопровождается значительно меньшим процентом крупных нейронов и большим числом клеток в пределах сосудистого микробассейна по сравнению со зрелыми особями.

Таким образом, формирование нейро-глио-сосудистых комплексов в мезэнцефалическом ядре тройничного нерва происходит аналогично двигательному ядру, но, в отличие от него, на ранних сроках (15 суток внутриутробного развития) уровень трофического обеспечения тел нервных клеток выше.

К 15-м суткам пренатального развития крысы закладка главного чувствительного ядра тройничного нерва заметна как скопление малодифференцированных клеток, среди которых при

общих методах исследования затруднена идентификация нейробластов и глиобластов, а при импрегнации нейробласты представляют собой мелкие клетки с небольшим числом отростков (рис. 45). Первичные капиллярные сети отделяют от нескольких десятков до сотен клеток. У человека, согласно нашим результатам и данным литературы, главное чувствительное ядро тройничного нерва закладывается на 7-ой неделе эмбриогенеза (Л.Е. Гончаренко, 1962). Но в отличие от крысы, локализация ядра возможна лишь весьма условно и скопление бластных клеток носит менее четкий характер.

Сосуды относительно регулярно (через 100–150 мкм) внедряются в закладку главного чувствительного ядра тройничного нерва 15-суточной крысы и человека 7–8 недель эмбриогенеза. В мантийном слое между ними видны редкие капиллярные петли, имеющие поперечную направленность к магистральным сосудам. Между ними лежат сотни нейробластов и предшественников глии. Вблизи эпендимы кровеносные сосуды распадаются на капиллярные сети. Последние формируют "сгущения" и в областях анатомических закладок ядер. Зона зачатков моторного и главного сенсорного ядер тройничного нерва имеют идентичный характер формы сосудистых петель. При этом уровень кровоснабжения отдельных нейробластов и ядра в целом близки.

К моменту рождения (рис. 46) среди нейронов главного чувствительного ядра тройничного нерва появляется группа с перикарионами средних размеров. Количество клеток, входящих в ее состав значительно уступает таковому как взрослых крыс, так и животных 1-ой недели постнатального онтогенеза ($P < 0,01$ в обоих случаях). Средний диаметр и объем тел достоверно отличается от аналогичных показателей крыс 2–6 месяцев. Нейроны средних размеров характеризуются удлиненной и веретеновидной формой, сильно диспергированным хроматофильным веществом цитоплазмы. Ядра нервных клеток округлые или овальные, занимают центральное положение и заполняют от половины до трети площади цитоплазмы. Имеется одно – два мелких, гиперхромных ядрышка. Мелкие нейроны отличаются округлой формой, центрально расположенным ядром (занимающим больший объем тела) с 1–5 интенсивно окрашенными ядрышками, несколькими тонкими отростками. В цитоплазме части клеток появляется хроматофильная субстанция в виде базофильно окрашенного ободка. В нейронах обеих популяций количество и степень ветвлений отростков отстает по отношению к животным старших возрастных групп. По числу отростков типы нейронов не идентифицируются и их число ограничено тремя – шестью.

Степень распространенности отростков астроцитов и их относительное содержание по отношению к нейронам значительно уступает таковому у взрослых крыс ($P < 0,01$), что указывает на относительную незрелость астроцитов и нейроглиальных взаимодействий. Небольшое количество астроцитов, окружающих один нейрон, может быть обусловлено и плотным расположением тел нервных клеток в сравнении с более взрослыми особями.

Сосуды проникают в ядро в вентромедиальном направлении. Основная часть из них, образуя веточки, транзиторно его покидает. Между сосудами располагается от 6–7 до 10–15 тел нервных клеток. Стенки даже крупных приносящих сосудистых структур не содержат мышечной ткани, что затрудняет их идентификацию по отношению к венам. Показатели васкуляризации как среднеклеточных, так и мелкоклеточных тел нейронов значительно уступают зрелым. Малая длина отростков глиоцитов с близкими к зрелым крысам размерами сосудистых микробассейнов обуславливает низкое число контактов астроцитов с сосудами системы микроциркуляции ($P < 0,001$, в сравнении с половозрелыми крысами, и $P < 0,05$ в сравнении с крысятами конца 1-ой недели после рождения)

В конце 1-ой недели постнатального онтогенеза в главном чувствительном ядре тройничного нерва увеличиваются размеры перикарионов, на фоне роста числа среднеклеточных в сравнении с мелкоклеточными нейронами. При этом нейроны средних размеров крупнее, чем у крыс 3–6 месяцев. Это может быть связано с тем, что в конце 1-ой недели в среднеклеточную популяцию попали как нейроны собственно средних размеров, так и растущие нейроны, которые затем войдут в крупноклеточную популяцию. В пользу данного предположения говорит диаметр нейронов наиболее крупных представителей данной популяции в конце 1-ой недели (28–29 мкм), который уступает таковому у зрелых особей (33–38 мкм).

Длина отростков астроцитов, их структурное разнообразие, количественное соотношение к телам нейронов и число связей с сосудами постепенно повышается, но не достигает максимального уровня, достоверно от него отличаясь. Число капилляров, площадь их обменной поверхности и диаметр перикапиллярной ультрафилтрации значительно уступает половозрелым животным, особенно по популяции среднеклеточных нейронов.

К концу 1-го месяца постнатального онтогенеза общее строение ядра и его основные морфологические параметры приближаются к таковым взрослых особей. Уступая дефинитивным животным по всем основным рассматриваемым

параметрам, эти показатели, тем не менее, недостоверны. Нейроны располагаются более тесно друг к другу, что вызывает значительное увеличение диаметра и площади перикапиллярной ультрафилтрации, которая приходится на тела нейронов. Эта особенность обусловлена меньшим развитием нейропиля в ядре на фоне меньшего числа отростков у нейронов и степени их ветвления. Деление нейронов на густоветвистые и слабоветвистые менее заметно в сравнении с 6-м месяцем постнатального онтогенеза. Строение микроциркуляторного русла приближено к полностью оформленному. При этом диаметр сосудистых микробассейнов существенно меньше. В целом качественные и количественные показатели нейро-глио-сосудистых взаимодействий близки к таковым у крыс 6 месяцев после рождения.

К 15–17 суткам внутриутробного развития атомическая закладка среднего и заднего мозга сохраняет черты примитивной эмбриональной организации. На поперечном срезе, на уровне, соответствующем голубоватому месту, область закладки видна как скопление мелких малодифференцированных клеток с единичными отростками. При импрегнации по методу Гольджи, среди нейробластов можно выделить следующие группы клеток: безотростчатые, униполярные (с тонким, неветвящимся, радиально направленным единственным отростком), биполярные (с тонкими неветвящимися отростками, лежащими в противоположных полюсах клетки или берущими начало из одного из полюсов). С 15-х суток пренатального развития появляются первые признаки норадренергической активности, что проявляется в легкой флюоресценции ядер. Свечение усиливается к 17-м суткам внутриутробного развития и к моменту рождения. В пользу раннего выявления и высокого накопления норадреналина и дофамина в мозге указывают данные и других исследователей (Е.В. Лосева, 2001; В.В. Раевский 1991).

На 15-е сутки пренатального онтогенеза, как это уже указывалось, сосуды формируют единое кровоснабжение закладок мезэнцефалического ядра тройничного нерва и голубоватого места.

У новорожденного крысенка нейроны голубоватого места (рис. 47) формируют компактные, тесно лежащие скопления клеток (по 20–40 тел нейронов и нейробластов). Среднеклеточные нейроны, овальной (иногда – веретеновидной) формы. Ядра занимают менее половины площади тела клетки. Имеется по одному-два ядрышка. В цитоплазме выявляется нежная сеть нейрофиламентов и мелкозернистое хроматофильное вещество. Отростков от 2-х до 7-и. Они слабо ветвятся, тонкие, имеют прямой либо слабо

извитой ход. Мелкие нервные клетки треугольной или округлой формы. Ядра темные, занимают центральное положение и охватывают основной объем тел нейронов. Ядрышки мелкие гиперхромные.

Тела соседних нейронов часто тесно прилегают друг к другу. Слабо развиты отростки. Вентрокаудальная область голубоватого места в эти сроки характеризуются большей концентрацией нейронов средних размеров по отношению к дорсальной и краниальной. Эта область прилежит к клеткам мезэнцефалического ядра тройничного нерва, нередко имея единое с ними кровоснабжение. Отростки протоплазматических астроцитов могут непосредственно прилежать к телам нервных клеток обоих ядер. Преобладающими к моменту рождения являются мелкоклеточные нейроны. Их содержание достоверно превосходит популяцию среднеклеточных ($P < 0,001$), а также с высокой степенью достоверности отличается от зрелых особей ($P < 0,01$). Общие размеры мелких клеток изменяются в незначительной степени, в отличие от популяции со средними размерами перикарионов. Значительное накопление норадреналина в телах нейронов обеспечивает их интенсивное свечение. Синхронно формируются адренергические сплетения вокруг магистральных сосудов мозга. Ядра нейроглиоцитов при общих методах исследований располагаются диффузно, либо небольшими группами по 2–4. При этом наблюдается несколько большее содержание их по периферии. Отростки астроцитов по сложности ветвлений, длине ($P < 0,05$) значительно уступают зрелым клеткам. Отмечается раннее формирование астроцитами большого числа контактов с телами нервных клеток, при значительно меньшем содержании этих клеток в пределах голубоватого места ($P < 0,001$).

Система капиллярных ветвлений у новорожденных крысят напоминает эмбриональную. Затруднительна идентификация мелких выносящих и приносящих сосудов. Каждый капилляр окружает до десятков клеток (обычно 8–10). Формирование системы нейротрофических комплексов далеко до завершения, что проявляется в одинаковом уровне микроциркуляции как в ядре, так и вблизи тел развивающихся нейронов ($P > 0,05$), слабом развитии глиального окружения, низком уровне количественных показателей астроцитарно-сосудистых взаимодействий.

К концу 1-ой недели постнатального онтогенеза происходят существенные изменения в нейроархитектонике центрального серого вещества среднего мозга. Нейроны становятся разнообразнее, увеличивается степень разветвленности и количество дендритов. Среди нейронов

можно идентифицировать основные морфологические типы, описанные у половозрелых крыс, при меньшем развитии дендритного дерева и преобладании форм с малым диаметром перикариона в сравнении со зрелыми особями ($P < 0,01$). Растет представительство адренергических нервных волокон в структурах ствола.

Показатели трофического обеспечения среднечелюстных и мелкочелюстных нейронов у крыс к концу 1-ой недели постнатального онтогенеза близки между собой. По некоторым значениям уровень васкуляризации нейронов достоверно уступает аналогичным показателям у крыс конца 1-го месяца (различия достоверны по диаметру перикапиллярной фильтрации и площади обменной поверхности капилляров). Растет относительное содержание нейроглии к телам нервных клеток. Меняется как их положение, так и цитоархитектоника. Протоплазматические астроциты к концу 1-ой недели диффузно распределяются в объеме ядра. Увеличивается распространенность их отростков. Они находятся между группами тел нейронов, охватывая их своими ветвлениями. Большую группу составляют астроциты, имеющие равномерно распределенные отростки между 2-мя и более сосуда, но преобладают клетки, участвующие в формировании перикапиллярных муфт вокруг одного сосудистого образования (в среднем 1,51).

В конце 1-ой недели постнатального онтогенеза микроциркуляторное русло характеризуется густой сетью капилляров по плотности, не уступающей, а порой и превосходящей таковую в половозрелой группе. Сохраняются и некоторые эмбриональные черты. В частности, это проявляется в сохранении трофического обеспечения больших групп нейронов в пределах соседних капиллярных петель. Петли имеют полигональную форму. Различия в уровне микроциркуляции ядра и отдельных нейронов менее выражены, чем в 1 месяц после рождения. По удельной длине сосудов различия между ядром в целом и кровоснабжением клеток в конце 1-ой недели, составляют около 1,7, а в конце 1-го месяца – 2,35. Эффективность снабжения отдельных клеток также уступает зрелым животным.

В конце 1-го месяца после рождения основная популяция нейронов морфологически соответствует таковой у половозрелых крыс, но достоверно выше процентное содержание мелких нейронов. Система отростков, формируемых нервными клетками, близка к таковой в 6 месяцев. Клетки располагаются одиночно или группами (по 2–5 нейронов). Заметно преобладание нервных клеток среднего диаметра в областях, соседствующих с мезэнцефалическим ядром тройничного нерва. Популяция нейронов отличается значительным морфологическим разно-

образием. Среди среднечелюстных можно выделить нейроны треугольной, звездчатой, округлой и веретенообразной формы. По степени развития дендритного аппарата – редковетвистые (3–6 отростков) и средневетвистые (7–9 отростков).

Мелкие нервные клетки имеют округлую или веретеновидную форму и слабо или умеренно разветвленную систему коротких нежных отростков. Отмечается множество варикозных расширений. Соотношение мелких и средних нейронов даже к концу первого месяца достоверно смещено в сторону мелкочелюстных в сравнении с 6-м месяцем постнатального онтогенеза ($P < 0,01$). Кровоснабжение нервных клеток и общие принципы построения сосудистых петель в их непосредственном окружении достигают достаточной степени зрелости. Они уступают по степени развития в популяции растущих среднечелюстных нейронов (различия достоверны с вероятностью ошибки $P < 0,05$ по площади обменной поверхности капилляров и диаметру перикапиллярной ультрафильтрации). Это может указывать на продолжающиеся процессы перестройки сосудистой микроархитектоники вокруг них.

Среди протоплазматических астроцитов (которые составляют основную массу популяции нейроглиоцитов голубоватого места) преобладают клетки с равномерно распределенными средней длины отростками, взаимодействующими с телами 1–6 нейронов (в среднем 3,94). Форма, густота и длина ответвлений астроцитов достигает достаточной степени дифференцированности, уступая зрелым астроцитам в количественном отношении, что проявляется в достоверно меньшем числе сателлитных клеток в сравнении с 6 месячными крысами ($P < 0,05$). Нейро-глио-сосудистые комплексы в целом характеризуются высокой степенью дифференцировки.

Ангиоархитектоника достигла высокой степени зрелости. В мелкопетлистой капиллярной петле может быть охвачено от 1–2 до 7–10 нейронов. Часть из них характеризуется тесным приближением к поверхности капилляров. Типизация артерий и вен не вызывает затруднений. Основная масса нейроглиоцитов контактирует с одним или несколькими сосуда, распределяя отростки в пределах соседних капиллярных петель (в среднем – 2,53 контакта с микрососудом на 1 астроцит). Наблюдается незначительное превышение кровоснабжения ядра по отношению к более позднему возрасту, что соотносится с плотным расположением тел нервных клеток и вероятно компенсирует увеличение диаметра перикапиллярной ультрафильтрации, который приходится на тела нервных клеток.

Таким образом, формирование нейро-глио-сосудистых комплексов в голубоватом месте происходит по общим для всех рассмотренных структур закономерностям. В ранние сроки его развитие находится в тесной взаимосвязи с мезэнцефалическим ядром тройничного нерва, что проявляется в едином трофическом обеспечении закладок данных структур. Признаки довольно позднего морфологического созревания нейронов не совпадают с проявлениями ранней специфической функциональной активности (накоплении специфического медиатора).

К 12-м суткам пренатального онтогенеза нервная трубка на уровне среднего мозгового пузыря (рис. 48) имеет небольшую толщину. Мантийный слой плавно переходит в плащевой. Он представлен малодифференцированными клетками удлинённой формы. Их длинная ось направлена поперечно наружной поверхности трубки. На уровне закладки среднего мозга на сагиттальных срезах имеется от 8-ми до 15-ти слоев медулобластов. Морфометрические данные по этим срокам носят во многом условный характер, в силу невозможности идентифицировать анатомическую закладку ядра и клетки. Измерения осуществлялись на уровне среднего мозгового пузыря, соответствующего перивентрикулярной зоне.

К 15–17-м суткам пренатального онтогенеза анатомическая закладка среднего сохраняет слоистое строение. Область, анатомически соответствующая закладке центрального серого вещества среднего мозга, представлена скоплением тесно лежащих мелких клеток. Бласты характеризуются короткими отростками, округлыми ядрами и узким ободком цитоплазмы. При использовании общегистологических методик невозможно точно идентифицировать клетки-предшественники нейробластического и глиобластического ряда. В то же время импрегнации по Гольджи позволяют выявлять первые биполярные формы нейробластов. Степень кровоснабжения отдельных клеток, соответствует трофическому обеспечению анатомической закладки в целом.

Сосуды радиально сходятся к зонам закладок водопровода и эпендимы. В нервной трубке можно наблюдать активные процессы ангиогенеза в виде эндотелиальных "почек" и тяжей, что наиболее выражено с 17-х суток. В отличие от эмбрионов раннего срока, наблюдается значительное разнообразие структуры микроциркуляторного русла. При этом увеличение размеров нервной трубки уступает скорости формирования сосудистого русла, что сопровождается улучшением кровообращения в закладке.

Центральное серое вещество среднего мозга новорожденной крысы (рис. 49) представляет

собой скопление равномерно распределенных мелких и небольшого количества средних нейронов. Условно среди них можно выделить две группы нейронов. Клетки округлой или полигональной формы, с округлыми центрально расположенными ядрами, занимающими около половины объема нейрона, одним относительно крупным ядрышком. Базофильное вещество цитоплазмы выявляется в виде мелкой зернистости, иногда сливающейся с гиалоплазмой. Располагаются такие клетки либо одиночно, либо формируют скопления из двух – трех среднеклеточных и двух – четырех мелкоклеточных нейронов. Нейроны с малым диаметром перикариона веретеновидной, иногда округлой и треугольной формы, с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, одним – тремя мелкими гиперхромными ядрышками.

Нейрофибрилярные структуры в клетках обоих типов использованными методиками не выявляются. Отростков у нейронов несколько (два – пять), они не ветвятся или слабо ветвятся. Содержание средних размеров клеток значительно уступает крысам 6 месяцев постнатального онтогенеза. Соотношение условий трофического обеспечения между отдельными нейронами и ядром в целом значительно ниже по отношению зрелым особям (около 1,5 у новорожденных и 2,7 – в 6 месяцев), что указывает на относительно равномерный характер распределения кровеносных капилляров на данном сроке. Наблюдается достоверно слабое кровоснабжение как нейронов, так и ядра в целом (при этом первый показатель отличается в значительно большей степени) в сравнении с половозрелыми животными и с концом 1-ой недели постнатального онтогенеза.

Ядра глиоцитов и нейронов в центральном сером веществе среднего мозга составляют примерно равные соотношения, либо глиоциты количественно значительно уступают. Астроциты лежат между группами нервных клеток. Длина отростков протоплазматических астроцитов, их количественное содержание на один нейрон значительно уступают таковым как 6 месяцев, так и концу первой недели после рождения. В то же время показатель взаимодействия астроцитов с одним нейроном существенно не отличается. Данная особенность позволяет предполагать значение данного показателя как важного в процессе трофического взаимодействия между нейронами в онтогенетическом развитии и роль астроцитов как интегратора нейрогенеза.

Сосудистые петли охватывают до 20–30 нейронов, распределены равномерно и формируют сети полигональной формы. Форма сосудистых петель, незрелость их стенки (отсутствие сократительного аппарата в приносящих сосудах), по-

казывает низкую степень дифференцированности тканевых и органных составляющих сосудистого русла. Количественные показатели кровоснабжения ядра в целом отличаются от зрелых особей в меньшей степени, чем качественные, как и по васкуляризации отдельных нейронов. Наиболее выражены различия в площади перикапиллярной ультрафильтрации тел нейронов, что обусловлено значительно меньшей их плотностью в зрелом возрасте и увеличением доли нейропила. Морфометрические данные по формированию ансамблевой организации центрального серого вещества значительно отличаются от поздних сроков онтогенеза. Выявляется меньшее число контактов между астроцитами и микрососудами. К моменту рождения значительно возрастает степень кровоснабжения самого ядра и отдельных нервных клеток, увеличиваются размеры нейронов, наблюдаются признаки перераспределения микрососудов вблизи тел нервных клеток, что проявляется в изменении качественных показателей.

Центральное серое вещество среднего мозга крысы 1-ой недели постнатального онтогенеза характеризуется тем, что морфологические типы нейронов и их соотношение близки к таковому у новорожденных. Среди нейронов выявляются сравнительно небольшая популяция средноклеточных слабоветвленных клеток, имеющих от двух до четырех дендритов, которые имеют прямой ход и слабо ветвятся. Мелкоклеточные нейроны преобладают. Они, подобно средноклеточным, имеют округлую или веретенообразную форму перикариона, ровные контуры и от одного до трех – пяти дендритов, заканчивающихся в непосредственной близости или на некотором удалении от перикариона. Достоверно улучшается кровоснабжение отдельных нервных клеток в сравнении с новорожденными особями (вероятность ошибки $P < 0,05$). Это происходит за счет увеличения числа сосудов в центральном сером веществе в целом ($P < 0,01$) и, в меньшей степени, концентрации сосудов вблизи нейронов (соотношение показателя содержания сосудов в непосредственном окружении нейрона, в сравнении с ядром, составил 1,65, а у новорожденного 1,5).

Протоплазматические астроциты имеют короткие отростки и в виде равномерно распределенной сети. Иногда максимальная длина отростков приходится на одну из плоскостей. Отмечается более редкое их содержание в структуре ядра и меньшее морфологическое разнообразие в сравнении с более поздними сроками. Возрастает число сателлитных астроцитов, поддерживается стабильный уровень взаимодействия каждого протоплазматического астроцита с телами нейронов.

Существенным для данного срока развития является следующая закономерность. Если общие показатели кровоснабжения ядер достигают уровня зрелых особей, а по некоторым из них даже несколько превосходят их, то по васкуляризации собственно самих тел нервных клеток различия не достоверны в сравнении с 1-ым и 6-м месяцами постнатального развития. Значительно отличается диаметр перикапиллярной фильтрации, который приходится на тела нервных клеток. Менее развита и степень контактов между астроцитами и сосудистым руслом. Все вышесказанное указывает на недостаточную морфологическую зрелость формирующихся нейро-сосудисто-глиальных ансамблей.

В течение 1-го месяца после рождения количественное представительство нейронов средних размеров постепенно возрастает, не достигая уровня половозрелых особей. Нервные клетки данного срока по строению перикарионов близки к крысам в возрасте 6-ти месяцев постнатального онтогенеза, но отличаются меньшим числом отростков и степенью ветвления. Значительного развития достигает концентрация сосудов непосредственно в областях распределения нервных клеток, что выравнивает уровень морфометрических показателей микроциркуляторного русла с таковым в наиболее зрелой рассматриваемой популяции.

По отношению к нервным клеткам возрастает содержание астроцитов, увеличивается длина и степень морфологического разнообразия их отростков, что приближает основные морфометрические показатели к половозрелым крысам.

Таким образом, в рассматриваемом ядре в онтогенезе изменяется характер ангиоархитектоники. Это проявляется в том, что начинают преобладать мелкопетлистые капиллярные сети, усложняется система ветвлений и количество прекапиллярных и посткапиллярных структур. Уменьшается содержание нейронов, приходящихся на сосудистую петлю. Основные показатели ансамблевой организации центрального серого вещества среднего мозга достигают достаточной степени зрелости к концу 1-го месяца после рождения. Достоверные различия сохраняются по показателю удельной площади перикапиллярной ультрафильтрации тел нейронов, степени развития отростков нейронов. В онтогенезе центрального серого вещества среднего мозга обнаруживается меньше выраженная динамика в отношении увеличения размеров нейронов и уменьшения числа тел нервных клеток в пределах одной капиллярной петли в сравнении с крупноклеточными и средноклеточными ядрами. Возрастание числа микрососудов вокруг перикарионов нейронов, вероятно, осуществляется по отношению не к отдельной нервной клетке, а их к группам.

Исходя из полученных результатов, следует указать на некоторые из закономерностей нейрогенеза в исследованных структурах среднего и заднего мозга. Имеется параллелизм между ранним развитием предшественников нейронов у крыс и у человека, а различия носят, в основном, временной характер. По данным литературы, нейробласты у обоих рассмотренных видов проходят стадию полипотентных предшественников с последующей их детерминацией. Данные процессы, по мнению ряда авторов, совпадают с миграцией нейробластов из эпендимного в мантийный слой нервной трубки, что сопровождается продолжающейся пролиферацией. Затем нейробласты мигрируют в области анатомического расположения, и начинается клеточная дифференцировка (R. Hardy, R. Reynolds, 1993; R.B. Norgen, R. Brackenbary, 1993; O.K. Ronnekleiv, J.A. Resko, 1990). Согласно нашим исследованиям в пределах одного анатомического образования (закладок моста или заднего мозга) созревание клеточных элементов происходит неравномерно. Так, наряду с рано закладывающимися и морфологически идентифицируемыми нейронами мезэнцефалического и двигательного ядер тройничного нерва, нейробласты голубоватого места, центрального серого вещества среднего мозга созревают значительно позже. Асинхронно созревают нейроны и в самих ядрах, что проявляется в неравномерном увеличении их размеров, степени развития отростков. Существенным отличием эмбрионального развития исследованных зачатков у человека, в сравнении с крысой, является относительно раннее формирование первичных капилляров, в сравнении с дифференцировкой нейробластов. Это явление можно объяснить большими размерами нервной трубки человека с более ранними проявлениями гипоксии, вызывающей прораствание первичных капилляров.

Процессы формирования нейронных ансамблей в периферической нервной системе и в частности, шейном отделе симпатического ствола подробно рассмотрено нами в предшествующих работах (Ю.Г. Васильев, 1995). Показано, что развитие нейронных ансамблей у зародышей человека, кролика и крысы происходит по сходным закономерностям. Дифференцировка нейронов с началом интенсивного накопления специфического медиатора соответствует начальным срокам плодного периода у всех рассмотренных видов животных. Но имеются и существенные особенности, заключающиеся в том, что к моменту рождения у крысы и у кролика нейроны сравнительно мелкие, со слабым развитием глиальной капсулы, что у человека соответствует 16–20-ой неделе пренатального онтогенеза. Кроме того, у человека микрососу-

ды в узлах появляются несколько раньше в сравнении с формированием нейробластов (Васильев Ю.Г., 1995, 2001).

Следует, однако, критически подходить к переносу данных, полученных в ЦНС на периферическую нервную систему, даже по нейронам с одинаковым медиаторным обменом. Одинаковые воздействия на них оказывают различные влияния, что указывает на их качественную неоднородность (S.Vanhatalo, S. Soinila, A. Lumme, 1998). Разнородны и аналогичные по медиаторному обмену нейроны ЦНС. Так, иммунореактивность GTP-циклогидроксилазы-1 выявлена во всех серотонинергических нейронах половозрелых крыс, но в катехоламинергических нейронах имелись как позитивные, так и негативные по этому ферменту клетки. Она колебалась от высокого уровня в черной субстанции и вентральной области покрышки, до низких показателей в голубоватом месте. Высокий уровень тирозингидроксилазной иммунореактивности имелся во всех отделах (D. Dassel, 1997). Это предполагает необходимость отдельного рассмотрения процессов формирования нейронных ансамблей в центральной и в периферической нервной системах, а также отдельных ядер с близким медиаторным обменом в пределах ЦНС.

Соотношение скорости развития ядер относительно друг друга у крысы и человека близки, что может быть показателем сходных закономерностей в формировании моста и среднего мозга в раннем онтогенезе у обоих видов.

Исследование ранних этапов становления нейро-глио-сосудистых комплексов у крысы и у человека выявило однотипность архитектоники нервной трубки и сосудистого русла. Закладки среднего мозга и моста у эмбриона человека 5–8 недель эмбриогенеза и 12–15 суток у крысы на светооптическом уровне идентичны. В данные сроки развития у обоих исследованных видов наблюдаются малодифференцированные клеточные элементы закладок, формирующие 3 слоя нервной трубки с активными процессами миграции нейробластов в зоны анатомических закладок ядер и активной их пролиферацией. Микрососуды проникают в нервную трубку в это же время. Показана значительная гетерохронность в формировании центральной нервной системы. Пролиферация нервной ткани с процессами миграции нейробластов у человека наблюдаются в неокортексе до 8–9 недель, спинном и в среднем мозге до 6–7 недель, а в мозжечке до 8–10 недель внутриутробного развития. У эмбрионов крыс данные процессы характерны на стадиях E15–17. В последующем значительно снижается митотический индекс, закладываются основы формирования межнейронных свя-

зей, активизируется дифференцировка и рост отростков (В.А. Отеллин, 1992, 1999).

Таким образом, развитие внутриорганного сосудистого русла в различных отделах нервной трубки происходит на разных стадиях гистогенеза. Следовательно, можно предполагать и неодинаковое значение эмбрионального ангиогенеза и эндотелиобласто-глиобласто-нейробластических взаимоотношений в отделах нервной системы на нейрогенез.

Общие принципы ангиогенеза и формирования нейроглиальных комплексов, как на периферии, так и в нервной трубке близки и включает в себя следующие этапы:

1. Этап обеспечения закладок нервной трубки за счет прилежащих внеорганных сосудов. Наблюдается бурное развитие первичной капиллярной сети в непосредственной близости от закладок нервной трубки. При этом объем занимаемый капиллярами сопоставим с абсолютным объемом закладки центральной нервной системы. Происходит анатомическая закладка нервной трубки. Начинается детерминация клеток из общих предшественников на нейробласты и глиобласты.

2. Эмбриональный ангиогенез в нервных закладках (рис. 29). Заключается во внедрении превазоидов из окружающей мезенхимы в нервную трубку. Превазоиды формируются из прилежащих к зачаткам сосудов и, возможно, за счет дифференцировки мезенхимы. На этом этапе трофическое обеспечение осуществляется как за счет внеорганных, так и внутриорганных первичных сосудистых сетей. Формирование первичной сосудистой сети в центральной нервной системе происходит задолго до процессов специализации нейробластов. На 16–18-е сутки эмбриогенеза крыс, когда первичные капилляры обильно представлены в закладках нервной трубки, система контактов между нейробластами некоторых ядер ствола головного мозга ограничена аксональными и дендритными спрутингами. Имеется очень незначительное число незрелых синаптических контактов, на фоне активного роста отростков (Н.Н. Боголепов, 1999). Это подтверждается данными К. Sato (1998), показавшего, что примитивная синаптическая функция в ядрах блуждающего нерва крыс возникает лишь с 15–16-х суток внутриутробного развития.

Имеются данные, что именно сосуды являются основными путями для миграции глиальных клеток в условиях пересадок эмбриональных нервных тканей (М.А. Александрова, Е.В. Лосева, И.В. Ермакова, 1993; W.J. Goldenberg, J.J. Bernstein, 1988). Сведения позволяют предполагать возможную подобную их роль и в онтогенезе. Обнаружена высокая степень взаимодей-

ствий между глиальными элементами и кровеносными сосудами в раннем постнатальном онтогенезе в центральной нервной системе крыс. Показано, что значительное увеличение числа астроцитов и олигодендроцитов сопровождается миграцией их предшественников и высокой степенью взаимодействий с прилежащими сосудами. Такие контакты наблюдаются уже на ранней стадии дифференцировки астроцитов. Сосуды могут играть роль в коммитировании макроглии (M. Zerlin, 1997). Высокая степень взаимодействий наблюдается между астроцитами и эндотелием, формирующем полые тубы, и в культуре тканей (L.R. Ment, 1997). У предшественников нейроглии имеется замечательное свойство контролировать перемещение и дифференцировку нейробластов, рост их отростков, способствуя росту нейритов как *in vivo*, так и *in vitro* (Y.S. Caviness, Nission Jena-Paul et al., 1991; R.D. Fetter, K. Broadie, C.S. Goodman, 1995). В коре головного мозга нейробласты используют волокна нейроглии, по которым направляются от внутренней к наружной поверхности мозга (A. Faissner, M. Schacher, 1995). Миграция нейробластов реализуется и регулируется химическими взаимодействиями между ними и предшественниками астроцитов. В свою очередь астроциты имеют сродство к сосудам. Это обусловлено химическими (диффузные трофические и экстрацеллюлярные матричные молекулы) и механическими (клеточные поверхности) факторами. Они обеспечивают тропизм между клетками, а также между клетками и межклеточным матриксом (P. Rakic, 1981; M.E. Hatten, 1990; B. Voutsinos, L. Chouaf, P. Mertens et al., 1994; A. Faissner, M. Schacher, 1995). Некоторые исследователи нервной системы полагают, что микроглия является производным моноцитов, инфильтрирующих ЦНС в течение развития, но механизмы, которые позволяли бы внедряться этим клеткам в нервную ткань, неизвестны. Однако показано выделение эндотелием на стадии развития крысиных эмбрионов E16–19 адгезивных молекул. Они могут обеспечивать внедрение предшественников микроглии в нервную трубку (I. Dalmau, 1997). Таким образом, развитие микроглии также взаимозависимо от межклеточного и межтканевого взаимодействия в нервной трубке.

3. Преобразования первичной капиллярной сети по мере созревания нейронных и глиальных ансамблей, или вторичный ангиогенез. Данный этап предполагает, в свою очередь, несколько дополнительных стадий:

А. Первичная капиллярная сеть значительно обогащается и усложняется (рис. 30), формируя так называемый "эмбриональный" тип кровоснабжения нервной ткани. В нервной трубке ми-

кроциркуляторное русло характеризуется полигональным характером ветвлений, обилием анастомозов, незначительной вариативностью архитектоники в различных по морфологии и функции, ядерных ансамблях. В одной петле имеются большие группы нейронов и глии. На данной стадии усиление кровоснабжения идет за счет абсолютного увеличения числа сосудов в целой анатомической структуре. У крыс в начале этого этапа продолжают процессы пролиферации нейробластов, а в более поздние сроки идет миграция и деление нейроглии. Стадия охватывает вторую половину внутриутробного развития. Быстрая пролиферация нейробластов у человека, соответствующая начальным срокам развития на этой стадии, наблюдается до 6-ти месяцев внутриутробного развития. Она сменяется бурным развитием глии, синапсов и дендритов с 25-ой недели эмбриогенеза и продолжается после рождения (J. Dobbing, J. Sands, 1975). У незрелородящихся крыс рост мозга с преимущественной пролиферацией нейроглии и формированием отростков, по нашим данным и согласно другим авторам, начинается во время рождения и после него (B.E. Nexdorf-Bergveilve, D. Albrecht, U. Heinemann, 1993). В ранний постнатальный период у крыс продолжается активная пролиферация клеток, содержащих кислый глиальный фибриллярный белок, в основном, в первые две недели и продолжается формирование архитектоники до двух-трех недель после рождения (J. Dobbing, J. Sands, 1975; B.E. Nexdorf-Bergveilve, D. Albrecht, U. Heinemann, 1993).

Относительно позднее развитие нейроглии по отношению к нейронам регулирует степень, а затем и стабилизирует процессы развития нейронных комплексов в ЦНС (S.C. Clemens, U. Klans, 1994; T.J. Sims, S.A. Gilmore, 1994). Нарушение скорости ее созревания приводит к изменению нормального формирования межнейронных взаимодействий. Данное явление может наблюдаться при болезни Дауна, что связано с усилением активности гена, кодирующего S-100 белок (ускоряет дифференцировку нейроглии). Ускоренное развитие нейроглии блокирует дальнейший рост отростков нейронов, вызывая апоптозы нервных клеток и обедняя межнейронные взаимодействия (Л.Н. Корочкин, 1989). Значимым является влияние на ЦНС большого семейства эволюционно консервативных протеинов, контролирующих клеточную дифференцировку, рост и морфогенетические процессы в онтогенезе (трансформирующий фактор роста – бета, активин, костные морфогенетические протеины). Суперсемейство трансформирующих факторов роста – бета включает в себя более 25 веществ, обнаруженных в растущей нервной системе млекопитающих и предположительно уча-

ствующих в контроле регионализации в раннем развитии млекопитающих. Трансформирующие факторы роста, активин и костные морфогенетические протеины вызывают в культурах нервных тканей образование гетероолигомерных комплексов. Они могут обеспечивать взаимодействие клеток в нейрогенезе. К последним двум семействам выявлены рецепторы на нейронах и во взрослом головном мозге, что указывает на их функциональную значимость. Данные тканевые гормоны могут формировать систему, параллельную нейротрофин-тирозиновым рецепторам, регулирующим нейропластичность и мозговую репарацию (T. Ebendal et al., 1998).

Б. Стадия оформления дефинитивной кровеносной системы нервных центров, сопровождающаяся активной дифференцировкой стенок приносящих и выносящих сосудов (рис. 31, 32). Она сопровождается разнообразием построения сосудистых сетей в соответствии со структурой ядер, усилением кровоснабжения отдельных клеток. Плотность сосудов на единицу объема ядра изменяется незначительно. Увеличение числа микрососудов вокруг тел нейронов происходит путем их распределения и увеличения числа нейронов, непосредственно соприкасающихся с капиллярами. Последнее предположение соотносится с данными предшествующих исследований, согласно которым максимальная плотность сосудов в ядрах тригеминального комплекса наблюдается у крыс раньше периода полового созревания, а дальнейшее развитие васкуляризации нейронов происходит за счет приближения капилляров к телам нейронов (Е.Г. Балашова, 1956).

Полученные нами результаты вступают в формальное противоречие с другими исследователями, согласно которым концентрация сосудов вокруг крупных нейронов выше (3–4 капилляра вокруг нейронов двигательного, 1–2 вокруг перикарионов нейронов главного чувствительного ядер тройничного нерва) (Е.Г. Балашова, 1956 а). Однако при ближайшем рассмотрении эти данные совпадают с нашими при учете объема нейронов и числе сосудов, непосредственно прилежащих к телам нервных клеток.

Этапы формирования васкуляризации нервной трубки согласуются с исследованиями Б.Н. Кловского (1949) и Е.Г. Балашовой (1956) по эмбриональному развитию человека. Они предлагали выделять следующие сроки питания: ликворное, затем ликворо-гематическое, сосудистое (на стадии миграции нейробластов). Выраженная сосудистая сеть, по их мнению, видна уже к трем месяцам пренатального онтогенеза человека. Однако имеются определенные противоречия по отношению к этим данным. Так, по мнению других исследователей, васкуляриза-

ция в голубоватом месте у эмбрионов крыс развивается к 18-ым суткам развития. Норадренергические нейроны этой области не отличаются ускоренным морфологическим развитием, но специфическая флюоресценция наблюдается уже у 12–15 суточных эмбрионов (А.М. Тэн, Т.И. Белова, В.В. Королев, 1980). Различия могут быть обусловлены разными подходами в используемых методах исследования и их интерпретации. В упомянутых работах за основу брались сформированные капиллярно-сосудистые сети в отдельной анатомической структуре ядра. В наших исследованиях в соответствующие сроки рассматривались особенности трофического обеспечения не отдельно взятой закладки, а целой анатомической области нервной трубки.

Сложность соотношения нервных клеток и микрососудов зависит не от плотности сосудистой сети, а от особенностей ее распределения (Е.Г. Балашова Е.Г., 1956). Распределение, микроанатомические особенности, контакты, преобладание тех или иных популяций макроглии находятся в непосредственной взаимозависимости от структуры нейронных ансамблей. Отростки астроцитов тесно переплетаются между собой и отличаются спецификой взаимодействий в различных ядрах. Наше мнение перекликается с мнением о возможности так называемой объемной передачи сигнала в нервной системе, который должен зависеть от структурно-функциональной роли конкретных ядерных образований ЦНС. Данная передача может осуществляться биологически активными веществами, в том числе оксидом азота (С.Х. Снайдер, Д.С. Бредт, 1992), нейротрофинами, нейропептидами (М.О. Самойлов, 1999), нейромедиаторами (Н.Б. Саульская, 1997). Эти вещества могут оказывать диффузное влияние на нейроны, которые не иннервируются пресинаптическими терминалями эффекторной клетки, диффундируя на весьма значительные расстояния от места выделения. Таким образом, объемная передача сигнала осуществляет модулирующее влияние

на процессы проводниковой передачи через синапсы (М.О. Самойлов, 1999). Предполагается, что нейроглия является важным элементом, активно участвующим в обработке поступающей в нервную систему информации. Была сформулирована концепция, согласно которой динамика возбуждения в ЦНС обеспечивается путем ее передачи от нервной клетки в макроглию, а от нее на другие нервные клетки (R. Galambos, 1961; S.V. Kuffler, J.C. Nichols, 1966; L. Heitz, A. Schousboe, 1988; A. Vernadakis, 1988).

Сопоставление сроков развития и критериев уровня микроциркуляции тел нервных клеток выявляют признаки значимой корреляционной зависимости (табл. 35). В качестве примера приведены уровни корреляции между развитием микроциркуляторного русла и сроками развития крыс для основных популяций нервных клеток, рассмотренных в зависимости от размеров, в двигательном ядре тройничного нерва. Наиболее высок уровень корреляции между числом сосудов на нейрон и сроками развития в мелкоклеточных и средноклеточных нервных клетках. Он значимо ниже для крупных и очень крупных клеток. Данная особенность, вероятно, связана с тем, что крупноклеточные и, особенно, гигантоклеточные нейроны выявляются в сравнительно поздние сроки постнатального развития, а более мелкие клетки рассмотрены со стадии нейробластов. Удельная длина сосудов, а с нею и другие величины (площадь обменной поверхности микрососудов и диаметр перикапиллярной ультрафильтрации), являющиеся ее производными, коррелируют со сроками развития подобно предыдущим сравниваемым показателям. Удельная площадь микрососудов, наиболее эффективно обменивающихся с телом нейрона, для гигантоклеточных нейронов растет с увеличением сроков развития значительно быстрее, что может быть обусловлено увеличением размеров нервной клетки. Кроме этого, микрососуды начинают тесно прилежать к телу нейрона. Распределение различных по

Таблица 35

Корреляционная зависимость между сроком развития крысы, микроциркуляцией вокруг тел нейронов и их относительным содержанием ко всей популяции нервных клеток в двигательном ядре тройничного нерва

Популяции нейронов	Сравниваемые показатели			
	Число микрососудов на нейрон	Удельная длина микрососудов на нейрон	Удельная площадь наиболее эффективного обмена	Относительное содержание ко всей популяции нейронов ядра
Мелкоклеточные	0,487 + 0,052	0,451 + 0,054	0,431 + 0,055	-0,612 + 0,051
Средноклеточные	0,475 + 0,047	0,428 + 0,049	0,404 + 0,050	-0,017 + 0,082
Крупноклеточные	0,317 + 0,062	0,242 + 0,065	0,221 + 0,066	0,763 + 0,034
Гигантоклеточные	0,299 + 0,077	0,201 + 0,089	0,409 + 0,053	0,516 + 0,050

размерам популяций нейронов указывает на обратную корреляционную зависимость между сроками развития и содержанием мелкоклеточных нейронов, при положительной корреляции между сроками и числом крупноклеточных и гигантоклеточных нервных клеток. Таким образом, дифференцировка нейронов в ходе онтогенетического развития, от ранних сроков пренатального онтогенеза до полового созревания, сопровождается увеличением количественных показателей микроциркуляции, размеров и морфологического разнообразия нервных клеток. Интерес вызывает динамика изменений уровня трофического обеспечения ядра как целостной анатомической структуры в онтогенезе (табл. 36). Так, удельная длина микрососудов на единицу объема двигательного ядра тройничного нерва коррелирует со сроками в пренатальном и раннем постнатальном развитии крысы до конца 1-ой недели постнатального онтогенеза. Данная корреляция носит выраженный характер ($0,801 \pm 0,023$). Совершенно другой вид она принимает в сроки от конца 1-ой недели до 6-ти месяцев, когда корреляционная зависимость по рассматриваемому показателю подвергается инверсии и становится отрицательной ($-0,505 \pm 0,061$). Таким образом, абсолютное число сосудов в эти сроки уменьшается, но степень васкуляризации тел нейронов продолжает увеличиваться, что ясно прослеживается как при рассмотрении абсолютных показателей кровоснабжения тел нервных клеток, так и по значениям корреляции в популяциях гигантоклеточных нейронов, которые появляются в постнатальном онтогенезе (после 1-ой недели постнатального онтогенеза). Данное противоречие объясняется распределением сосудов в поздние сроки в непосредственной близости от тел нервных клеток. Параллельно снижается плотность нейронов, что находится в обратной корреляционной

зависимости к срокам развития. Это обусловлено увеличением объема нейрона, в основном, в постнатальный период развития, когда рост тел нейронов значительно отстает от степени развития отростков. В пренатальном же развитии эти процессы взаимно уравновешены. В онтогенезе происходит уменьшение площади сосудистых микробассейнов на фоне снижения их линейных размеров. Изменения осуществляются преимущественно за счет снижения большего диаметра микробассейна, тогда как меньший диаметр варьируется слабее, что сопровождается преобразованием формы микробассейнов. Процесс синхронизируется с уменьшением числа нейронов в отдельных микробассейнах, особенно в постнатальном развитии.

Таким образом, корреляционный анализ трофического обеспечения, проведенный на примере двигательного ядра тройничного нерва, указывает на то, что в пренатальном и постнатальном развитии имеют место два варианта его становления. В пренатальном онтогенезе кровоснабжение нейробластов и нейронов улучшается за счет увеличения числа сосудов в объеме целого ядра, и сопровождаются значительной динамикой размеров, формирующих их капиллярных микробассейнов. В более поздние сроки усиление кровоснабжения происходит путем распределения сосудов в непосредственном окружении от перикарионов нейронов, снижении числа клеток в сосудистом микробассейне на фоне значительного уменьшения плотности перикарионов нейронов.

В других нервных центрах также происходят подобные изменения. Подтверждением нашего предположения является то, что в последнее время существенно пересматривается ансамблевая организация структур в ЦНС. В классическом варианте в ней изучали лишь межнейронные взаимодействия и микроархитектонику

Таблица 36

Корреляционная зависимость между сроками развития крысы и некоторыми показателями двигательного ядра тройничного нерва как целого анатомического образования

Параметры	Сроки развития		
	Все рассматриваемые сроки развития	С 10 суток онтогенеза до рождения	С конца 1-ой недели до 6 месяцев
Удельная длина микрососудов	$0,471 \pm 0,033$	$0,801 \pm 0,023$	$-0,505 \pm 0,061$
Удельная плотность тел нейронов	$-0,418 \pm 0,039$	$0,064 \pm 0,057$	$-0,679 \pm 0,038$
Объем микробассейна	$-0,419 \pm 0,032$	$-0,727 \pm 0,057$	$-0,228 \pm 0,067$
Максимальный диаметр сосудистого микробассейна	$-0,544 \pm 0,042$	$-0,759 \pm 0,024$	$-0,269 \pm 0,065$
Минимальный диаметр сосудистого микробассейна	$-0,437 \pm 0,047$	$-0,564 \pm 0,039$	$-0,192 \pm 0,069$
Число нейронов на один микробассейн	$-0,512 \pm 0,042$	$-0,064 \pm 0,057$	$-0,679 \pm 0,035$

нейронов и их отростков. Но появились работы, в которых на примере структуры коры больших полушарий, в микроансамбли включаются не только нейроны, но и глиальные, и сосудистые элементы (А.М. Антонова, 1985; Л.К. Семенова, Н.С. Шумейко, 1994). Исследования соотносят результаты изучения колонковой организации нейронных ансамблей в коре больших полушарий к ангиоархитектонике и глиоархитектонике. По данным авторов между скоплениями нейронов располагаются сосудистые коллекторы (артерии и вены) и скопления нейроглии. Эти структуры, вероятно, изолируют колонки. В отличие от нас, приведены сведения об ансамблях на примере их колонковой организации в коре больших полушарий. Сосудисто-трофические комплексы, таким образом, соотносятся с большими скоплениями из сотен и даже тысяч нервных клеток, указывается связь между ними, артериями, венами и крупными блоками нейроглии. Показана динамика онтогенеза в формировании ансамблевой организации.

Мы предлагаем исследования в центрах ядерного типа. Важнейшим же является то, что в настоящей работе изучены структуры на уровне отдельных сосудистых микробассейнов, обеспечивающих кровоснабжение в пределах ближайших капиллярных петель, объединенных общими условиями организации. Таким образом, основное внимание уделено не скоплениям, а телам отдельных нейронов или небольших их групп и ведущими становятся не только изолирующие, но и интегрирующие свойства нейроглии, микроархитектонике этих комплексов на уровне отдельных сосудистых микробассейнов.

Это значительно увеличивает корректность выводов при рассмотрении вопросов физиологических, патологических и онтогенетических изменений. На примере коры больших полушарий уже Пфейфер указывал на соответствие между ангиоархитектоническими и цитоархитектоническими слоями коры больших полушарий на основании вертикальных срезов после наливки сосудов (R.A. Pfeiffer, 1930). Колонки коры больших полушарий состоят из скопления нервных клеток и отграничиваются пограничными пространствами шириной 13–30 мкм, заполненных сосудами и нервными волокнами (сосудисто-волокнистые капсулы) (Л.И. Кушаковская, 1988). В формирующемся мозге млекопитающих глиальные клетки окружают функционально близкие группы нейронов, их дендриты и аксоны. Глиальные клетки и гликоконъюгаты (гликопротеины, гликолипиды и гликозоаминогликаны) такого окружения, в частности, прослеживаются в коре головного мозга (О.С. Сотников, Н.К. Богута, 1994; A. Steindler Dennis, 1993). Имеются единичные данные об участии крове-

носного и глиального источников питания в ансамблевой организации морфофункциональных единиц спинного мозга (Н.В. Новомирская, 1976). Нейроглиальные ансамбли характеризуются индивидуальностью. У одаренных людей в 3–4 слоях 44 и 45 корковых полей мозга значительно выше доля сателлитной нейроглии и общая площадь глиальных клеток, в сравнении с общей выборкой (Н.И. Боголепова, 1993).

Значение исследуемых комплексов в центрах ядерного типа косвенно подтверждается данными, указывающими, что даже диффузный отек головного мозга происходит не равномерно, а в виде ограниченных участков, включающих сосуды, нейроны и глиальные клетки. Это создает своеобразную мозаику из отечных и менее поврежденных зон. Активно реагирующей нейроглие приписывается дренажная и поддерживающая функции (Т.И. Шустова, К.Г. Тихонов, 1998). Известно, что в условиях патологии в нервной системе наблюдается очаговое выпадение нервных клеток, т.е. реакции нервной ткани в ЦНС носят полиморфно-локальный характер (Е.Э. Перевозчикова, 1999, М.Б. Потанин, 1999). Возможно, эта мозаичность связана не только с межнейронными синаптическими взаимодействиями, но и с местными реакциями микрососудов, глии и внесинаптическими межклеточными контактами. Согласованностью реакций всех тканевых элементов характеризуется не только центральная, но и периферическая нервная система (В.Н. Байтманов, 1999). По мнению Н.С. Косицина, активированные нейроны имеют большее сродство к азотнокислому серебру в связи с пространственным распределением в них протеидных комплексов, что позволяет рассматривать импрегнацию как маркер функционально активных нервных клеток (Н.С. Косицин, 1999). В наших исследованиях обнаружено, что значительная часть нервных клеток и астроцитов склонна к импрегнации в виде локальных групп клеток, что особенно заметно при проведенных нами экспериментальных воздействиях. Это также подтверждает мнение о зональных ответах, но не только нейронов, но и астроцитов.

Выявлено, что в районах, непосредственно окружающих ишемию, к третьим суткам наблюдается повышение уровня фактора роста нервов в два и более раз, в сравнении с контролем, а достоверное повышение – уже с 1 суток. Высокий уровень этого протеида сохраняется до 23 дней. Гормон адсорбируется на мембранах тел нейронов и обеспечивает их защиту в острую фазу альтерации (J.M. Conner, S. Varon, M.C. Hoener, 1996). Нейротрофический фактор, вырабатываемый в астроцитах, играет важную роль в стимуляции и обеспечении активности

дофаминергических нейронов (K.E. Boven Kamp, P.A. Lapchak et al., 1997).

О возможности прямого гуморального взаимодействия составляющих элементов комплексов указывают многочисленные факты. О влиянии на сосудисто-капиллярные структуры говорит выработка в нейронах биологически активных факторов, способных регулировать сосудистый тонус. Так в стриангигральном системе крыс обнаружены нервные клетки с урокортиноподобной иммунной реактивностью у крыс. Урокортин рассматривается как эндогенный лиганд, контролирующий тонус сосудов и познательные функции (В.Г.Шалыпина, 1995; T. Kozicz, A. Arimura, H. Yanaiharu, 1998). Выявлена группа нейронов, способных к выделению интерлейкина-6, опосредующего активацию микроглии и астроцитов при различных воздействиях (R. Lemke, N.L. Scholz et al., 1998). Оксид азота, известный как фактор релаксации, выделяемый эндотелием, стимулирует ангиогенез и контролируется субстанцией Р, эндотелином-1, брадикинином, ангиотензином-II, вазопрессином, интерлейкином-1, адреналином и другими гормонами (M. Ziche, 1994). Предположительно, она оказывает митогенный эффект через фактор роста сосудистого эндотелия (L. Morbidelli, 1995). Все эти вещества вырабатываются нейронами. В головном мозге куриных эмбрионов пролиферирующие нейробласты способны образовывать тромбоциты – 1, а нейроны экспрессируют тромбоциты – 3 (R.T. Tucker, 1997). Данные тканевые гормоны активно участвуют в процессах ангиогенеза (обладают антиангиогенной активностью) и обнаружены в головном мозге мышей и человека (N. Sheibani, W.A. Fraser, P.J. Newman, 1997). У взрослого человека способностью секретировать тромбоциты обладают астроциты, контролируя степень васкуляризации (S.C. Hsu, 1996). Астроциты поглощают как возбуждающие, так и тормозные медиаторы со скоростью, превышающей их захват синаптическими мембранами. При этом они сами изменяют метаболическую активность под влиянием этих веществ (А.И. Ройтбак, 1993).

Значимой представляется способность микроглии влиять на скорость и степень ангиогенеза (T. Shiratsuchi, T. Tokino, 1997; E.L. Lund, P.E. Kristiansen, 1998). Это может указывать на то, что в ЦНС имеются структуры, которые могут выполнять первичную гомеостатическую функцию. Двигательное и мезэнцефалическое ядра тройничного нерва характеризуются высоким содержанием фактора роста фибробластов-9, который оказывает значительное активирующее влияние на рост сосудов (T. Todo, K. Ikeda et al., 1998).

Однако, безусловно определяющими в формировании ансамблевой организации являются нейробласты и дифференцирующиеся нейроны. Среди факторов, играющих роль в формировании нервной системы млекопитающих немаловажен серотонин, как ключевой фактор в некоторые периоды развития. Серотонин один из классических нейротрансмиттеров экспрессируется в раннем пренатальном онтогенезе в закладке головного мозга и обеспечивает контроль над его развитием, а у взрослого – над реакциями нейронов. Постулируется, что белок S-100, глиальный нейротрофический фактор, может модулироваться серотонином через A1 рецепторы серотонина. Ингибирование его выработки сопровождается повышением глиального кислого фибриллярного белка и протеина S-100 в эксперименте по сравнению с контролем. Это может указывать на влияние вещества на астроциты (P. Tagliaferro, 1997). Транспорт серотонина является важнейшим пептидом, регулирующим содержание внеклеточного серотонина. Уже на ранних стадиях развития в различных системах мозга выделяется мРНК транспортера серотонина различных классов, (постоянный класс обнаруживается в серотонинергических нейронах, транзитные – в других областях, например, в ядрах тройничного нерва). Данные указывают на то, что действие серотонина в разные сроки онтогенеза различно (S.R. Hansson, B.J. Hoffman, E. Mezey, 1998). Показано, что моноаминергические гипоталамические системы в пренатальном онтогенезе развиваются синхронно с формированием серотонинергических структур (М.В. Угрюмов, 1997). Наличие адренорецепторов в сосудистых сплетениях и нервных клетках в онтогенезе динамично растет по мере их дифференцировки. По мнению авторов, это может играть определенную роль в ангиогенезе и в медиации норадреналина (U.H. Winzen-Serhan, F.M. Leslie, 1997). Холинергические и ГАМК-ергические нейроны коры больших полушарий головного мозга способны экспрессировать интерлейкин-6, играющий эссенциальную роль в раннем процессе воспаления и стимулирующий астроциты и микроглию (R. Lemke, R. Schliebs, V. Bigl et al., 1998).

При микроинъекции ацетилхолинэстеразы наблюдается специфическая активация белкового обмена нейронов голубоватого места крыс, что сопровождается возбуждением астроцитов и микроглиоцитов. Предполагается, что интенсивно функционирующие нейроны формируют локальные сигналы, которые вызывают реактивные изменения в соседней микроглии. Они проявляются в локальных иммуногистохимических ответах астроцитов в течение часа после воздействия на нейроны. Микроглия достоверно

изменяется через 4–8 часов (L.A. Zimmer, M. Ennis, M.T. Shiplay, 1997).

Эндотелий способен проявлять гормональную активность, выделяя вещества, контролирующие сосудистый тонус (простагландин, эндотелины, оксид азота), так и ростовые факторы (эпидермальный фактор роста EGF/NGFb, трансформирующий фактор роста, фактор роста сосудистого эндотелия, монобутирин и тромбосподин). Примечателен в этом плане класс эндотелинов. Известен выраженный вазоконстрикторный эффект эндотелинов-1 и -3 (G.W. Haynes, F.E. Strachan, D.J. Webb, 1994). Имеется связь между группой эндотелинов и ангиотензином, кининами и простагландинами. Эндотелин-1 стимулирует ген мозгового натрийуретического пептида и аденомодулина, имеющих важное модулирующее значение в ЦНС (О.А. Гомазаков, 1996). Эндотелины могут контролировать пролиферацию и миграцию самого эндотелия (L. Morbidelli, 1995). Иммуногистохимически выявлено, что тела нервных клеток взрослых крыс характеризуются высоким содержанием рецепторов класса А к эндотелину во многих отделах мозга, в том числе в покрывке моста, голубоватом месте, боковой мезэнцефалической перивентрикулярной области роstralного отдела. Низкий уровень чувствительности обнаружен в мезэнцефалическом ядре тройничного нерва. Данный рецептор, в основном, характерен для катехоламинергических нейронов (K. Kurokawa, 1997).

Выявлена высокая пластичность нервной системы, проявляющаяся в изменении синаптоархитектоники и структуры нейронов (Н.Н. Боголепов, 1996; В. Budzyska, A. Zerebska, 1996; P. D'Ascanio, O. Pompeiano, P. Arrighi, 1998). Динамике подвержены не только синаптические, но и неспецифические межнейронные контакты (Н.Н. Боголепов, 1979; Н.Н. Боголепов, И.И. Павловская, Н.И. Яковлева, 1979; А.П. Новожилова, 1993). Морфологические изменения этих контактов сопровождаются разнообразием функциональной активности нейронов и ведут к

изменению развития нейронных ансамблей в онтогенезе (Y. Chen, M. Herrera-Martshitz, K. Anderson et al., 1997). Обнаружено, что нейроны имеют рецепторы к нейротрофным факторам, причем тип рецепторов зависит от их структуры и специализации, что было показано на половозрелых крысах в вентральном ядре слухового нерва (A. Burette, 1997). Динамика внесинаптических контактов в ЦНС проявляются в их количественном изменении (увеличении дендродендритических, дендро-соматических и дендроглиальных контактов). Наблюдаются локальные расширения, нарушения конгруэнтности хода мембран, агрегация органелл и повышение числа участков с усиленной осмиофилией (А.П. Новожилова, 1993).

Активно изучаются причины генных нарушений при наследственных повреждениях мозга и структура ядер при этих заболеваниях (V. Plante-Berdenueve, D. Taussing, F. Thomas, G. Said, 1997). Для каждого уровня организации мозга млекопитающих в онтогенезе характерно влияние как жестко закрепленного генетического, так и вероятностного обеспечения развития. Пластические перестройки свойственны не только на внутриклеточном уровне, но и для макроансамблей, что проявляется в изменении их клеточного, волокнистого и сосудистого строения (Л.И. Корочкин, 1991; О.С. Адрианов, 1995; M.E.R. Hallonet, N. Le' Douarin, 1993; M.E. Hallonet, 1993). Имеется гамма генетических программ, в совокупном взаимодействии которых формируется архитектура нервной системы. В этой гамме важны как программы нейронов, так и влияние генов, действующих на других уровнях, в том числе и на организменном. Процесс дифференцировки нейронов универсален и достигает необратимого состояния в терминальной стадии дифференцировки (Л.И. Корочкин, 1991). Изменение нейро-глио-сосудистых взаимоотношений происходит при изменении возраста и функционального состояния (Н.А. Межибровская, 1987).

ГЛАВА IV. ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ В МОЗГЕ

При суправитальном введении синего Эванса и трипанового синего в нормальных условиях у половозрелых животных транспорт этих веществ через ГЭБ был значительно затруднен, но барьер прорывался при высоких дозах введения препарата. Более адекватным способом прорыва барьера мы посчитали создание условий искусственной гипотермии, когда наблюдалось отчетливое очаговое нарушение барьерных свойств эндотелия в сосудах головного мозга. Наиболее активно это происходило от 1-го часа до 4-х часов после проведенных манипуляций. После предварительных исследований мы остановились на введении препарата через один час после создания искусственной гипотермии мозговой ткани. Диффузия красителя проявлялась в окрашивании тех или иных тканевых структур мозга. Процесс диффузии при введении метиленового синего и нейтрального красного для них был облегчен. Трассеры легко проникали через барьерные структуры мозга.

Наиболее интересными нам представляются данные по веществам с низкой проникающей способностью. В условиях сохраненного барьера синий Эванс и трипановый синий располагаются в просвете исследуемых сосудов, часто формируя мелкую зернистость. Трипановый синий окрашивает эритроциты в темно-синий цвет. Нередко можно было видеть нежное окрашивание эндотелиальной выстилки, но далее препарат не продвигался. Подобные же явления наблюдались при забое животных через 1 минуту после введения препарата (рис 33). В случае прорыва барьера и трипановый синий и синий Эванс диффундируют до отростков астроцитов и проникают в образованные ими периваскулярные сосудистые муфты, что позволяет окрасить терминальные ножки их отростков. Пути транспорта красителя, по-видимому, осуществляются по ходу отростков глиоцитов, что приводит к формированию тяжей, содержащих краситель, диспергированный в виде мельчайшей зернистости. Форма данных тяжей напоминает архитектонику отростков астроцитов, получаемую при окраске по методу Гольджи-Бюбенета. Краситель не проникает в внутрь тел и отростков нейронов, оставляя интактной цитоплазму цитоплазму. Наблюдаются лишь единичные случаи окрашивания нейронов. Таким образом, можно предполагать значение макроглиоцитов, и в частности, астроцитов, в обеспечении барьерных функций. Обширная площадь контактной поверхности этих клеток может обеспечивать захват части веществ, предотвращая их прямое действие на структуры нейронов.

Диффузия синего Эванса через 3–5 минут достигает 6–15 мкм от поверхности сосуда (в

среднем $7,18 \pm 0,15$ мкм через 3 мин, и $11,63 \pm 0,19$ мкм через 5 мин). Метиленовый синий проникает относительно равномерно, диффузно окрашивая структуры мозговой ткани уже через 1 минуту, повышаясь до максимума концентрации через 15 минут и значительно снижаясь через 30 мин и час после введения. Он преимущественно накапливается в ядрах всех клеток и цитоплазме нейронов (рис. 34, 35).

Значительный интерес вызывают особенности переноса веществ через барьерные структуры. Так, диффузия синего Эванса протекает легче, чем трипанового синего, что приводит к более яркой окраске им отростков астроцитов. При этом краситель хорошо проникают не на всем протяжении, а в части зон по ходу сосудистой стенки. Особенно это заметно в более крупных сосудистых структурах. Процесс диффузии характерен не только для микроциркуляторного русла, но и для артерий и вен. Наиболее активно это происходит в посткапиллярах. Наличие развитых глиальных муфт вокруг посткапилляров, даже при повышенной проницаемости последних не сопровождается прорывом барьера в силу активного захвата краски отростками астроцитов. Диффузия красителя ограничена 15–30 мкм (в среднем $19,17 \pm 0,27$ мкм через 10 мин., и $21,47 \pm 0,42$ мкм через 30 мин) от границы эндотелиальной выстилки. Через час после введения яркость окрашивания структур мозга значительно падает и видны лишь единичные слабоокрашенные участки. Распределение в них красителя ограничивается расстояниями, наблюдаемыми через 15–30 минут после введения вещества (в среднем $22,14 \pm 0,35$ мкм). Краска практически не внедряется в структуры перицитов, что позволяет предполагать их низкую активность в процессах транспорта высокомолекулярных органических веществ.

Диффузия синего Эванса в системе микроциркуляторного русла происходит неоднородно и при прорыве им ГЭБ, он окрашивает ткань не равномерно, а отдельными очагами, в результате чего можно наблюдать мозаичную картину, когда в одном ядре встречаются как зоны имbibированные красителем, так и свободные от него. Окрашивание происходит в соответствии с микробассейнами, которые были рассмотрены ранее. Если рассматривать поперечное сечение сосуда, то транспортные потоки осуществляются однородно во всех направлениях, убывая от просвета сосуда к периферии. Таким образом, нарушение ГЭБ сопровождается очаговостью поражения, в соответствии с нейро-глио-сосудистыми конгломератами.

Обнаружилась функциональная неоднородность транспорта веществ по ходу отдельных сосу-

дов, что проявляется в различном проникновении трассера по ходу сосудов. Можно встретить структуры со значительным и слабым поглощением красителя.

Исследование у кролика и у крыс показало близкие результаты. Следует указать на менее стабильные данные по синему Эванса у кролика при действии гипотермии на уровне ствола головного мозга, тогда как в больших полушариях нарушение барьерных свойств происходит аналогично крысе. Это, вероятно, указывает на некоторое несовершенство использованного нами метода гипотермии на более крупных животных. Степень проникновения веществ в ткани мозга и особенности транспортного потока в аналогичные промежутки времени близки к крысам. Однако полная аналогия представляется искусственной, так как после забоя крыс и выделения структур ствола с холодовой фиксацией препарата проходило от 1 до 1,2 мин., тогда как у кролика это занимало 5–7 мин, что вызывало значительные изменения диффузии препаратов. Таким образом, выяснение транспортных процессов в мозге удобнее рассматривать на мелких животных (крыса, мышь).

Рассматривая особенности нарушения барьера в экспериментальных условиях, выявлено, что наиболее часто наблюдается очаговое окрашивание дорсолатеральной области голубоватого места, вентральных структур моста (ядро моста). Транспорт веществ в тканевые структуры мозга осуществляется неравномерно в различных сосудах, что наиболее ярко проявляется в патологических условиях. Глубина диффузии ограничена 20–25 мкм. При разнородности транспортных потоков по ходу разных сосудов и даже одного сосуда в различных его зонах, при рассмотрении его поперечном сечении выявлено, что трассеры проникают одинаково во всех направлениях. Несколько иные результаты получены при исследовании метиленового синего. Согласно полученным данным, он легко подвергается транскапиллярному процессу переноса в стволовых отделах мозга, что приводит к диффузному проникновению препарата на 3–5 минуте после введения. При этом тканевые структуры мозга окрашены слабо и неравномерно. Наиболее яркими выглядят ядра нейроглии. Тела нейронов нежно голубого цвета. Часть из них окрашивается несколько ярче соседних клеток. Видны ядра отдельных нервных клеток. Структуры нейропиля не идентифицируются в силу равномерного проникновения красителя в гетероморфные структуры. Наблюдается различная интенсивность окрашивания белого и серого вещества, и отдельных зон ядер. Наиболее явно разнобразии содержания красителя проявляется в мезэнцефалическом ядре, зонах с очаговым распределением тел нейронов главного чувствительного и двигательного ядер тройничного нерва. В цент-

ральном сером веществе среднего мозга, голубоватом месте, областях с диффузным распределением нервных клеток главного чувствительного ядра тройничного нерва трассер распределялся более равномерно. К 10–15 минуте наблюдается уменьшение содержания трассера в паренхиме и кровотоке, что сильнее заметно к 30 минуте. Это может указывать на обратный процесс диффузии красителя в сосуды. Более длительно трассер сохраняется в ядрах клеток, особенно глиоцитах.

Таким образом, обнаружены различные варианты распределения веществ в нервной ткани, что зависит от их основных и кислых свойств, степени связывания трассера с молекулярными и макромолекулярными комплексами клетки и межклеточного вещества. В рассмотренных случаях использованы препараты, не утилизирующиеся или слабо утилизирующиеся тканевыми структурами мозга, что позволило рассмотреть транспортные потоки для веществ вне зависимости от их метаболизма в тканях мозга. В пределах поперечного сечения сосуда диффузия красителя осуществляется равномерно, при различиях транспорта в продольном направлении. Это экспериментально подтверждает возможность для использования предложенного показателя удельной площади поверхности наиболее эффективного обмена микрососуда с телом нервной клетки для веществ с низкой степенью или равномерным метаболизмом в паренхиме мозга. Он представляется адекватным и в случае относительно равномерного распределения нейронов, когда транспортные потоки в пределах капилляров слабо отклоняются от нормы и нет необходимости дифференциального рассмотрения разнонаправленных векторов диффузии в отдельных структурах сосуда. Но если даже и принять диффузионные потоки как отклоняющиеся от нормы, то вероятность диффузии вещества в направлении тела нейрона будет экспоненциально снижаться с увеличением углового расстояния от медианы, соединяющей рассматриваемый сосуд и тело нервной клетки. Важным в обменных процессах, особенно с элементами активного транспорта, играет площадь обменной поверхности нервной клетки и находящихся с ней во взаимозависимости формы, размера, числа отростков нейрона. Значительная концентрация сосудов, обнаруженная особенно вокруг тел мезэнцефалического ядра тройничного нерва, может быть обусловлена не только степенью активности энергетических процессов, но и низкой площадью поверхностей нейронов, имеющих округлую форму и малое число отростков. Это может затруднять обеспечение по части активно всасываемых и метаболизируемых клеткой веществ, и в частности, по моносахарам, что было показано нами при математическом моделировании транспорта глюкозы.

ГЛАВА V. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАНСПОРТНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЦНС

V.1. Математический анализ диффузионных потоков кислорода и углекислого газа

Математический анализ диффузии газов, в частности по кислороду, на уровне системы микроциркуляторного русла, до настоящего времени рассмотрен недостаточно.

Приводимые ранее математические модели пытались рассмотреть газообмен в объеме целого мозга или в пределах условно формируемого сосудистого цилиндра. Наиболее интересной для дальнейшего использования при изучении мозга в отечественных исследованиях является модель К.П. Иванова, Ю.Я. Кислякова (1979). К сожалению, одним из важных упущений этой модели является излишняя ее формализация. Недостатками предложенного ими способа моделирования является искусственное распределение сосудов, строгие границы сосудистых микробассейнов, жесткая определенность числа сосудов вокруг нервной клетки и число нейронов в окружении одного капилляра.

Предложенный нами вариант моделирования предлагает изучить динамику диффузии газов в реальных микрообъектах, предварительно реконструированных путем объемно-пространственной реконструкции срезов.

Формирование модели предваряет детальное исследование объекта с выбором наиболее типичных, а по желанию автора и атипичных образований, с последующей их реконструкцией на сериях срезов. Серийные реконструкции сопровождались сохранением данных об особенностях микроархитектоники в срезе. Анализ срезов осуществлялся через 5 мкм.

После получения реконструкции в компьютер заносились данные об объекте исследования с величиной ячейки 125 мкм³. Размер ячейки не имеет принципиального значения и может варьировать от целей исследователя. Наши же результаты указывают на достаточную степень информативности даже при данных размерах ячеек.

В модели идентифицировали тип каждого микрососуда. Для этого отслеживали по ходу препарата особенности мышечной стенки и углы ветвлений микрососудов.

Гидростатическое давление в артериальном конце в норме прием равным 35 мм рт. ст., в веноулярном конце – 20 мм рт. ст.

Соппротивление на каждом из рассмотренных участков описывается формулой:

$$R_k = \frac{8 \cdot h_k \cdot L_k}{\pi \cdot r_k^4} \quad (5.1.)$$

где R_k – сопротивление в рассматриваемом микрососуде (Па/мм³), h_k – коэффициент кажущейся вязкости крови в микрососуде (Па·с), L_k – длина микрососуда (мм), r_k – средний радиус микрососуда (мм), π – число пи.

Коэффициент кажущейся вязкости крови в микрососуде, применяемый в формуле 5.1, вводят отдельно для каждого микрососуда. Для сосудов радиусом от 2 до 10 мкм коэффициент вязкости вводят согласно эффекту Фарадея – Линдсквиста при гематокрите 40–50%, что описывается формулой:

$$h_k = 0,001 \cdot (1,4 + 0,045 \cdot r_k) \quad (5.2.)$$

где r_k – средний радиус микрососуда приведен в мкм, а h_k – приведено исходя из единиц Н/мм³·с. Общее сопротивление – R , определяли отдельно по ходу каждой последовательности микрососудов согласно первому закону Кирхгофа. Оно составляет:

$$R = R_1 + R_2 + \dots + R_k \quad (5.3.)$$

Отсюда объемная скорость кровообращения по рассматриваемой системе микрососудов:

$$W = \frac{\Delta P}{R} = \frac{\Delta P}{R_1 + R_2 + R_3 + R_4} = \frac{\Delta P}{\frac{8 \cdot h_1 \cdot L_1}{\pi \cdot r_1^4} + \frac{8 \cdot h_2 \cdot L_2}{\pi \cdot r_2^4} + \dots + \frac{8 \cdot h_k \cdot L_k}{\pi \cdot r_k^4}} \quad (5.4.),$$

где ΔP – градиент давления между артериальным и венозным концами микрососудов (Па).

Линейная скорость кровотока в терминальных капиллярах – v_k (мм/с) составляет:

$$v_k = \frac{W}{\pi \cdot r_k^2} \quad (5.5.)$$

Линейную скорость кровотока в выносящих и приносящих микрососудах – v_s (мм/с) – рассчитывали, учитывая сумму объемных скоростей

кровотока образующихся или сливающихся сосудов. Отдельно рассматривали каждый из участков между новыми ветвлениями. Формула на участке из двух слившихся сосудов принимает вид:

$$v_s = \frac{W_1 + W_2}{\pi \cdot r_s^2} \quad (5.6.)$$

Если концы капилляров не попадают в пределы рассмотренной модели, то их длину для человека принимаем равной 0,7 мм, а для собаки – 0,64 мм, что считается их средней длиной согласно экспериментальным данным, подтвержденными нашими собственными исследованиями.

Для моделирования изменений содержания кислорода (ΔK) по ходу кровеносного сосуда исходили из формулы:

$$\Delta K = Ka - \frac{\Delta l \cdot (\pi \cdot Mt \cdot L \cdot (R^2 - r^2) + \pi \cdot r^2 \cdot v \cdot L}{\pi \cdot r^2 \cdot v \cdot L} \quad (5.7.),$$

$$+ (Vk_1 \cdot (Mk_1 - Mt) + \dots + (Vk_k \cdot (Mk_k - Mt)))$$

где Ka – содержание кислорода в артериальном участке сосуда (млО₂/мм³); Δl – изменение длины участка сосуда (мм); Mt – удельное потребление кислорода нейропилем (млО₂/мм³·сек); Mk_k – удельное потребление кислорода телом нервной клетки (млО₂/мм³·сек); R – радиус сосудистого цилиндра (мм); Vk_k – объемы нейронов которые снабжаются данным сосудом (мм³).

Части объемов нейронов, которые снабжаются рассматриваемым сосудом, находили, используя формулу:

$$Vk_1 = \frac{Vk_{1g} \cdot L_1}{\sum Lk} \quad (5.8.)$$

где Vk_{1g} – общий объем клетки; L_1 – длина первого сосуда на расстоянии менее 25 мкм от тела нервной клетки; $\sum Lk$ – суммарная длина всех сосудов, располагающихся на расстоянии менее 25 мкм от тела нервной клетки.

На участке сосуда, лежащем более чем в 25 мкм от ближайших нейронов, изменение содержания кислорода определялось, исходя из уравнения:

$$\Delta K = Ka - \frac{\Delta l \cdot \pi \cdot Mt \cdot L \cdot R^2}{\pi \cdot r^2 \cdot v \cdot L} \quad (5.9.)$$

Содержание кислорода в артериальном участке сосуда определялось следующим образом. В проксимальном конце артериолы или артерии, который определяли в реконструкции,

удельное содержание кислорода в нормальных условиях принимали равным 0,2 млО₂/мм³, что поддерживается большинством литературных источников. Если начало артериального конца капилляра выходило за рамки рассматриваемой модели, на микропрепарате обязательно находили артериолу, от которой отходил микрососуд, и изначальный максимальный уровень содержания кислорода, рассчитывался, с учетом длины предшествующего модели отрезка от места входа приносящего микрососуда.

Во всех случаях в каждом последующем участке Ka определялся по концентрации кислорода в дистальном конце предыдущего участка. При слиянии в венозных концев кровеносных сосудов содержание кислорода усреднялось с учетом его содержания в обоих сливающихся участках микрососудов и объемной скорости кровотока в них. Таким образом, формула в общем виде такова:

$$Ka = \frac{Q_1 \cdot Kv_1}{\sum Qg} + \frac{Q_2 \cdot Kv_2}{\sum Qg} + \dots + \frac{Q_k \cdot Kv_k}{\sum Qg} \quad (5.10.),$$

где Kv_k – удельное содержание кислорода в венозном конце сливающегося сосуда (млО₂/мм³); Q_k – объемная скорость кровотока в сливающимся сосудах (мм³/сек); $\sum Qg$ – суммарная объемная скорость кровотока всех сливающихся сосудов в рассматриваемом участке (мм³/сек). Так как в исследуемых структурах в каждом участке сливались обычно по два сосуда, формула в этих случаях принимала более простой вид:

$$Ka = \frac{Q_1 \cdot Kv_1}{\sum Qg} + \frac{Q_2 \cdot Kv_2}{\sum Qg} \quad (5.11.)$$

Динамика различий парциального давления, степени расширения кровеносных сосудов находится в непосредственной связи с изменением пульсовой волны, что наиболее выражено в приносящих сосудах, но на уровне внутримозговых сосудов эти различия не столь существенны и при моделировании движения крови в системе не учитывались. После вычисления содержания кислорода по ходу сосудов можно выяснить его парциальное давление в мм рт. ст. или в Па. В работе мы предпочли более привычные для биологов мм рт. ст., к тому же результаты легко переводятся в Па через соответствующий коэффициент (путем умножения на 133,3), и это не является принципиальным. Парциальное давление кислорода в сосудах определяется его содержанием и кривой диссоциации гемоглобина. Последняя величина зависит не только от со-

держания кислорода в сосуде, но и от парциального давления растворенного в нем углекислого газа. При парциальном давлении углекислого газа (P_{CO_2}) = 40 мм рт. ст. кривая диссоциации кислорода может быть описана по Шумихину Р.В, Васильеву Ю.Г. (2002) следующей формулой:

$$\begin{aligned}
 P_{O_2} = & 0,2439 - 912,0018 \cdot K_{O_2} + 299865,8167 \cdot K_{O_2}^2 - \\
 & - 2,1945 \cdot 10^{-7} \cdot K_{O_2}^3 + 7,7622 \cdot 10^{-8} \cdot K_{O_2}^4 - \\
 & - 1,5523 \cdot 10^{-10} \cdot K_{O_2}^5 + 1,8745 \cdot 10^{-11} \cdot K_{O_2}^6 - \\
 & - 1,3937 \cdot 10^{-12} \cdot K_{O_2}^7 + 6,237 \cdot 10^{-12} \cdot K_{O_2}^8 - \\
 & - 1,5410 \cdot 10^{-13} \cdot K_{O_2}^9 + 1,6141 \cdot 10^{-13} \cdot K_{O_2}^{10}
 \end{aligned} \quad (5.12.)$$

Концентрацию кислорода можно определить с учетом экспериментальных кривых диссоциации оксигемоглобина при различных P_{CO_2} . Данный способ выяснения содержания кислорода подробно описан в работе К.П. Иванова, Ю.Я. Кислякова (1979). После выяснения P_{O_2} по ходу каждого кровеносного сосуда моделировали P_{O_2} в тканях и, в частности, в телах нервных клеток, с учетом их удельной потребности в кислороде. Согласно рекомендациям Ю.Я. Кислякова, И.К. Бреслав (1988), в соответствии с законами диффузии веществ по градиенту концентрации, с учетом потребления этого вещества в тканях мозга, парциальное давление кислорода в тканях мозга находили таким образом:

$$\frac{\delta^2 P_{O_2}}{\delta x^2} + \frac{\delta^2 P_{O_2}}{\delta y^2} + \frac{\delta^2 P_{O_2}}{\delta z^2} - \frac{M_{t(x,y,z)}}{Dt \cdot \alpha} = 0 \quad (5.13.),$$

где Dt – коэффициент диффузии кислорода в нервной ткани, равный $1,7 \cdot 10^{-3}$ мм²/с; α – коэффициент растворимости кислорода в тканях мозга, равный $3 \cdot 10^{-8}$ млО₂/мм³·мм рт. ст. (G. Thews, 1960).

При изучении парциального давления кислорода в отдельных ячейках дифференциальные уравнения могут быть заменены разностными:

$$\begin{aligned}
 \frac{m_{i,j,k}}{Dt \cdot \alpha} = & \frac{P_{O_{2i-1,j,k}} - 2P_{O_{2i,j,k}} + P_{O_{2i+1,j,k}}}{h^2} + \\
 & + \frac{P_{O_{2i,j-1,k}} - 2P_{O_{2i,j,k}} + P_{O_{2i,j+1,k}}}{h^2} + \\
 & + \frac{P_{O_{2i,j,k-1}} - 2P_{O_{2i,j,k}} + P_{O_{2i,j,k+1}}}{h^2}
 \end{aligned} \quad (5.14.),$$

где $P_{O_{2i,j,k}}$ – парциальное давление кислорода в данной ячейке (условно предполагается, что оно равномерно распределено в объеме ячейки,

а, по сути показывает давление в центральной части ячейки); h^2 – площадь соприкосновения соседних ячеек (в конкретной нашей модели составляла $25 \cdot 10^{-6}$ мм²); $m_{i,j,k}$ – потребление кислорода в данной ячейке (млО₂/мм³·сек). Приведем формулу к более простой форме и получаем в соответствии с данными Ю.Я. Кислякова, И.С. Бреслав (1988) уравнение:

$$\begin{aligned}
 P_{O_{2i,j,k}} = & \frac{P_{O_{2i-1,j,k}} + P_{O_{2i+1,j,k}} + P_{O_{2i,j-1,k}} + P_{O_{2i,j+1,k}} + \\
 & + P_{O_{2i,j,k-1}} + P_{O_{2i,j,k+1}} - \frac{m_{i,j,k} \cdot h^2}{Dt \cdot \alpha}}{6} \quad (5.15.)
 \end{aligned}$$

Исследованная модель исходит из некоторых допущений, вероятно, важных, но, к сожалению, на сегодня недостаточно разработанных физиологами и требующих дополнительного изучения. Одним из таких параметров является неравномерность потребления кислорода и выработки углекислого газа в нейропиле. Мы понимаем, что тела астроцитов, олигодендроцитов, отростки нервных клеток и синапсы могут значительно различаться по данным показателям. К сожалению, в доступной литературе нет таких данных, да и собственно взаимное распределение и относительный объем каждого из приведенных клеточных и субклеточных компартментов одновременно, в одной и той же структуре мозга рассмотреть невозможно. К тому же метаболизм кислорода и углекислого газа в нейропиле, по данным физиологических исследований, на порядок ниже, чем тел нервных клеток, что позволяет уделять основное внимание телам нервных клеток. Можно предполагать также несколько различный характер диффузии через межклеточные пространства и другие структуры даже по кислороду и углекислому газу, но, зная о крайне сложном характере межклеточного пространства нервной ткани, на сегодня невозможно ясно себе представить характер его распределения и преимущественной направленности. Мы исходили из предположения о случайном характере межклеточных щелей и возможности относительно равномерного распространения этого вещества в пространстве нейропиля, что позволяет рассматривать область между телами нейронов, как математически изоморфную, с близкими возможностями диффузии и уровнем потребления. В последующих исследованиях интересным было бы разрешить и приведенные проблемы.

Изучение диффузии углекислого газа имеет ряд особенностей по отношению к кислороду. Если по кислороду необходимо учитывать особенности его диффузии и потребления в различных тканевых компартментах, то транспорт углекислого газа обусловлен не только собст-

венно растворенным в биологической среде газом, но и диффузией солей угольной кислоты, а также связанными с нею соединениями (в частности с гемоглобином). Таким образом, содержание собственно свободного углекислого газа составляет лишь малую толику от его производных в тканевых структурах организма. Следует иметь в виду, что распространение одно- и двухзамещенных анионов угольной кислоты в клеточных компартментах и в межклеточном веществе может осуществляться относительно независимо друг от друга и контролироваться степенью проницаемости ионных каналов. В то же время диффузия углекислого газа через мембранные структуры клетки осуществляется свободно по градиенту концентрации. Соотношение угольной кислоты к растворенному углекислому газу – величина довольно постоянная при условии неизменности состава основных градиентов составляющих жидкость, а также едином температурном режиме. Таким образом, парциальное давление углекислого газа может служить косвенным, но достаточно достоверным показателем состояния кислотно-щелочного равновесия и общего содержания как свободного, так и связанного CO_2 .

По мнению большинства авторов, парциальное давление растворенного углекислого газа в артериальной крови (Paco_2) составляет 40 мм рт. ст. Парциальное давление углекислого газа в венозной крови Pvso_2 имеет величину 46–48 мм рт. ст. Парциальное давление в крови Pksco_2 описывается формулой:

$$\text{Pksco}_2 = 0,01 \cdot \left(0,1148 + 0,41 \frac{\text{HbO}_2}{100} \right) \cdot \text{Kco}_2 \left(2,68 - 0,31 \cdot \frac{\text{Hbo}_2}{100} \right) \quad (5.16.)$$

По головному мозгу дыхательный коэффициент считается равным единице. Коэффициент растворимости в тканях мозга составляет $\alpha t_{\text{CO}_2} = 5,6 \text{ млCO}_2/\text{мм}^3 \text{ Мпа} = 7,47 \cdot 10^{-4} \text{ млO}_2/\text{мм}^3 \text{ мм рт. ст.}$, то есть значительно выше, чем для кислорода, с учетом образования углекислым газом других соединений. Для крови $\alpha k_{\text{CO}_2} = 5,06 \text{ млCO}_2/\text{мм}^3 \cdot \text{Мпа} = 6,74 \cdot 10^{-4} \text{ млO}_2/\text{мм}^3 \text{ мм рт. ст.}$ D_k – коэффициент диффузии кислорода в крови равен $2,5 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

V.2. Результаты, полученные при анализе диффузионных потоков кислорода на математической модели.

В качестве примера приведен анализ на одном из реконструированных объектов: мезэнце-

фалическом ядре тройничного нерва собаки (рис. 57). Рассмотрим модель при нормальных показателях кислорода и углекислого газа, нормальном системном давлении в артериях. Будем исходить из предположения, что содержание кислорода в артериолах равно $0,2 \cdot 10^{-3} \text{ млO}_2/\text{мм}^3$, что соответствует содержанию кислорода 95,8 мм рт. ст. По данным других авторов, на уровне артериол и прекапилляров оно составляет 94 мм рт. ст. (U. Cleichmann et al, 1962). Уровень $\text{Paco}_2 = 40 \text{ мм рт. ст.}$, pH артериальной крови считали равным 7,4.

При нормальном системном артериальном давлении средняя скорость движения крови в капиллярах, полученная экспериментальным путем во внутренних органах, составляет 0,5 мм/с, при средней длине кровеносных капилляров 0,67 мм (Y.P. Ma et al, 1974). Согласно результатам нашего морфометрического анализа, длина сосудов в структурах рассмотренных нервных центров головного мозга составляла от 0,1 до 1 мм. При математическом анализе динамики движения сосудов, с учетом их длины и диаметра, выяснено, что скорость движения крови в капиллярах (согласно расчетам), колебалась от 0,2 до 1 мм/с. В каждом из капилляров в приведенной модели учитывалась линейная скорость движения крови. Отдельно рассматривался каждый участок, формируемый в результате слияния или ветвления микрососудов. Разница систолического и диастолического давления в артериолах не учитывалась, в связи с незначительными перепадами давления в системе микроциркуляции внутри мозга.

Потребление кислорода телом нервной клетки приняли равным $6,0 \cdot 10^{-6} \text{ млO}_2/\text{мм}^3\text{сек}$, а нейропиля – $0,167 \cdot 10^{-6} \text{ млO}_2/\text{мм}^3\text{сек}$ (рис. 58), что соответствует, после приведения к используемым нами единицам измерения, данным К.П. Иванова, М.К. Калининой (1972), Н. Hyden., P.W. Lange (1965). Выяснилось, что величина парциального давления кислорода в покидающей модель вене приближается к средней величине, приводимой в различных источниках по внеорганным венам мозга, составляя 37 мм рт. ст. Однако содержание кислорода по ходу мелких выносящих сосудов распределяется весьма неравномерно. В венах имеются зоны, в которых парциальное давление опускается до достаточно низких величин – 23–25 мм рт. ст. Одна зона в приведенной модели со значительным снижением содержания кислорода предшествует области слияния вены с коротким капилляром, потери кислорода в котором незначительны. В результате смешивания крови парциальное давление вновь поднимается до 50 мм рт. ст. По сути, этот капилляр близок к полушунту. В силу небольшой длины сосуда и невысокой величины

сопротивления, он осуществляет заброс крови, восстанавливая уровень давления кислорода в выносящем сосуде. Имеются варианты слияния более крупных посткапиллярных структур, с близкими уровнями парциального давления кислорода. Присутствие капилляров короткой длины позволяет предполагать и возможные механизмы их формирования. Как видно из математической модели, области значительного снижения содержания кислорода, соответствующим зонам мозга, находящимся в условиях местной гипоксии. Это, вероятно, приводит к формированию сосудистых почек, которые, сливаясь с близлежащими артериолами, восстанавливают условия адекватного сосудистого обеспечения. Это подтверждается мнением ряда авторов, что гипоксия и образующиеся на ее фоне продукты метаболизма, являются факторами наиболее активно стимулирующими ангиогенез. Астроциты, в соответствии с энергетическими потребностями, способны специфически регулировать сосудистый тонус, расширяя при необходимости регионарные артерии (S. Murphy, G. Rich, K.L. Orgren, 1994). Стимуляция астроцитов может вызвать синтез ими вазоактивных веществ: простагландинов, активирующего фактора тромбоцитов, оксида азота (S. Murphy, R.L. Minor, G. Welk, D.G. Harrison, 1991; S. Murphy, G. Bruner, M.L. Simmons, 1992; B. Pearce, G.P. Wilkin, 1995). Нейроглия оказывает влияние и на процессы ангиогенеза (M. Assimakopoulou, I. Varakis, N. Papadakis, 1997), выделяя в числе прочих, фактор роста сосудистого эндотелия (K.H. Plate et al., 1994, 1997; S.Y. Cheng, 1997; L.R. Ment, 1997 a). Данный гормон оказывает мощное стимулирующее действие на ангиогенез в зонах повреждений и участвует в медиации нарушений гематоэнцефалического барьера (S. Nag, 1997). Фактор роста сосудистого эндотелия является важным в формировании кровеносного русла в ЦНС, и активно выделяется астроцитами при недостаточной оксигенации (L.R. Ment et al., 1997 b), действуя местно через соответствующие рецепторы (flk-1). Данные рецепторы наиболее интенсивно экспрессируются в ситуациях опухолевого роста (K.N. Plate, 1994). Обнаружено значительное повышение выработки трансформирующего фактора роста вблизи некротических очагов поражения головного мозга. Наиболее активно он выделяется астроцитами (обнаруживается в макрофагах, нейронах, эндотелии). При повреждениях усиливается экспрессия рецепторов к данному фактору во всех перечисленных клетках (A.K. Ata, Y. Olsson, K. Funa, 1997).

В то же время головной мозг весьма чувствителен к гипероксии. Возможное влияние гипероксии может быть связано с образованием ра-

дикалов, вызывающих нейротоксическое действие (И.Т. Демченко и др., 1999). В капиллярах даже большой длины, проходящих через структуры белого вещества и нейропиля, потери кислорода по ходу их движения, менее значительны, чем в участках, которые пространственно примыкают к телам нервных клеток. Капилляры, идущие из белого вещества мозга, даже прошедшее значительное расстояние, имеют достаточно обогащенную кислородом кровь. Этот уровень кислорода быстро уменьшается при приближении микрососуда в зоны, непосредственно окружающие тела нервных клеток.

При анализе распределения кислорода в тканевых структурах мозга видно, что по мере удаления от кровеносного сосуда уровень растворенного газа в нейропиле вначале быстро убывает. В пределах 10 мкм от артериального конца микрососуда уровень парциального давления кислорода падает на 15–20 мм рт. ст. (на 8–10 мм рт. ст. через 5 мкм), а на расстоянии 30 мкм он снижается на 38–45 мкм. Затем концентрация начинает снижаться плавно на 0,3–2 мм рт. ст. каждые 5 мкм. Чем дальше от микрососудов, тем более постепенным становится падение парциального давления. Если к сосудам непосредственно примыкает тело нейрона, динамика понижения парциального давления кислорода носит несколько иной характер. Снижение парциального давления происходит в пределах 5 мкм с 13 до 21 мм рт. ст., а на расстоянии 10 мкм на 20–28 мм рт. ст. В пространствах, занимаемых телами нервных клеток, уменьшение парциального давления кислорода происходит гораздо быстрее, чем в нейропиле: от 4 до 1 мм рт. ст. на расстоянии 5 мкм. Области, занимаемые телами нервных клеток, формируют на графиках, отражающих уровень PO_2 , "впадины", особенно в центральных зонах крупных перикарионов. Центральные участки тел крупных нервных клеток характеризуются снижением PO_2 при предположении о потреблении на уровне $6 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 /мм³·сек до 19 и 23 мм рт. ст.).

Данные анализа на рассмотренной модели показывают, что соседние участки микробассейнов, даже при изучении пространств нейропиля, свободных от тел нервных клеток, имеют значительные различия в уровне газообмена. Имеются зоны с высоким уровнем содержания кислорода в микробассейне, в зоне нейропиля, до 45–55 мм рт. ст. В наиболее слабо обеспечиваемых областях микробассейнов есть участки с низким уровнем его содержания (до 34–35 мм рт. ст.). Различия еще более выражены при сравнительном анализе тел нейронов. Они значительно усугубляются от крупных к мелким нервным клеткам. Причем крупные нейроны находятся в условиях затрудненного газообмена, да-

же при наличии высокой степени концентрации микрососудов вокруг них. Если центральные области тел нервных клеток крупных размеров характеризуются снижением уровня P_{O_2} до 20 мм рт. ст., то мелкие нервные клетки имеют уровень P_{O_2} около 40–45 мм рт. ст. Однако этим все не ограничивается. В рассмотренном случае снижение уровня P_{O_2} в телах крупных нейронов было от 19 до 23 мм рт. ст., т. е. различалось в не слишком широких пределах. Мелкие же нейроны в различных микробассейнах находятся в весьма разных условиях газообмена. Это определяется степенью близости к капилляру, уровнем насыщения его кислородом а также условиями газообмена в рассматриваемом микробассейне в целом. В результате различия в уровне насыщения O_2 мелких нейронов колеблются от 30 до 46 мм рт. ст., т. е. в 1,5 раза, даже при предположении об одинаковом уровне их метаболизма. Важным представляется то, что даже если тело мелкой нервной клетки находится на "критическом" расстоянии от ближайших сосудов микроциркуляторного русла (25 мкм), при среднем потреблении кислорода нервной клеткой его содержание снижается до 30 мм рт. ст.

Таким образом, высокая концентрация сосудов в сером веществе, особенно вблизи тел, главным образом крупных нервных клеток, обнаруживаемая при морфометрическом анализе препаратов, при моделировании газообмена по O_2 , выявляет, что эта концентрация лишь компенсирует значительное увеличение потребности в нем перикарионов, а вовсе не указывает на улучшение их обеспечения. Если крупные нейроны при среднем уровне потребления кислорода в рассмотренной модели характеризовались близкими величинами содержания O_2 , то нейропил и мелкие нервные клетки отличались высокой степенью разнообразия этого показателя. Эти различия определялись зонами, ограниченными капиллярами, что позволяет говорить о трофических микробассейнах. Подобные микробассейны, как уже указывалось при морфологическом анализе, охватываются отростками астроцитов. В модели можно видеть, что основная масса отростков распределена в пространстве близких условий содержания O_2 и, по сути, направлена по линиям основных потоков диффузии кислорода в нейропиле. Интересной особенностью астроцита является его связь с прилежащими артериолой, капиллярами и посткапилляром, что позволяет предполагать возможность контроля этой клеткой условий трофического обеспечения в пределах рассматриваемого микробассейна.

В предложенной модели изменим потребление кислорода телами нейронов до уровня максимальной потребности – $6,8 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 /мм³·сек,

а нейропилем до $0,24 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 /мм³·сек, (рис. 59), характерное для физиологических условий по данным К.П. Иванова, Ю.Я. Кислякова (1979). Параметры парциального давления кислорода и углекислого газа, гемодинамики, состояния кислотно-щелочного равновесия в системе притока оставим на прежнем уровне. В этом случае уровень газообмена для тел крупных нервных клеток в приведенной модели снижается до 13 и 18 мм рт. ст., а для мелких нейронов – до 27, 36 и 38 мм рт. ст. Наиболее "ишемизированные", удаленные от тел нейронов участки нейропила характеризуются снижением P_{O_2} до 32 мм рт. ст., в то время, как есть области с незначительным уменьшением данного показателя. Такая активизация потребления O_2 телами нейронов, однако, обычно сопровождается усилением активности нейропила, который может повышать потребность в O_2 до $0,205 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 /мм³·сек. В пользу такого предположения указывает усиление активности астроцитов и олигодендроцитов в зонах с активированными нейронами по данным ряда авторов, полученным биохимическими и физиологическими методами. Увеличение деятельности нервных клеток сопровождается аналогичными процессами синоптической передачи. Все эти изменения выявляются на уровне электронной микроскопии возросшей объемной плотностью митохондрий в синапсах и телах глиоцитов. Для начала не будем изменять показатели микроциркуляции. Данная ситуация в принципе маловероятна, но не следует забывать, что мы и так используем в модели все выявленные сосуды, среди которых в покое, во всяком случае, часть из них может быть в спавшемся виде и не играть значительной роли в газообмене. Введение нового показателя весьма существенно изменило уровень парциального давления кислорода в межклеточном веществе и, частично, в сосудистом русле. Значительно снижается P_{O_2} в крупных нейронах и в центральной их части (до 11 и 15 мм рт. ст.); в мелких нервных клетках до 22, 31 и 34 мм рт. ст. В рассматриваемой вене наблюдается снижение данного показателя на выходе до 35,5 мм рт. ст. Имеются значительные колебания парциального давления кислорода в нейропиле в областях отдаленных от тел нервных клеток на расстоянии более 10 мкм от 26 до 50 мм рт. ст. Области со значительной степенью снижения кислорода в нейропиле отличаются более выраженным падением его содержания при увеличении метаболизма. Участки с более благоприятными условиями обеспечения реагируют в значительно меньшей степени. Однако в наиболее энергозависимых и наименее устойчивых участках тел нервных клеток, снижение P_{O_2} при пропорциональном увеличении метаболизма происходит относительно снижению его содержания в тканевых структурах. Это позволяет сделать вывод, что

при единых условиях кровообращения и при одно-временном увеличении энергопотребления, гипоксические нарушения в тканевых структурах мозга носят локальный характер и ограничены микробассейнами, образованными соседними микрососудами, между которыми могут располагаться участки нейропиля, а также тела нейронов. Как видно из полученных морфологических данных, подобные участки объединены зонами распространения астроцитов, которые охватывают близлежащие составляющие структуры микроциркуляторного русла. Таким образом, именно астроциты могут регулировать уровень газообмена в данном микробассейне, за счет приписываемой им возможности к расширению приносящих сосудов. Это способно привести к изменению градиента давления между артериальным и венозным концами капилляров, опосредовать диаметр капилляров и линейную скорость кровотока. Резче, в сравнении со средним уровнем потребления, снижается содержание кислорода в тканевых структурах вокруг сосудов. На расстоянии 10 мкм от артериального конца капилляра уменьшение P_{O_2} происходит на 20 – 30 мм рт. ст., когда как в капиллярах, непосредственно окружающих нейрон – на 35 – 40 мм рт. ст. На расстоянии 30 мкм имеет место падение P_{O_2} на 35 – 55 мм рт. ст., что, вероятно, значительно понижает компенсаторные возможности к газообмену подобных участков нейропиля.

Рассмотрим случай значительного усиления энергопотребления и, соответственно, газообмена, в каком-либо локальном участке головного мозга, например, в зоне центрального расположенного микробассейна рассматриваемой модели. Увеличим потребность в кислороде тел нейронов до $7 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 /мм³·сек и соответственно в нейропиле до $0,24 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 /мм³·сек. Оставим при этом неизменными показатели гемодинамики и параметры артериальной крови. (рис. 60). Данное явление с той или иной долей вероятности может иметь место при специфическом раздражении нервной клетки. Для мезэнцефалического ядра тройничного нерва таким примером может служить локальное воздействие на периферический рецептор нейрона, который располагается в парадонте. В рассматриваемом случае обнаруживается значительное снижение парциального давления кислорода (до 5,6 мм рт. ст.) в центральных зонах крупной нервной клетки (до этого при потребности $6,8 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 /мм³·сек она составляла 11 мм рт. ст.). В более мелкой нервной клетке она опустилась до 31 мм рт. ст. (имела значение 34 мм рт. ст.). Таким образом, снижение парциального давления в более крупном нейроне происходит гораздо быстрее, чем в мелком. Влияние на соседние участки происходит в минимальной степени. В соседней крупной нервной клетке P_{O_2} сохранилось в пределах 15 мм рт. ст. Мелкие нейроны и нейропиле характеризуются

снижением его уровня на 0,3–0,1 мм рт. ст., в то время как в нейропиле активированной зоны P_{O_2} опустилось на 4 мм рт. ст. (с 26 до 22 мм рт. ст. в наиболее удаленных областях от сосудов).

Таким образом, локальное повышение активности в отдельном нейроне может вести к значимому снижению резервно-компенсаторных возможностей участка, сформированного небольшим микробассейном, ограниченном соседними капиллярными петлями. Примем во внимание возможную реакцию астроцита и возможные его влияния с микрососудами, вокруг которых он заканчивает свои отростки. Как видно из реконструкции, рассматриваемый глиоцит охватывает отростками артериолу, 3 капилляра и один посткапилляр. Наиболее значимой в данной ситуации представляется возможность влияния на артериолу и способность расслабить ее гладкие миоциты, увеличив просвет сосуда, уменьшая сопротивление и увеличивая градиент давления между капиллярами. Смоделируем увеличение просвета артериолы в 1,5 раза. Соответственное изменение ширины просвета сосудов, увеличение градиента парциального давления приводит к изменению линейной скорости кровотока в рассматриваемом микробассейне от 1,4 до 2,2 раз, а объемной скорости кровотока в 3 раза.

Увеличение линейной и объемной скорости кровотока привело к незначительным изменениям газообмена в рассмотренном микроансамбле. Обнаруживается, что наиболее ишемизированный участок крупного нейрона имеет P_{O_2} равный 7 мм рт. ст. в сравнении с 5 мм рт. ст. а мелкий нейрон 32 мм рт. ст. вместо 31 мм рт. ст. P_{O_2} нейропиля повысилась с 22 до 24 мм рт. ст. в наиболее ишемизированном участке. Изменения условий газообмена соседних микроансамблей незначительны, кроме непосредственно примыкающих к среагировавшим сосудам, где изменения также исчисляются 1–3 мм рт. ст. Таким образом, усиление линейной и объемной скорости кровотока в моделируемом участке, при условии стационарного содержания функционирующих микрососудов оказывает весьма умеренное компенсирующее влияние на условия газообмена. Подобная динамика может быть одним из важных условий поддержания адекватного уровня газообмена, приспособливает локальные изменения потребностей в отдельном микробассейне к уровню его кровотока.

Моделирование различных ситуаций в рассмотренном участке указывает на совершенно иные условия газообмена на очень локальных участках головного мозга и значительные различия в пределах соседних нейро-глио-сосудистых ансамблей. Границы этих ансамблей условно можно выделять пределами соседних капиллярных петель. Эти ансамбли характеризуются условиями относительно близкого газообмена и возможно трофического

обеспечения. Соседние микробассейны находятся в условиях относительно автономного газообмена и изменения условий диффузии кислорода в связи с динамикой в одном из микробассейнов не оказывают большого влияния на соседние трофические ансамбли. Возможно, именно этим можно объяснить мелкоочаговые выпадения нейронов при общих повреждениях головного мозга (артериальная или венозная гипертензия, гипотермия и солнечный удар, сотрясение головного мозга и т.д.). Таким образом, знание средних размеров нейронов, общего уровня микроциркуляции в нервном центре в целом и многих других усредненных показателей не могут достаточно полно отразить состояние головного мозга и уровень резервно-компенсаторных возможностей его трофического обеспечения даже по такому простому показателю, как газообмен. Значительно интереснее с этой точки зрения как раз не усредненные, а крайние показатели, подсказывающие с какого уровня может наблюдаться выпадение отдельных, наиболее чувствительных к тем или иным влияниям групп нейронов.

Косвенным морфо-функциональным подтверждением возможности активной компенсации астроцитами дефицита глюкозы в центральной нервной системе служит факт, что астроциты способны к ритмическому сокращению длительностью 90 с, с периодом расслабления 240 с. Средняя частота таких сокращений от 2 до 20 часов. При сокращении важным является то, что, по мнению авторов, отростки набухают, но не укорачиваются (Б.И. Ткаченко, 1994). Увеличение толщины отростков при учете возможности транспорта через них веществ, и, в частности, глюкозы, может обеспечить значимое увеличение площади обмена и облегчить транспорт к поверхности тел нейронов.

Значимым представляется фактор увеличения объема межклеточного пространства при повреждении мозга с возникновением отека. Отек, с одной стороны, ухудшая состояние мозга в целом, тем не менее, может облегчить диффузию органических веществ, и в частности, глюкозы через увеличение площади обмена.

В отличие от базовой модели, предложенной К.П. Ивановым, Ю.Я. Кисляковым (1979), наши данные указывают на значительные резервно-компенсаторные возможности мозговой ткани и достаточную способность кровотока обеспечить повышение потребности нейронов по газообмену. Крупные нервные клетки, как по нашим данным, так и данным упомянутых авторов, находятся в условиях худшего газообмена, что значимо повышает их чувствительность к гипоксии. Но и для них возможности сосудистой системы достаточны для восполнения потребности в кислороде.

В то же время имеются данные (Е.П. Вовенко, И.Б. Соколова, 2001), полученные на крысах с помощью платиновых полярографических микро-

электродов, о том, что в условиях гипоксии происходит существенное снижение оксигенации крови уже по ходу артерий. При дыхании газовой смеси с 12% кислорода, 3% углекислого газа и 85% азота содержание кислорода в системной артериальной крови составило 83 % So_2 , а в артериолах калибром 8–10 мкм только 57 % So_2 . PO_2 в этих условиях авторами описывалось через формулу

$$P_{O_2} = 0,106 \cdot D + 37 \quad (5.17)$$

где D – диаметр артериол (мкм). Для венул диаметром 10–260 мкм эта зависимость отображается через формулу

$$P_{O_2} = 0,048 \cdot D + 16,9 \quad (5.18)$$

Результаты, полученные с помощью математического моделирования парциального давления по ходу микрососудов, совпадают с результатами экспериментальных исследований авторов, что подтверждает нашу математическую модель.

В.3. Диффузионные потоки углекислого газа, полученные с помощью математического моделирования.

Исследование на математической модели P_{CO_2} в тканевых структурах мозга и кровеносных сосудах выявило следующие особенности распределения. В крови при вводной переменной $P_{aCO_2} = 40$ мм рт. ст., содержание углекислого газа в венозной крови увеличивается до $P_{vCO_2} = 48$ мм рт. ст. Подобные данные согласуются со сведениями авторов, полученных экспериментальным путем в артериях и венах магистральных сосудов мозга (Н.В. Судаков, 2000). При этом распределение углекислого газа в рассматриваемой модели имеет значительно более равномерный характер, чем по кислороду. Так в структурах нейропиля колебания P_{CO_2} составляют не более 3–6 мм рт. ст. При потребности в кислороде тела нервной клетки, равном $6,0 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 /мм³сек, а нейропиля $0,167 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 /мм³сек (рис. 61), P_{CO_2} в нейропиле составило величину от 43 мм рт. ст. наиболее оксигенизированных до 49 мм рт. ст. в наиболее удаленных от капилляров участках нейропиля. Различия в уровне P_{CO_2} между соседними ячейками также не столь существенны и не превышают 0,005 – 0,1 мм рт. ст. Уровень P_{CO_2} в нейронах выше такового в нейропиле, но градиент давления между центральными зонами нейрона и нейропилем составляет 2–5 мм рт. ст. Наиболее он выражен в крупных нервных клетках. В мелких нейронах он не превышает 1–3 мм рт. ст. между центральными зонами и границей тела нервной клетки и нейропиля. В рассмотренных телах крупных нейронов выявлено повышение парциального давления уг-

лекистого газа до 52 и 52,5 мм рт. ст., а в мелких нейронах оно составило 49, 49 и 49,7 мм рт. ст. Таким образом, парциальное давление углекислого газа в тканях мозга при среднем потреблении колеблется от 43 до 52 мм рт. ст., что соответствует экспериментальным данным, полученным другими исследователями, указывающими на то, что средняя величина P_{CO_2} в тканях мозга составляет от 40 до 60 мм рт. ст. Ю.Я. Кисляков, И.К. Бреслав (1988) косвенно подтверждают результаты, полученные нами с помощью математического моделирования. Наиболее интенсивно изменяется содержание углекислого газа в области его преимущественного синтеза (в цитоплазме нейрона) и в периваскулярных пространствах. Интенсивное снижение парциального давления углекислого газа происходит в пределах 10 мкм от капилляров (особенно артериальных концов), а повышение – на границе тела нервной клетки и нейропиля. Вблизи артериальных концов капилляров в пределах 10 мкм градиент давления может составлять от 2 до 6 мм рт. ст., а на границе нейронов 0,5–3 мм рт. ст.

Невыраженная изменчивость показателей парциального давления углекислого газа, возможно, объясняется высокой степенью поглощающей способности биологических жидкостей, где лишь незначительная часть CO_2 находится в свободном, растворенном состоянии, что значительно влияет на особенности его распределения в тканевых структурах мозга. Таким образом, диффузия углекислого газа в центральной нервной системе не проявляет, в отличие от кислорода, тенденции к зависимости от отдельных микробассейнов и выраженных признаков накопления в каком-либо локальном участке нервной ткани. Возможно, иная тенденция была бы при моделировании распределения карбоната и гидрокарбоната, но, к сожалению, математический расчет этих показателей весьма сложен. Нет эмпирических коэффициентов трансмембранного переноса ионов одно- и двухзамещенной угольной кислоты в нейронах и нейроглии.

При увеличении парциального давления углекислого газа в приносящих сосудах степень изменения его содержания в нервной ткани изменяется незначительно и ограничивается пределами в 1–3 мм рт. ст., при этом сохраняются основные особенности распределения углекислого газа в тканевых структурах.

V.4. Моделирование транспортных потоков глюкозы в нервной системе.

В отличие от моделирования диффузии кислорода и углекислого газа, осуществляющихся пассивно, по направлению наименьшей концентрации, для глюкозы важно учитывать мембран-

ную организацию нейронов и нейропиля. Для кислорода и свободного углекислого газа, при анализе их распределения в ткани мозга последнее не является обязательным. Это возможно в связи с тем, что их диффузия через мембраны мало отличается от таковой в гидрофильной клеточной и внеклеточной среде мозга. Глюкоза же проникает через эндотелий капилляров путем активного транспорта. В тканях мозга можно предполагать пассивную диффузию глюкозы в основном через межклеточное вещество, тогда как в телах нейронов и других клеток глюкоза проникает активно, после чего диффундирует во внутриклеточном веществе. Последний момент наименее изучен. Неясно продвигается ли глюкоза пассивно по градиенту концентрации и не изменяет ли скорость этой диффузии внутриклеточный циклоз, облегчая ее распространение в клетке.

Межклеточное вещество в нервной ткани, по данным литературы и при морфометрическом анализе электроннограмм (как наших собственных, так и имеющихся в литературных источниках) составляет от 10% до 12% ко всему нейропилю. Он рассматривался нами как объем, в котором осуществляется распределение глюкозы в мозге. Здесь распределение глюкозы осуществляется пассивно по градиенту концентрации, с постепенным снижением концентрации на фоне ее потребления тканевыми структурами мозга.

Метаболизм глюкозы в мозге на 90% осуществляется путем аэробного фосфорилирования, и лишь 10% анаэробным гликолизом. По данным литературы анаэробный гликолиз характерен в основном для нейроглии (в первую очередь, астроцитов и, в какой-то степени, микроглиоцитов и олигодендроцитов). В рассматриваемой модели можно предусмотреть оба варианта. Для первого приближения откажемся от рассмотрения анаэробного гликолиза. Дыхательный коэффициент для глюкозы составляет в головном мозге единицу. Соотношение метаболизма глюкозы к потреблению кислорода рассчитаем математически. Известно, что утилизация одного грамма или 0,84 л кислорода сопровождается утилизацией 0,937 г глюкозы (G. Lusk, 1931). Введем это отношение к потреблению кислорода, переведя потребление мл кислорода в граммы. В случае с нейропилем потребление глюкозы путем аэробного гликолиза составляет $0,232 \cdot 10^{-9}$ г глюкозы/мм³·сек при величине утилизации кислорода $0,167 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 /мм³·сек. В случае потребления телом нейрона $6,000 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 /мм³·сек потребление им глюкозы составит $8,346 \cdot 10^{-9}$ г глюкозы/мм³·сек. Таким образом, сформулируем уравнение содержания глюкозы в теле нейрона. Оно представляется наиболее простым из сис-

темы рассматриваемых величин. Концентрация глюкозы в 1 мм^3 тела нейрона составляет:

$$Pkg_{i,j,k} = \frac{1}{6} \cdot \left(Pkg_{i-1,j,k} + Pkg_{i+1,j,k} + \right. \\ \left. + Pkg_{i,j-1,k} + Pkg_{i,j+1,k} + Pkg_{i,j,k-1} + Pkg_{i,j,k+1} - \frac{l \cdot V \cdot m_{i,j,k}}{Dk \cdot h^2} \right) \quad (5.19.),$$

где Pkg – концентрация глюкозы в клетке (г глюкозы/ мм^3); l – длина ячейки ($5 \cdot 10^{-3}$ мм); V – (объем ячейки – в нашем случае составляет $125 \cdot 10^{-9}$ мм^3); $m_{i,j,k}$ – потребление глюкозы в данной ячейке (г глюкозы/ $\text{мм}^3 \cdot \text{сек}$) Dk – коэффициент диффузии глюкозы в нервной ткани ($\text{мм}^2/\text{с}$); h^2 – площадь соприкосновения соседних ячеек (в конкретной нашей модели составляла $25 \cdot 10^{-6}$ мм^2). Показатель Dk в гиалоплазме и ядре нервной клетки неизвестен, имеются лишь указания на коэффициент диффузии в биологических средах тканей, равный $5 \cdot 10^{-7}$ $\text{мм}^2/\text{с}$ (K.Groebe, 1986), который и принят за основу расчета, за неимением иного.

Однако транспорт глюкозы в клетку осуществляется активно. Зависимость потока F через мембрану, в отсутствии влияния мембранного потенциала, от концентрации транспортной АТФ-азы и концентрации ионов по сторонам от мембраны $[S]_1$ и $[S]_2$, описывается уравнением:

$$F = \frac{c_0 \cdot P}{2} \cdot \left(\frac{[S]_1}{K_1 + [S]_1} - \frac{[S]_2}{K_2 + [S]_2} \right) \quad (5.20.),$$

где c_0 – концентрация фермента переносчика на мембране, P – коэффициент проницаемости мембраны для переносчика в комплексе с ферментом, K_1 и K_2 – константы диссоциации комплекса переносимого вещества с активным центром фермента-переносчика с двух сторон от мембраны.

Перенос вещества (S) с помощью переносчика (C) через любую мембрану упрощенно можно представить себе в виде двух процессов: диффузии в мембране комплекса (CS) одном направлении и диффузии свободного переносчика в обратном направлении. Главным барьером транспортируемого вещества служит сама мембрана. Поэтому можно принять, что у обеих поверхностей мембраны быстро устанавливается равновесие вещества и свободного переносчика с комплексом и, следовательно,

$$\begin{aligned} [S]_1 \cdot [C]_1 &= K_1 [CS]_1; \\ [S]_2 \cdot [C]_2 &= K_2 [CS]_2 \end{aligned} \quad (5.21.)$$

При активном переносе вещества K_1 не равно K_2 . Если обозначить через c_0 общую концентрацию переносчик мембране во всех его формах, то этот показатель описывается формулой:

$$[C]_1 + [CS]_1 + [C]_2 + [CS]_2 = c_0 \quad (5.22.)$$

Поскольку скорость всего процесса переноса определяется скоростью диффузии комплекса через мембрану, для плотности суммарного потока вещества через мембрану имеем:

$$F = P * ([CS]_1 - [CS]_2) \quad (5.23.)$$

где

$$P = D / l \quad (5.24.)$$

а P – коэффициент проницаемости мембраны для комплекса, D – коэффициент диффузии комплекса в мембране, l – толщина мембраны. В стационарном состоянии поток комплекса в одном направлении равен потоку переносчика в другом и описывается следующим образом:

$$F = P_c \cdot ([C]_2 - [C]_1) = \frac{D_c}{l} \cdot ([C]_2 - [C]_1) \quad (5.25.),$$

где P_c – коэффициент проницаемости мембраны для свободного переносчика, D_c – коэффициент диффузии переносчика.

Размер молекулы переносчика гораздо больше молекулы глюкозы. Поэтому можно постулировать, что коэффициенты диффузии комплекса и переносчика в мембране равны и значит $P = P_c$, а формула принимает вид

$$[C]_1 + [CS]_1 = [C]_2 + [CS]_2 = \frac{c_0}{2} \quad (5.26)$$

Скорость транспорта J (произведение потока и площади поверхности мембраны). При разных $[S]_1$ $1/J$ откладывают на графике как функцию $1/[S]_1$. Получается прямая (график Лайнуивера-Берка), которая описывается формулой:

$$\frac{1}{J} = \frac{1}{J_m} + \frac{K_1}{J_m} \cdot \frac{1}{[S]_1} \quad (5.27.),$$

где J_m – максимальная скорость транспорта, равная произведению Φ_m и площади поверхности мембраны. Максимальная скорость транспорта при прочих равных условиях зависит от концентрации глюкозы на внешней поверхности

мембраны. Уменьшение же J_m может быть результатом снижения площади поверхности мембраны, концентрации переносчика или скорости диффузии комплекса через мембрану. Коэффициент трансмембранного переноса через единицу поверхности мембраны клетки, таким образом, зависит от многих параметров, в том числе от площади поверхности, числа молекул переносчиков, концентрации глюкозы вне и внутри клетки. Обобщая формулы, введем коэффициент трансмембранного переноса глюкозы через мембрану нейрона – DI . Конкретная величина коэффициента при различном содержании глюкозы вне нейрона и уровня его функциональной активности на сегодня неизвестна. Но при достижении равновесия между всасыванием глюкозы и скорости ее диффузии во внеклеточном матриксе этот коэффициент не может быть выше скорости восполнения потерь глюкозы в перинейральном пространстве. Таким образом, он может быть легко вычислен математическим путем по тому пороговому уровню, когда содержание глюкозы непосредственно вокруг мембраны нервной клетки стремиться к нулю. При вычислении данного коэффициента при различных уровнях концентрации глюкозы в нервной ткани он колеблется при различной концентрации глюкозы в межклеточном пространстве от $14 \cdot 10^{-10}$ (при содержании глюкозы 6-кратно превышающей ее содержание в плазме крови) до величин, стремящихся к нулю (параллельно снижению концентрации глюкозы).

Так как всасывание глюкозы происходит активно, то ее содержание в периферических зонах цитолеммы нейрона определяется не только пассивными процессами диффузии, но и площадью контактной поверхности рассматриваемой ячейки с цитолеммой нейрона и коэффициентом трансмембранного переноса глюкозы через клеточную мембрану. Таким образом, формула для крайних ячеек приобретает более сложный характер и имеет следующую форму:

$$Pkg_{i,j,k} = \frac{1}{6} \cdot \left(Pkg_{i-1,j,k} + Pkg_{i+1,j,k} + Pkg_{i,j-1,k} + Pkg_{i,j+1,k} + Pkg_{i,j,k-1} + Pkg_{i,j,k+1} + \right. \\ \left. + \frac{DI \cdot S}{V} - \frac{l \cdot V \cdot m_{i,j,k}}{Dk \cdot h^2} \right) \quad (5.28.),$$

где DI – коэффициент трансмембранного всасывания глюкозы нейроном из межклеточного вещества (г/мм²); S – площадь контактной поверхности мембраны нейрона (мм²). Если с поверхностью взаимодействуют не одна, а две или три

стороны, то соответственно коэффициент всасывания применяем по отношению к двум или трем поверхностям ячейки. Наибольшие сложности возникают при трактовке коэффициента всасывания (концентрирующей способности мембраны клетки). Можно предполагать его высокую степень лабильности, в зависимости от физиологического состояния нейрона и содержания глюкозы в межклеточном веществе и внутри клетки. Данный коэффициент колеблется при получаемых в рассматриваемой конкретной модели от $12 \cdot 10^{-10}$ до $0,5 \cdot 10^{-10}$ г/мм². При увеличении коэффициентов в конкретных участках мембраны нейрона, содержание глюкозы в прилежащем пространстве мембраны нейрона полностью истощается. Величина данного показателя определена путем математического анализа и определялась содержанием глюкозы в межклеточном веществе и в перимембранном пространстве нейрона в результате процессов всасывания, оптимальным уровнем концентрации глюкозы внутри нейрона. В случае введения единого показателя всасывания нервной клеткой по всей ее площади, обнаружилась весьма интересная закономерность. Обнаруживается грубый дефицит глюкозы в перимембранном пространстве вокруг клетки, либо имеется недостаток глюкозы в самой нервной клетке. Таким образом, полученный показатель для нервной клетки оказался нестабильным, а его вариативность определялась степенью восполняемости всасывания глюкозы через мембрану тела нервной клетки, диффузией глюкозы через межклеточное вещество нейропила.

Значительно изменяется формула при описании процессов диффузии глюкозы в нейропиле. Распространение глюкозы мы описывали не по отношению ко всему объему ячейки ($125 \cdot 10^{-12}$ мм³), а к объему межклеточного вещества ($12,5 \cdot 10^{-12}$ мм³). Соответственно площадь обмена между двумя ячейками уменьшается до $2,5 \cdot 10^{-8}$ мм², в то время как длина "перемещения" молекулы глюкозы по ячейке составляет величину, примерно в 1,3–1,5 большую, по сравнению с длиной ячейки. Что связано со сложной конфигурацией межклеточных щелей, формирующий сложный лабиринт, по которому перемещается глюкоза. Данные морфометрического анализа электроннограмм указывают на увеличение расстояния в нейропиле именно на указанную величину. Таким образом, содержание глюкозы в межклеточном веществе нейропила можно описать следующей формулой:

$$P_{tg_{i,j,k}} = \frac{1}{6} \cdot \left(P_{tg_{i-1,j,k}} + P_{tg_{i+1,j,k}} + \right. \\ \left. + P_{tg_{i,j-1,k}} + P_{tg_{i,j+1,k}} + P_{tg_{i,j,k-1}} + (5.29.), \right. \\ \left. + P_{tg_{i,j,k+1}} - \frac{lt \cdot Vkn \cdot mkn_{i,j,k}}{Dkn \cdot h^2} \right)$$

где P_{tg} – концентрация глюкозы в межклеточном веществе нейропиля (г глюкозы/мм³); lt – длина ячейки (принята равной $7,5 \cdot 10^{-3}$ мм, с учетом примерно 50% увеличения расстояния, которое проходит глюкоза через межклеточные щели в нервной ткани); Vkn – (объем занимаемый клетками и их отростками в нейропиле ячейки – в нашем случае составляет $112,5 \cdot 10^{-9}$ мм³); $mkn_{i,j,k}$ – потребление глюкозы в данной ячейке путем аэробного фосфорелирования (г глюкозы/мм³·сек); Dkn – коэффициент диффузии глюкозы в межклеточном веществе нервной ткани, принятый как $5 \cdot 10^{-7}$ мм²/с; h^2 – площадь соприкосновения межклеточного вещества соседних ячеек (в конкретной нашей модели составляла $2,5 \cdot 10^{-6}$ мм²).

Однако, в периваскулярно лежащих ячейках нейропиля, в ячейке, прилежащей к эндотелию, осуществляется активный транспорт глюкозы через эндотелиальную мембрану. В связи с этим, формула в данных ячейках должна учитывать коэффициент концентрационной способности эндотелия (коэффициент всасывания) и площадь контактной поверхности, с которой ячейка соприкасается с эндотелием. В этом случае формула примет следующий вид:

$$P_{tg_{i,j,k}} = \frac{1}{6} \cdot \left(P_{tg_{i-1,j,k}} + P_{tg_{i+1,j,k}} + \right. \\ \left. + P_{tg_{i,j-1,k}} + P_{tg_{i,j+1,k}} + P_{tg_{i,j,k-1}} + (5.30.), \right. \\ \left. + Dle \cdot Ppg - \frac{lt \cdot Vkn \cdot mkn_{i,j,k}}{Dkn \cdot h^2} \right)$$

где Dle – соотношение скорости всасывания глюкозы эндотелием к пассивной диффузии в межклеточном веществе; Se – площадь контактной поверхности мембраны нейрона (мм²); Vn – объем межклеточного вещества нейропиля ячейки – в нашем случае составляет $112,5 \cdot 10^{-9}$ мм³). Ppg – концентрация глюкозы в плазме крови (г глюкозы/мм³). Согласно данным литературы (К.В. Судаков, 2000) соотношение скорости проникновения глюкозы через эндотелий шес-

тикратно выше в сравнении со скоростью диффузии глюкозы в межклеточном веществе, что при математическом моделировании этого процесса приводит к накоплению глюкозы в условиях обычного потребления до $2,5-3,5 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³ (или 0,25–0,35%).

Однако данная формула не отражает изменения содержания глюкозы в непосредственном окружении тела нервной клетки. Формула должна принять значение:

$$P_{kg_{i,j,k}} = \frac{1}{6} \cdot \left(P_{kg_{i-1,j,k}} + P_{kg_{i+1,j,k}} + \right. \\ \left. + P_{kg_{i,j-1,k}} + P_{kg_{i,j+1,k}} + P_{kg_{i,j,k-1}} - (5.31.) \right. \\ \left. - \frac{Dl \cdot S}{V} - \frac{l \cdot V \cdot m_{i,j,k}}{Dk \cdot h^2} \right)$$

Отрицательное значение, полученное от стороны ячейки, взаимодействующей с мембраной тела нервной клетки, связано с тем, что активное всасывание нейроном в любом случае приводит к уменьшению концентрации глюкозы в межклеточном веществе.

При описании изменений содержания глюкозы в межклеточном веществе следует учесть не только потребление с помощью аэробного фосфорелирования, но и процессы анаэробного гликолиза. Учитывая, что по данным литературы к анаэробному гликолизу как окончательному, а не промежуточному этапу катаболизма глюкозы, способна нейроглия, но не нейроны, то формула для нейропиля имеет вид:

$$P_{tg_{i,j,k}} = \frac{1}{6} \cdot \left(P_{tg_{i-1,j,k}} + P_{tg_{i+1,j,k}} + \right. \\ \left. + P_{tg_{i,j-1,k}} + P_{tg_{i,j+1,k}} + P_{tg_{i,j,k-1}} + (5.32.), \right. \\ \left. + P_{tg_{i,j,k+1}} - \frac{lt \cdot Vkn \cdot (mkn_{i,j,k} + mkn_{g_{i,j,k}})}{Dkn \cdot h^2} \right)$$

где $mkn_{i,j,k}$ – потребление глюкозы в данной ячейке путем анаэробного гликолиза и для иных нужд (г глюкозы/мм³·сек). Соответственно изменяются показатели во всех предыдущих формулах.

Рассмотрим и несколько других важных факторов, которые могут иметь значение для описания метаболизма глюкозы в структурах головного мозга. Одним из таких факторов может явиться способность к ее накоплению в глиоцитах в виде гликогена, но этот фактор в условиях физи-

ологического равновесия и при отсутствии признаков дефицита глюкозы не имеет существенного значения, в условиях же недостаточности кровообращения он значим на промежутке времени до момента истощения запасов гликогена. В этом случае следует учитывать не только приведенные в предыдущих формулах показатели, но и переменную времени. При достижении нового уровня равновесия процесс распада гликогена и его синтеза выравниваются и вполне укладываются в предыдущую формулу, как часть коэффициента $mkn_{i,j,k}$.

Пожалуй, более значимой представляется возможность трансмембранного переноса глюкозы в клетку не только через тела нейронов, но и их отростки, и в дальнейшем ее диффузии по градиенту концентрации от дистальных зон отростков к телам нервных клеток. Данный показатель наиболее значим для проксимальных зон дендритов и аксона. Проблему описания диффузионно-транспортных потоков для данных областей, особенно толстых отростков, до 5 мкм (размер рассматриваемой нами ячейки), можно более адекватно учесть, принимая в реконструкциях эти части отростков, как продолжение тел нервных клеток и максимально их учитывать в описании. В этом случае новых формул не требуется. Совсем иная проблема описать диффузию с учетом совокупности дендритного дерева. В этом случае, для приблизительного описания диффузионных потоков необходимо учитывать площадь контактной поверхности между ячейками, не только по отношению к межклеточному веществу, но и для отростков нервных клеток ($h^2 + h_d^2$), где h_d^2 – площадь контактной поверхности между ячейками, которая приходится на отростки нервных клеток (mm^2). Однако в этом случае следует принять во внимание отдельно транспорт глюкозы по межклеточному веществу и по ходу отростков нервных клеток. Если диффузия в межклеточном веществе происходит по градиенту концентрации и равновероятна во всех направлениях, то по отношению к отросткам нейронов это предположение было бы некорректным. Направление диффузионных потоков по глюкозе для всей совокупности отростков в математическом выражении является настолько сложной величиной, что его описание представляется нам пока недоступным. Но с другой стороны подобное описание вероятнее всего и не имеет смысла. Для тела отдельного нейрона важен не сколько приток, осуществляемый во всей совокупности отростков, а в его собственных. Таким образом, величина поступления глюкозы на единицу поверхности нейрона можно сформулировать через следующий показатель:

$$Pkg_{i,j,k} = \frac{Dl \cdot S}{V} + Pkd_{i,j,k+1} \cdot \frac{Sd_{i,j,k+1}}{h^2} \quad (5.33.),$$

где Pkd – средняя концентрация глюкозы в отростках рассматриваемого нейрона в соседней ячейке ($г \text{ глюкозы}/mm^3$) Sd – площадь поперечного сечения отростков, сливающихся с телом нейрона (mm^2). Соответствующим образом необходимо ввести поправки в приведенную формулу.

$$Pkg_{i,j,k} = \frac{1}{6} \cdot \left(Pkg_{i-1,j,k} + Pkg_{i+1,j,k} + Pkg_{i,j-1,k} + Pkg_{i,j+1,k} + Pkg_{i,j,k-1} + Pkg_{i,j,k+1} + \frac{Dl \cdot S}{V} + Pkd_{i,j,k+1} \cdot \frac{Sd_{i,j,k+1}}{h^2} - \frac{l \cdot V \cdot m_{i,j,k}}{Dk \cdot h^2} \right) \quad (5.34.)$$

Изменения концентрации глюкозы, значимые для рассматриваемого нейрона в этом случае составят значение:

$$Ptg_{i,j,k} = \frac{1}{6} \cdot \left((Ptg_{i-1,j,k} + \dots + Ptg_{i,j,k=1} + \frac{Dl \cdot S}{V} - \frac{lt \cdot Vkn \cdot (mkn_{i,j,k} + mkn_{i,j,k})}{Dkn \cdot h^2}) + (Sd_{i-1,j,k} Ptd_{i-1,j,k} + \dots + Pkd_{i,j,k+1} \cdot \frac{Sd_{i,j,k+1}}{h^2} - \frac{lt \cdot Vkn \cdot (mkn_{i,j,k} + mkn_{i,j,k})}{Dkn}) \right) \quad (5.35.)$$

V.5. Результаты, полученные при анализе математической модели транспорта глюкозы

При изучении концентрации глюкозы и ее транспорта в головном мозге млекопитающих обнаруживается высокая степень варибельности ее содержания. Особенную сложность она приобретает с учетом предположения о преобладающей диффузии глюкозы через межклеточное вещество в соответствии с градиентом концентрации. Если предполагать этот вариант транспорта в головном мозге как единственно

возможный, то выявляются следующие закономерности ее содержания в головном мозге.

При предположении о том, что метаболизм глюкозы в головном мозге в основном ограничивается аэробным фосфорилированием, а также возможностью 10% метаболизма путем анаэробного гликолиза потери глюкозы, в плазме крови от артериолы к венуле составляют 26%. Если принять содержание глюкозы в артериях равным $1 \cdot 10^{-6}$ г/мм³, что соответствует данным литературы (А.А. Богомолец, 1941), приведенным по собаке, модель мозга, которую мы и рассматриваем, то в выносящем сосуде концентрация глюкозы в крови составляет $0,74 \cdot 10^{-6}$ г/мм³. Если же уровень глюкозы считать равным $1,2 \cdot 10^{-6}$ г/мм³ (что соответствует верхней границе нормы), то потери от артерии к вене составят 21%. По мнению ряда авторов, среднее содержание глюкозы в плазме венозной крови собаки составляет цифры на 13% ниже, чем в артериях (Lepine, 1941), что хоть и не совпадает с нашими теоретическими выкладками, но сопоставимо с учетом высокой степени потребления глюкозы головным мозгом, в сравнении с другими органами. Для подтверждения, либо опровержения собственных данных мы провели анализ содержания глюкозы 5 наркотизированных собак. В общей сонной артерии концентрация глюкозы в среднем составила $(1,07 \pm 0,06) \cdot 10^{-6}$ г/мм³, а во внутренней яремной вене – $(0,78 \pm 0,08) \cdot 10^{-6}$ г/мм³, что приближается к теоретическим результатам.

Содержание глюкозы в нейропиле рассматривалось лишь по межклеточному веществу. При этом учитываемые показатели имеют высокую степень вариабельности, как при сравнении содержания глюкозы между соседними микробассейнами, так и внутри каждого из микробассейнов. Весомое значение в этих различиях имеет высокая потребность в глюкозе у перикариона нервной клетки.

Рассмотрим уровень содержания глюкозы при условии, что ее потребление телом нервной клетки составляет $8,346 \cdot 10^{-9}$ г глюкозы/мм³·сек, при величине утилизации кислорода, равном $6,0 \cdot 10^{-6}$ млО₂/мм³·сек. Потребление нейропила принимаем, равным $0,232 \cdot 10^{-9}$ г глюкозы/мм³·сек, а это соответствует потребности в кислороде – $0,167 \cdot 10^{-6}$ млО₂/мм³·сек (рис. 62). При данном условии наиболее высокой концентрации в межклеточном веществе нейропила глюкоза достигает в ближайших 5 мкм и колеблется в пределах $2,5\text{--}3,5 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³. На расстоянии 10 мкм ее содержание снижается до $1,8\text{--}2 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³. При анализе накопления глюкозы в структурах белого вещества и зонах серого вещества, не содержащего в непосредственном окружении

тела нейронов, обнаруживается постепенное снижение концентрации глюкозы до величины $0,5\text{--}0,3 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³. Но значительная часть областей характеризуется уровнем глюкозы в межклеточном веществе на уровне $1,1\text{--}0,8 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³, что приближается к показателям плазмы крови. Рассматриваемые зоны характеризуются постепенным снижением уровня глюкозы на $0,001\text{--}0,003 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³ на каждые 5 мкм. Даже на значительном удалении от микрососудов понижение уровня глюкозы в межклеточном веществе не достигает в собственно белом веществе уровня критического снижения, уступая таковому в плазме крови в 2–2,5 раз, что согласуется с данными литературы (Siegel, 1921).

Динамика изменений концентрации глюкозы в зонах, непосредственно прилежащих к телу нервной клетки, имеет значительно более сложный характер. Рассматриваемые зоны характеризуются резким падением концентрации глюкозы. В непосредственном окружении вокруг тела нейрона снижение концентрации глюкозы происходит на $0,3\text{--}1,0 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³ на каждые 5 мкм. Это падение не компенсируется диффузией из прилежащих пространств нейропила при условии равномерного высокого всасывания глюкозы мембраной нервной клетки. Подобное явление может быть объяснено относительно низким коэффициентом диффузии глюкозы в сравнении с растворенными газами и малым объемом межклеточного вещества, что сопровождается пропорциональным снижением площади обмена между соседними ячейками и увеличением расстояния, по которому проходят молекулы глюкозы в межклеточном веществе мозга в силу его сложной формы. Наиболее выражены признаки падения концентрации глюкозы на расстоянии 25–30 мкм. Нарушения компенсации приводят к невозможности равномерного активного всасывания значительного объема глюкозы на этом расстоянии и неэффективности активной насосной функции клеточной мембраны нейрона. С учетом того, что в модели мы предусматривали возможность отрицательных значений, по ним можно судить о степени дефицита при одинаковом уровне всасывания всей поверхностью клетки. Как видно из среза, такой дефицит проявляется в отрицательных значениях лишь в непосредственном окружении нервных клеток, но быстро компенсируется уже на расстоянии 5–10 мкм от тела нейрона. Таким образом, расстояние в 25 мкм является критическим, исходя из нашей математической модели, не для газообмена, а для всасывания глюкозы.

Итак, скорость всасывания глюкозы телом нейрона в различных участках неодинакова и прямо зависит от концентрации глюкозы в меж-

клеточном веществе. Данная особенность сопровождается значительным усложнением распространения глюкозы в нервной ткани с учетом ее содержания в межклеточном пространстве. В связи с этим было использовано моделирование транспорта глюкозы через мембрану нейрона, которое примерно двукратно превосходит скорость ее диффузии в межклеточном веществе. При таком сочетании сохраняется баланс между уровнем потребления глюкозы и ее концентраций в цитоплазме нейрона и содержанием в межклеточном пространстве. При более значительной величине всасывания (2,5–3 раза) наблюдается дисбаланс, приводящий к истощению содержания глюкозы в нейропиле, тогда как уменьшение всасывательной активности приводит к недостатку глюкозы в теле нейрона.

Получаем следующее распределение глюкозы в нервной клетке. В цитоплазме и кариоплазме наиболее крупных нервных клеток в рассматриваемой модели наблюдается уровень от $0,24 \cdot 10^{-6}$ до $0,10 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³, что при уровне потребления $8,346 \cdot 10^{-9}$ г глюкозы/мм³ · 10⁻⁶сек может быть достаточным для 10 и более секунд. Подобная же тенденция наблюдается в нейронах небольшого диаметра, лежащих вблизи сосудов. В то же время в мелких, удаленных от сосуда, нейронах имеют место участки со снижением содержания глюкозы до $0,04\text{--}0,05 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³, что значительно снижает возможности компенсации нервных клеток. Позволяя им иметь резерв потребления не более 4–5 секунд, в случае прекращения ее поступления извне. При этом области нейропиля, прилежащие к подобным участкам, также имеют крайне низкие значения уровня глюкозы в нейропиле, вплоть до $0,003\text{--}0,01 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³. Подобное снижение уровня глюкозы в непосредственном окружении тел нейронов можно также наблюдать на расстоянии 20–30 мкм от микрососуда. Если расстояние более 30 мкм, эта закономерность является преобладающей, что значительно снижает компенсаторные возможности нейронов к поглощению глюкозы при резком увеличении ее потребления.

Важным представляется также и то, что даже в хорошо кровоснабжаемых телах крупных нейронов имеются области, удаленные от микрососудов, со значительным снижением концентрации глюкозы. Например, имеются полюса, в которых содержание глюкозы может снижаться до $0,05\text{--}0,08 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³. Вероятно, недостаток глюкозы в этих участках служит одной из причин известного в морфологии явления поляризации митохондрий и ядра клетки, особенно при резком усилении интенсивности ее потребления.

Очень интересным представляется тот факт, что уровень кислорода и глюкозы может не сов-

падать. Наиболее значительное снижение содержания кислорода отмечается в центральных зонах тел нейронов, тогда как глюкоза резко уменьшается в участках, более всего удаленных от сосудов. Подобное снижение может иметь место и в ограниченных местах тесного прилегания тел нейронов друг к другу. Мелкие нейроны, даже весьма удаленные (до 20 мкм) от микрососудов, не имеют выражено низкого уровня кислорода, сопоставимого с крупными нервными клетками. Совсем иная ситуация в случае глюкозы. Она, как мы уже указывали, снижается в них наиболее сильно.

При сравнительном анализе разнообразия концентрации глюкозы, кислорода и углекислого газа, выясняется, что наиболее лабильна величина концентрации глюкозы. Это должно значительно затруднять возможности к ее компенсации в условиях дефицита. Вероятно, способность к кумуляции ее в виде гликогена как раз и позволяет компенсировать эти различия. Гликоген в случае сохранения равновесия на определенном уровне, не может играть существенной роли в транспортных процессах в силу компенсации его разрушения и синтеза, но он весьма и весьма значим в условиях изменения потребления. Вероятно, благодаря ему, уменьшается степень дефицита уровня глюкозы в участках, где резко увеличиваются энергетические потребности нейронов.

Исходя из полученных результатов моделирования, можно предположить, что в транспорте глюкозы могли бы участвовать не только тело и отростки нейрона, но и астроциты с олигодендроцитами. Такое предположение позволяет включить в данную транспортную систему объем значительно больший, чем межклеточное вещество. По данным литературы и при прямой морфометрии электроннограмм нервной ткани тела и отростки нейроглии занимают от 6 до 8% нейропиля. Попробуем рассмотреть особенности транспортных потоков глюкозы при учете возможности ее транспортировки через макроглию, с возможностью ее активного переноса в межклеточные пространства нейропиля. Сразу оговоримся, что подобное предположение является во многом спекулятивным и на сегодня экспериментально не доказанным. Впрочем, известна возможность накопления гликогена в макроглиоцитах. Это позволяет, правда косвенно, предполагать возможность ее транспорта после гликогенолиза в условиях дефицита глюкозы. Хотя не исключено, что астроциты и олигодендроциты вполне могут восполнять, таким образом, лишь свои потребности. Другим доказательством могут служить данные о том, что с помощью моноклональных антител выявлено накопление нейро-

нами лактатдегидрогеназы 1 типа (сердечная форма), тогда как в астроцитах обнаружена лактатдегидрогеназа 5 типа. Это прямо указывает на существование астроцитарно – нейронного метаболического цикла, где лактат продуцируется в астроцитах, а разрушается в нейронах (L. Pellerin, P.J. Magistretti, 1994). Был выявлен обратный захват астроцитом некоторых возбуждающих медиаторов из зоны синаптического контакта (глутамат). Это приводит к активации в астроцитах калий-натриевой АТФазы, захвату глюкозы и к продукции лактата (L. Pellerin, P.J. Magistretti, 1994). Последние два положения косвенно могут подтверждать наше предположение. Проблема заключается в том, что не ясны скорость диффузии лактата и скорость его метаболизма в цитоплазме астроцита, коэффициент трансмембранного переноса через мембрану нейрона. В принципе учет этого фактора не слишком сильно усложнил бы формулу и при знании упомянутых коэффициентов мог быть использован. Пока же мы упростили формулу, приняв, что перенос осуществляется собственно глюкозы, а не ее и продуктов ее метаболического обмена.

В пользу роли астроцитов в транспортных потоках в нейропиле может служить выявленная способность к сокращению у астроцитов в ЦНС, которая носит селективный характер в зависимости от функционального состояния нейронов. В супраоптических ядрах гипоталамуса крыс обнаружено специфическое сокращение отростков астроцитов при дегидратации и их восстановление при регидратации, чего не наблюдается в подобном состоянии в других отделах мозга, которые функционально и секреторно менее активны, чем нейроны супраоптического ядра, выделяющего антидиуретический гормон. Физиологическая роль изменений пространственной конфигурации отростков, вероятно, связана с проталкиванием аксоплазмы нейронов и влиянием на ток жидкости в межклеточном пространстве или обеспечении функционально активных нейронов (Б.И. Ткаченко, 1994; N. Hawrylak et al., 1998).

Учитывая возможность транспорта глюкозы через отростки и тела макроглии, наряду с отростками каждого отдельного нейрона, и предполагая восполнение ими дефицита глюкозы, при математическом анализе получаем, что области нейропиля характеризуются высоким уровнем глюкозы в сравнении со случаем, когда возможен ее транспорт лишь через межклеточные пространства. Содержание глюкозы в межклеточном веществе при этом возрастает до $2,7-1,1 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³ вблизи сосудов; а в зонах нейропиля, наиболее удаленных от микрососудов – сохраняется на уровне $0,77-0,96 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³. Плавно умень-

шается содержание глюкозы на удалении от микрососуда.

Данные влияния не в состоянии полностью скомпенсировать высокую степень всасывательной активности мембраны нейрона уже на расстоянии 30–35 мкм от капилляров. Сохраняется тенденция к низкому уровню глюкозы в непосредственном окружении цитомембраны тела нейрона. Все это приводит к очень интересной тенденции. Хорошо обеспечиваемые глюкозой участки крупных нейронов характеризуются значительным повышением содержания глюкозы. Цифры содержания глюкозы в их гиалоплазме и кариоплазме колеблются от $0,35 \cdot 10^{-6}$ до $0,20 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³. Однако зоны нейронов с низким содержанием глюкозы хоть и уменьшаются по площади, весьма незначительно меняют уровень глюкозы. В них ее содержание остается в пределах $0,05-0,09 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³. В рассматриваемой модели это наиболее характерно для мелких нейронов, удаленных от капилляров, либо слабо васкуляризованных участках вокруг крупных нервных клеток.

Таким образом, сохраняется явная тенденция к зависимости уровня поступления глюкозы от расстояния до микрососуда, вне зависимости от размеров нервной клетки. Ограничение расстояния достаточного для активного поступления большого объема глюкозы увеличивается, но незначительно (до 30–35 мкм).

Если уменьшить уровень концентрации глюкозы в плазме крови до $0,5 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³ (рис 63), известный, как вызывающий возбуждение животного с активацией пищевого поведения, то при неизменном уровне концентрационной способности эндотелия (в шесть раз), рассматриваемой нами как максимальный, выясняется, что содержание глюкозы в головном мозге претерпевает существенные изменения.

Значимую роль в этом может играть снижение содержания глюкозы в плазме на 38% в сравнении со средней нормой.

Выявляется, что даже с учетом всех возможных способов транспорта глюкозы в тело нервной клетки, а именно – активного трансмембранного переноса, пассивной диффузии через отростки нейрона, возможного активного транспорта через цитомембраны нейроглии и пассивной диффузии через ее отростки – наблюдаются следующие изменения. Значительно снижаются возможности межклеточного вещества к всасыванию с его поверхности молекул глюкозы. Недостаток глюкозы в межклеточных щелях обнаруживается уже на расстоянии 15–20 мкм от прилегающих микрососудов. В полтора-два раза увеличиваются диаметры участков в телах нервных клеток, где концентрация глюкозы падает до уровня $0,06-0,04 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³.

В телах, особенно у нейрона, удаленного в рассматриваемой модели на расстояние 20 мкм от капилляров выявляется, грубое снижение содержания глюкозы до уровня $0,02-0,04 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³, что позволяет обеспечить нейрон при прекращении кровотока глюкозой лишь на 1–2 секунды.

Степень активного всасывания глюкозы, которая может осуществляться мембраной нейрона, без полного истощения содержания глюкозы в межклеточном веществе ограничена коэффициентом от $7 \cdot 10^{-10}$ до $0,3 \cdot 10^{-10}$ г/мм², а при увеличении этого показателя содержание глюкозы в межклеточном веществе падает до нуля. Дальнейшее всасывание становится физически невозможным. Даже при этих, явно сниженных по сравнению с нормой показателях, концентрация глюкозы в перимембранном пространстве нейрона в 2–4 раза выше, чем в прилежащем межмембранном пространстве.

Полученные данные позволяют думать, что указанные реакции могут усиливать концентрационную способность эндотелия и, вероятно, компенсируют изменения глюкозы в нервной ткани. Уровень концентрационной способности эндотелия при этом, согласно расчетам, должен возрасти в 1,5–1,8 раза, т. е. эндотелий должен всасывать глюкозу в 9–10 раз активнее, чем осуществляется ее пассивная диффузия. Однако даже при шестикратной степени концентрационной способности эндотелиальной выстилки, содержание глюкозы хоть и становится критическим, но не приводит к ее полному истощению и может быть компенсировано, в том числе и гликогенолизом в астроцитах.

Дальнейшее усиление гипогликемии до уровня $0,4 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³ (рис. 64), по сути дела грубо дезорганизуя функцию мозга, вплоть до комы, сопровождается следующими изменениями в рассматриваемой модели. В плазме крови в вене ее содержание падает до $0,11 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³, что должно резко затруднять всасывание в силу способности глюкозы связываться с высокомолекулярными соединениями плазмы.

Уже в перикапиллярных пространствах содержание глюкозы падает до $1,1-0,4 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³, быстро убывая на удалении 10–15 мкм.

Содержание глюкозы в нейропиле колеблется от $0,085-0,09 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³ в наиболее слабо обеспечиваемых зонах, до $0,19-0,12 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³ в относительно благополучных участках. Зоны нейропиля, удаленные от поверхности нервной клетки до 10–30 мкм имеют уровень глюкозы в межклеточном веществе, равный $0,02-0,09 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³.

Степень всасывания мембраной нейрона глюкозы из межклеточного вещества снижается

с $4 \cdot 10^{-10}$ до $0,03 \cdot 10^{-10}$ г/мм². При даже незначительном усилении всасывания уровень глюкозы в межклеточном веществе в крайних ячейках вокруг мембраны полностью истощается, что делает невозможными более высокие уровни трансмембранного переноса.

Однако такой уровень концентрации глюкозы мембраной нервной клетки приводит к значительному снижению ее концентрации в цитоплазме и кариоплазме. Так, в наиболее слабо обеспечиваемых глюкозой зонах тел нейронов содержание глюкозы падает до $0,02-0,006 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³. С учетом используемого нами потребления равного, $8,346 \cdot 10^{-9}$ г глюкозы/мм³·сек, ее содержание должно полностью истощаться уже через 0,75 сек. Но такой уровень концентрации, по-видимому, и недостаточен для обеспечения эффективной энергопродукции в нервных клетках. При этом в предложенной модели учитывается самый благоприятный вариант, когда активность нейронов близка к обычной, а транспорт осуществляется не только через межклеточные щели, но и через отростки нервной клетки и нейроглию.

Но следует принять во внимание следующую особенность гипогликемической комы. Известно, что до комы при гипогликемии имеет место перевозбуждение центральной нервной системы. С учетом этого фактора должна повышаться активность нейронов и нейропиля с метаболизмом глюкозы $9,496 \cdot 10^{-9}$ г глюкозы/мм³·сек в теле нейрона и $0,696 \cdot 10^{-9}$ г глюкозы/мм³·сек в нейропиле, что соответствует верхним границам потребления кислорода, равным $6,667 \cdot 10^{-6}$ млО₂/мм³·сек и $0,334 \cdot 10^{-6}$ млО₂/мм³·сек соответственно. В результате введения таких коэффициентов потребления глюкозы получили следующие данные.

В нейропиле имеются обширные дефицитарные по глюкозе участки диаметром 30–150 мкм, в которых ее содержание снижается до уровня предельно низких значений от 0 до $0,05-0,06 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³. Среднее содержание глюкозы в нейропиле колеблется от 0,11 до $0,28 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³.

Области, прилежащие к телам нейронов, особенно удаленные от микрососудов на расстоянии 15–25 мкм, имеют снижение уровня глюкозы до $0,004-0,07 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³. Активный транспорт из таких дефицитарных областей нейропиля становится практически невозможным. Достаточно высок уровень глюкозы лишь в 10–15 мкм от микрососудов. Нейроны, удаленные более чем на 15 мкм от микрососудов, оказываются в условиях тотального недостатка рассматриваемого углевода. Падение глюкозы в их цитоплазме достигает $0,003-0,0005 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм³, что, вероят-

но, ведет к невозможности обеспечить работу нейрона на таком уровне энергетического потребления. Фактически данная величина должна приводить к полному истощению запаса глюкозы уже через $1/3$ – $1/20$ сек после прекращения кровотока.

Все это приводит к защитному торможению активности нейронов, частично к их повреждению и потере сознания. Переход к пониженной метаболической активности нейронов до уровня до $4,748 \cdot 10^{-9}$ г глюкозы/ $\text{мм}^3 \cdot \text{сек}$ в теле нейрона и $0,464 \cdot 10^{-9}$ г глюкозы/ $\text{мм}^3 \cdot \text{сек}$ в нейропиле, что соответствует нижним границам потребления кислорода равным $3,334 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 / $\text{мм}^3 \cdot \text{сек}$ и $0,167 \cdot 10^{-6}$ мл O_2 / $\text{мм}^3 \cdot \text{сек}$ соответственно. Подобное снижение уровня потребления глюкозы выравнивает показатели и сопровождается повышением уровня содержания глюкозы в нейропиле и теле нервной клетки к величинам, достигаемым при снижении глюкозы в плазме крови до $0,6 \cdot 10^{-9}$ г глюкозы/ мм^3 . Таким образом, дефицит глюкозы, хотя и не ликвидируется, но существенно снижается.

Если же отказаться от предположения о возможности транспорта глюкозы через нейроглию (рис. 65), моделирование содержания глюкозы даже при резком понижении ее потребления в условиях понижения глюкозы в артериях до $0,4 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/ мм^3 , в нервной ткани образуются обширные области полного отсутствия глюкозы в нейропиле и в телах нервных клеток. Это делает фактически невозможным выживание этих участков мозга, а отрицательные значения показывают тот дефицит глюкозы, который должен быть восполнен за счет других веществ.

Таким образом, математическое моделирование транспорта глюкозы в мозговой ткани показывает несколько важных вещей. Нейроны, для того чтобы какая-то часть их поверхности могла в достаточном объеме осуществлять транспорт глюкозы, должны находиться не более 25 мкм от ближайшего микрососуда. При этом даже незначительное снижение уровня глюкозы до $0,7 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/ мм^3 , сопровождается формированием в нервных клетках участков, испытывающих недостаток глюкозы. Эти локальные зоны могут и не играть столь уж существенной роли, а последствия дефицита ликвидироваться путем перераспределения митохондрий в участки с высоким уровнем концентрации глюкозы.

При снижении глюкозы в крови до $0,4 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/ мм^3 ее недостаток становится столь значительным, что часть нейропила и отдельные нейроны оказываются в условиях весьма значительного снижения концентрации глюкозы. Это приводит к невозможности функционирования их на уровнях высокого энергопотребления и к

глубоким нарушениям функции. Данные математической модели полностью согласуются с клиническими сведениями.

Результаты математического моделирования позволяют предполагать активную роль нейроглии в транспорте глюкозы, во всяком случае, в условиях ее дефицита. При достаточно высоком ее содержании подобный транспорт, если и имеет место, то не столь значим, так как потребности в глюкозе вполне восполняются за счет ее диффузии через межклеточные пространства. В то же время, при глубоким дефиците глюкозы, приводящем к коме и прекоме, но не к гибели, отказ от данного показателя указывает на невозможность функционирования мозга вообще, что противоречит клиническим данным. Впрочем, усиление диффузии глюкозы может осуществляться и за счет увеличения относительного объема межклеточного вещества, что, как известно, наблюдается при отеке головного мозга. Таким образом, отек может носить и защитно-компенсаторный характер, увеличивая площадь обмена глюкозы. Правда, при этом возрастает расстояние от микрососуда до тела нейрона, но расстояние пропорционально увеличивается в линейной, а площадь в квадратической прогрессии.

V.6. Моделирование распределения кислорода в закладке заднего мозгового пузыря.

Принципы математического моделирования диффузии кислорода в микрообъектах зародышей млекопитающих до настоящего времени не разработаны. Расчет осуществляли в соответствии с описанной ранее методикой. Особенностью расчетов являлось исходное содержание кислорода, который принимали в приносящих сосудах в лучшем случае равным 62 мм. рт. ст. (J.O. Davis, 1965; Young Maureen, 1963), но оно может быть и значительно ниже (40–45 мм. рт. ст.); углекислого газа равным 46 мм. рт. ст. и выше; кривые кислородной диссоциации, учитывающие преобладание фетального гемоглобина и динамику его изменений в соответствии с заданной pH крови и содержания в ней углекислого газа. Скорость линейного кровотока определялась отдельно для каждого сосуда с расчетом сопротивления, учитывающего изменения вязкости крови, а также градиентов давления. При вычислениях считали, что давление в приносящих сосудах в пренатальном онтогенезе крысят составляет 20–25 мм рт. ст. (Young Maureen, 1963), а градиент давления в прекапиллярах составляет от 4 до 8 мм рт. ст.

У зародыша крысы 12-ти суток внутриутробного развития средний мозговой пузырь представляет собой полую структуру, с толщиной стенки от 150 до 27–30 мкм, с несколькими рядами формирующих его ядер матричных клеток.

Анатомические закладки ядерных центров в данные сроки не идентифицируются. Нервная трубка на уровне закладки среднего мозгового пузыря состоит из 6–12-ти слоев медуллобластов. Мантийная и эпендимная зоны визуально не ограничены. Клетки в рассматриваемой области слабо дифференцированы, имеют овальные ядра и отличаются высокой митотической активностью в эпендимном слое и малыми размерами. Их идентификация по направлению дальнейшей дифференцировки, имеющимся в нашем распоряжении методами, затруднительна.

Область мезенхимы, прилежащей непосредственно к мозговому пузырю, характеризуется многочисленными первичными капиллярными сетями большого диаметра, с неровными контурами. Они формируют обильные анастомозы и направлены как продольно, так и поперечно. От них, прорывая наружную пограничную пластинку, в толщу нервной трубки проникают первые сосуды. Превазоиды имеют радиальную и поперечную направленность, располагаясь практически поперечно к внешней поверхности мозгового пузыря. Ход прободающих выносящих и приносящих образований близок к прямому. Стенка первичных капилляров представлена лишь эндотелиальной выстилкой. Выделить приносящие и выносящие сосуды при непосредственном наблюдении отдельных срезов, по их морфологии общих методах исследования невозможно и принадлежность сосудов к закладкам вен и артерий выясняется путем отслеживания в сериях препаратов по достижению сосудами магистральных закладок. От некоторых из внеорганных сосудов формируются клеточные тужи, не содержащие эритроцитов – вероятные области капиллярогенеза. Часть микрососудов нервной трубки содержит эритроциты.

Таким образом, достаточно ранний по срокам процесс первичного ангиогенеза нервной трубки совпадает с бурной пролиферацией матричных клеток и началом процессов миграции нейробластов, предшествуя закладке дефинитивных ядерных центров и ведет к формированию в ней системы первичных капиллярных сетей. Возможность активного влияния микрососудов на формирование нервной системы в эмбриогенезе, вероятно, может быть обусловлена несколькими моментами: изменением градиентов поступления питательных веществ (прежде всего глюкозы и аминокислот), различиями в газообмене, контактными и гуморальными взаимодействиями эндотелиоцитов (эндотелиобла-

стов) с дифференцирующимися тканевыми структурами нервной трубки, отсутствием гематоэнцефалического барьера. Отсутствие барьерных свойств сосудистой стенки позволяет диффундировать в мозг большому количеству биологических веществ, содержание которых существенно выше в наиболее васкуляризованных зонах, что может создавать градиент последующего развития нейробластов, что соотносится с мнением других исследователей. Раннее проникновение сосудов в нервную трубку способствует подобным влияниям.

Однако до настоящего времени не ясна динамика процессов газообмена и метаболитных взаимовлияний в нервной трубке. Сложность прямого наблюдения за этими процессами обусловлена значительными техническими сложностями и высокой стоимостью эксперимента по прямому наблюдению подобных явлений. Определенную роль в разрешении подобной проблемы может явиться математическое моделирование этих процессов. Обычно применяемые модели, к сожалению, слишком формализованы и не позволяют описать динамику процесса с учетом очаговых различий, что создает впечатление неприменимости математических методов в описании биологических процессов, однако при учете морфологической структуры, во всяком случае, применительно к диффузионным и простым метаболитным явлениям эти методы весьма эффективны для объяснения многих явлений.

В качестве примера рассмотрим особенности диффузии в объемной реконструкции части нервной трубки. Объемная реконструкция осуществлена на кусочке объемом $6,25 \times 10^6$ мкм³, с размером элементарной ячейки при математических расчетах равной 125 мкм³. Расчеты осуществлялись с учетом разнообразия параметров потребления кислорода, уровня кислорода в приносящих сосудах (от максимально возможного на уровне 62 мм рт. ст., до 40 мм рт. ст.), диффузии кислорода через полость желудочка, различий кривых диссоциации кислорода в зависимости от уровней pH и Pco₂, при различных градиентах давления в микрососудах. Подобные расчеты легко осуществимы и занимают нескольких часов, но весьма объемны при их интерпретации и изложении. В качестве примера рассмотрим наиболее оптимальный вариант для развития нервной трубки (рис. 66), при условии, что P_{o2} в артериальной крови 62 мм рт. ст., P_{co2} в артериях 46 мм. рт. ст., pH равном 7,4, градиенте давления между закладками артерий и вен (в пределах рассматриваемых границ модели) составляющих 8 мм рт. ст. Скорость кровотока при условии введения рассматриваемого градиента равнялась от 0,2 до 0,5 мм/сек. В

таких условиях при заданных параметрах потребления кислорода в тканях, его содержание в выносящих микрососудах модели опускалось до 7 – 12 мм. рт. ст., дальнейшее же замедление кровотока до величины 0,05 – 0,2 мм/сек сопровождалось практически полным его истощением, что маловероятно в практическом плане и подтверждает предположение об именно более быстром движении крови в микрососудах зародыша. При приведенных выше параметрах модели рассмотрена возможность диффузии кислорода через полость мозгового пузыря. В настоящем случае она дана в пределах 20 мм рт. ст., предполагаемая нами как максимально возможная с учетом данных других исследователей (Б. Фролков, Э. Нил, 1976).

При условии, когда парциальное давление кислорода в артериях равно 62 мм рт. ст., максимально возможное потребление эпендимного и плащевого слоев нервной трубки ограничено 3,4 мл O₂/100 г в 1 мин, при его метаболизме в мезенхиме 0,6 мл O₂/100 г в 1 мин. Подобные порядки потребления примерно соответствуют потреблению зрелого мозга человека в целом, но как минимум вдвое ниже чем потребности его серого вещества в покое. Дальнейшее повышение потребления сопровождается формированием значительных участков нервной трубки, практически полностью лишенных кислорода. Сравнительный анализ распределения кислорода в толще закладки среднего мозгового пузыря указывает на наиболее низкие показатели в глубине его стенок, но концентрация растворенного газа весьма неравномерна. Так наряду с участками с достаточно высоким содержанием кислорода, локализующимися вблизи превазидов, проникающих в нервную закладку, есть зоны, в которых Pco₂ имеется на критическом уровне. Участки с высоким уровнем кислорода в нервной закладке отличаются большей толщиной и высокими показателями митотической активности медуллобластов (отличия между участ-

ками в 1,4 раза). Подобное явление указывает на возможность более высокого метаболизма и скорости развития васкуляризованных зон, а это в свою очередь может быть одним из определяющих факторов гетерохронии в онтогенезе нервной трубки и формирования ее анатомических особенностей. Снижение показателей кислорода в артериальной крови до 45 мм рт. ст., при Pco₂ = 50 мм. рт. ст., сопровождается необходимостью значительного снижения потребления кислорода в эмбриональных тканях эпендимного и плащевого слоев нервной трубки до 1,2 мл O₂/100 г в 1 мин, а в мезенхиме до 0,15 мл O₂/100 г в 1 мин. В такой ситуации весьма значимой становится возможность трансплостной диффузии через мозговые пузыри. Сохраняются весьма значимые различия в трофическом обеспечении различных участков закладки, в целом близкие с рассмотренными ранее, что указывает на устойчивость закономерностей формирования нервной системы, выявляемой, даже с учетом неполных данных о физиологической организации метаболизма и микроциркуляции в раннем онтогенезе млекопитающих. С другой стороны, знание одного из показателей, позволяет аппроксимировать эти данные для расчета и всех других.

Таким образом, принципиальную роль в формировании среднего мозга в раннем онтогенезе играет развитие системы микроциркуляции и пенетрации эндотелиальными каналами закладки нервной системы, что сопровождается корреляцией между развитием структур мозга и их васкуляризацией. Сведения, полученные при морфологическом анализе, дополняются путем математического моделирования, с помощью которого показана неравномерность в трофическом обеспечении закладки мозгового пузыря, что может быть значимым в процессе детерминации и дифференцировки тканевых элементов центральной нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты и данные, взятые из доступной литературы указывают на сложные нейро-трофические взаимодействия в центральной нервной системе. Структура нейро-глио-сосудистых ансамблей различна в разных отделах нервной системы и связана с эволюционными, онтогенетическими, морфологическими и функциональными их особенностями. Существенным представляется не только разнообразие нейронных комплексов, но и глиального окружения, а также алломорфизм сосудистых структур.

Выявлена взаимозависимость степени кровоснабжения тел нейронов и их размеров. Более мелкие нервные клетки обеспечиваются питанием меньшим количеством сосудов, в их абсолютном выражении, вне зависимости от функции ядра и вида исследованного животного. Указанный абсолютный показатель в значительной степени нивелируется увеличением объема перинейронального пространства вокруг нейронов. Взятые без учета размеров нервных клеток абсолютное число капилляров вокруг тела нервной клетки, таким образом, не является корректным. Предложенные нами новые количественные удельные параметры кровоснабжения тел нервных клеток значительно более достоверны. Это положение подкрепляется мнением, что центральная нервная система отличается выраженным разнообразием в микроциркуляции даже соседних участков (П.А. Мотавкин, В.М. Черток, 1980). Различия наблюдаются не только между серым и белым веществом, но и между отдельными структурными элементами серого вещества. Чем интенсивнее обмен в структуре, тем гуще капиллярные сети и меньше размер петель (П.А. Мотавкин, А.В. Ломакин, В.М. Черток, 1983; И.В. Ганнушкина, А.П. Шафранова, Т.Р. Рясина, 1977). Локальные реакции сосудистых элементов носят местный характер и ограничиваются областью отдельных микробассейнов. Независимые изменения кровотока в головном мозге, согласно литературным источникам, идут в объемах равных, $1/10 \text{ мм}^3$ и даже меньше (Г.И. Мchedlishvili, 1986). Полученные нами результаты математического моделирования показывают, что процессы диффузии и уровни концентрации кислорода и глюкозы могут резко различаться друг от друга в еще меньших по объему участках (в пределах микробассейнов, ограниченных соседними капиллярными петлями). Диффузионные процес-

сы для макромолекул при прорыве барьера, проникновение низкомолекулярных трассеров без нарушения ГЭБ, полученные экспериментально, также подтверждают подобные тенденции. Таким образом, можно предполагать, что процессы трофического обеспечения и их регуляции значимо различаются на уровне рассматриваемых в работе нейро-глио-сосудистых комплексов, ограниченных соседними капиллярными петлями и объединенных распределенными между ними отростками нейроглии (прежде всего астроцитов).

Длина сосудов в собственных зонах васкуляризации различна для разных типов нейронов даже в пределах одних морфологических образований (Б.Н. Косовский, Е.Н. Костомарская, Л.М. Бахитова, 1968; Ю.Г. Васильев, 1995). Кровоснабжение нервных клеток отражает степень метаболизма (Ю.И. Жаботинский, 1965). Гетерогенностью сосудистых реакций, возможно, объясняется очаговость повреждений зон мозга при гипоксии (В. Budzynska, A. Zerebska, 1996), а также эволюционно выработанными компенсаторными реакциями, позволяющими регулировать степень кровотока в мозге, в том числе и при патологии. Данные математического анализа подтверждают мнение авторов, однако подобные изменения могут возникать и при гипогликемии.

Общий усредненный показатель васкуляризации ядра лишь приближенно отражает уровень его истинного трофического обеспечения. Наиболее корректным является исследование микроциркуляции не в крупных анатомических образованиях нервной системы (например, в ядрах), а составляющих их морфологических структур. Так, в условиях патологических процессов удобнее рассматривать состояние трофического обеспечения отдельных популяций нервных клеток с различными типами функциональных реакций на то или иное воздействие, что позволяет предложенный в работе метод морфометрического и статистического исследования. Однако, даже в этом случае усредненные показатели не могут полностью отразить реальных пороговых уровней, которые могут вызывать повреждения в отдельных популяциях нейронов, и тогда наиболее достоверны не средние, а крайние показатели.

Динамичный показатель удельной площади, наиболее эффективно обменивающейся по-

верхности капилляра с телом нервной клетки, находится в корреляционной зависимости от размеров нейронов. Можно наблюдать несколько способов решения задачи наиболее эффективного кровоснабжения тел нервных клеток. Это концентрация сосудов вокруг тел нейронов при уменьшении их плотности в области нейропиля, приближенное расположение в непосредственной близости к микрососудам, а также зонам их ветвлений, более густое распределение сосудов у животных с меньшим диаметром капилляров и слабым развитием нейропиля (крыса и кролик). Последнее положение может быть обусловлено межвидовыми различиями в гемодинамике, в тканевом обмене, в цитоархитектонике и миеоархитектонике.

Элементами глиального окружения в сером веществе среднего и заднего мозга являются протоплазматические астроциты, микроглия, в какой-то степени волокнистые астроциты, олигодендроциты, а в части из исследованных ядер (центральное серое вещество среднего мозга и голубоватое место) и отростки эпендимоцитов. При детальном рассмотрении их структуры на примере астроцитов, выявлено, что они являются достаточно разнообразной группой клеток, различающейся по форме ветвлений и длине отростков, расположению по отношению к сосудам системы микроциркуляторного русла, телам и отросткам нервных клеток. Распределение отростков астроцитной глии имеет тенденцию к наиболее эффективному обеспечению транспортных процессов в рассматриваемых комплексах. Результаты математического моделирования указывают на необходимость активного их участия в транспортных процессах (например, глюкозы, особенно в условиях ее дефицита).

В то же время значительные различия в распределении отростков макроглии в ЦНС могут вести к значимым различиям в так называемой объемной передаче сигнала. Так если в крупноклеточных ядрах астроциты и олигодендроциты охватывают тела одной – двух нервных клеток, то и активация данного глиоцита может оказывать модулирующее действие в рассматриваемых пределах, учитывая известное затухание передачи сигнала на расстоянии 50 мкм в нейроглии. В мелкоклеточных ядрах один астроцит имеет отростки в непосредственном окружении сразу нескольких нервных клеток. К тому же они находятся в пределах одного сосудистого микробассейна, а значит и в близких условиях обеспечения. Таким образом, внесинаптические влияния в таких ядрах охватывают не одну, а чаще всего группы клеток. Различия трофического обеспечения, глиального окружения могут вести к особенностям внесинаптических модулирующих

влияний на функцию нейронов в нервных центрах и разному уровню компенсаторных возможностей данных центров.

Оценку степени морфологической зрелости нервной ткани можно осуществлять путем анализа отдельных составляющих его элементов (количественной и качественной характеристике тел нейронов, синаптических контактов, содержанию медиаторов), либо в основу может быть положен метод комплексной оценки, включающий в себя выяснение состояния нейронов, нейроглии, и сосудов. Комплексный метод нам кажется наиболее корректным. Данные наших исследований показывают, что признаки дифференцировки отдельно взятых нейронов не означают созревания нервных центров как целостной структуры. Это особенно важно с учетом расширения данных о роли нейроглии и микрососудов (в частности эндотелия) в функционировании нервной системы. Недостаточная зрелость глиально-сосудистого компонента при высокой степени разнообразия морфо-функциональных особенностей нейронных комплексов могут явиться тем фактором, который обеспечивает цепь так называемых "случайных" внешних влияний, приводящих к индивидуальным особенностям строения ЦНС, характерного для высших млекопитающих.

Полученные результаты могут послужить основой для создания математических моделей для выяснения особенностей трофического обеспечения нервных центров, после выяснения физиологических констант диффузии и метаболизма исследуемого вещества. При этом в раннем онтогенезе (до рождения) наиболее адекватной представляется модификация тканевой модели Крога (A. Krogh, 1936). В постнатальном развитии перспективу имеют модификации модели Ю.Я. Кислякова с соавт. (1988). В последнем случае, приводимая модель по диффузии кислорода требует существенной доработки и является частным вариантом нейротрофических отношений. В подобной модели, как видно из наших исследований, необходимо рассматривать возможности отклонения транспортных потоков от нормали и учитывать различные размеры сосудистых микробассейнов и структуры нейронных ансамблей.

В онтогенетическом развитии наблюдаются несколько стадий формирования нейро-глио-сосудистых ансамблей: вначале относительно изоморфные компартменты, состоящие из скоплений нейробластов и глиобластов, содержат малодифференцированные микрососуды; затем происходит переход к равномерному трофическому обеспечению анатомических структур ядер и ганглиев внутриорганными сосудистыми сплетениями, сформированными сосуда-

ми микроциркуляторного русла; к ювенильному периоду, и более выражены к моменту полового созревания, нейро-глио-сосудистые комплексы приобретают четкую органоспецифичность. Однако уже на ранних сроках развития формирование микроциркуляции приводит к тому, что прилежащие к капиллярам нейробласты имеют качественно иные условия трофического обеспечения и влияния веществ, проникающих из крови. Эти градиенты распределения веществ (и в частности, по кислороду и глюкозе) могут накладывать отпечаток на все последующее развитие нервной системы.

Этапы васкуляризации тел нейронов коррелируют со сроками развития организма и усиление трофического обеспечения нервных цент-

ров происходит как за счет абсолютного увеличения количества сосудов, так и характера их распределения в пределах ядра. Если на ранних сроках онтогенеза усиление показателей микроциркуляции происходит в основном за счет общего увеличения кровеносных сосудов в нервных центрах, то после рождения на первый план выходит высокая концентрация микрососудов вокруг тел нейронов.

Наш принцип подхода количественной оценки кровоснабжения может быть рекомендован при изучении не только нервной системы, но и в других гетероморфных биологических систем с поправками на их структурно-функциональные особенности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакова М.Н., Тарарак Т.Я., Ростовщиков А.С. Роль микроциркуляторного русла в механизмах адаптации к изменению осмотического давления тканевой жидкости/ В сб. Механизмы функционирования висцеральных систем. – С. Петербург, 1999. – 5 с.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Адрианов О.С. Организованный мозг (очерк о принципах конструкции и принципиальной организации мозга). Сообщение 1// Успехи физиологических наук. – 1995. – т. 1, № 28. – С. 25–45.
4. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной// Успехи физиологических наук. – 1996. – т. 271, № 1. – С. 3–19.
5. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: дискуссионные и малоизученные проблемы// Успехи физиологических наук. – 1995. – т. 26, № 1. – С. 3–24.
6. Александрова М.А., Лосева Е.В., Ермакова И.В. Поведение эмбриональных нервных клеток при трансплантации в мозг// Онтогенез. – 1993. – т. 24, № 5. – С. 43–50.
7. Антонова А.М. Структурные основы функциональной организации нейро – глио – сосудистых ансамблей коры большого мозга. – Автореферат дисс. докт. биол. наук. – М., 1985. – 28 с.
8. Арушанян Э.Б. Морфофункциональные особенности черной субстанции и ее роль в патологии головного мозга и действие фармакологических веществ// Успехи физиологических наук. – 1979. – т. 10, № 2. – С. 45–72.
9. Балашова Е.Г. Некоторые данные о соотношении нервных клеток и капилляров в постнатальном периоде развития// Бюлл. exper. биол. и мед. – 1956. – т. 42, № 8. – С. 66–70.
10. Балашова Е.Г. О соотношении нервных клеток и капилляров головного мозга у взрослых животных// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 1956. – т. 42, № 7, С. 71–74.
11. Бабминдра В.П., Брагина Т.А., Ионов И.П., Нуртдинов Н.Р. Структура и модели нейронных комплексов головного мозга. – Л.: Наука, 1988. – 96 с.
12. Банин В.В., Фомина Л.В. Структурные механизмы регуляции ангиогенеза// Российские морфологические ведомости. – 1999. – № 1–2. – С. 32.
13. Батуев А.С., Бабминдра В.П. Модульная организация коры головного мозга// Биофизика. – 1993. – т. 38, № 2. – С. 351–359.
14. Бахитова Л.М. Соотношение нервных клеток и капилляров в ретикулярной формации среднего мозга// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1968. – № 2. – С. 107–109.
15. Белова Т.И., Голубева Е.Л., Судаков Н.В. Гомеостатические функции locus ceruleus (синего пятна). – М.: Наука, 1980. – 117 с.
16. Березовский В.К., Кебало Т.Г., Савоськина Л.А. Внутривольные афферентные связи гипоталамической локомоторной области мозга кошки// Нейрофизиология. – 1984. – т. 16, № 3. – С. 353–362.
17. Блинков С.М., Глезер И.И. Мозг человека в цифрах и таблицах. – Л.: Мед., Ленинградское отделение, 1961. – 477 с.
18. Блинков С.М., Моисеев Т.В. Определение плотности капиллярной сети в органах и тканях человека и животных не зависимо от толщины микротомного среза// Доклады АН СССР. – 1961. – т. 140, № 2. – С. 465–468.
19. Блум Ф., Лейзерсон А., Хофедер Л. Мозг, разум и поведение. – М.: Мир, 1998. – 247 с.
20. Боголепов Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. М., Медицина. – 1979. – 168 с.
21. Боголепов Н.Н., Павловская И.И., Яковлева Н.И. Ультраструктура контактов парных нейронов в постгипоксическом периоде// Архив АГЭ. – 1979. – т. 79, № 9. – С. 15–24.
22. Боголепов Н.Н. Пластичность и стабильность синаптоархитектоники коры большого мозга// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – т. 121, № 3. – С. 321–323.
23. Боголепов Н.Н. Синаптоархитектоника коры большого мозга в эволюционном аспекте// Вестник РАМН. – 1999. – № 6, – С. 38–43.
24. Боголепова И.Н. Нейроглиальные взаимоотношения как один из показателей индивидуальной вариабельности мозга человека// Морфология. – 1993. – т. 105, № 7–8. – С. 21–22.
25. Брагин О.Е., Елисеева З.В., Василенко Г.Ф., Дурмнян Р.А. Особенности нейронной организации периакведуктального серого вещества среднего мозга кошки// Нейрофизиология. – 1984. – т. 16, № 6. – С. 773–776.
26. Бродал А. Ретикулярная формация мозгового ствола. Анатомические и функциональные корреляции. – М.: Медгиз, 1960. – 98 с.
27. Бутинова В.И. Нейро-сосудистые изменения в сенсо-моторной коре при посткапиллярном тиреоидном токсикозе/ В сб. Таламострио-кортикальные взаимоотношения (2). – М.: Инст. Мозга АМН СССР, 1981. – в. 10. – С. 20–23.
28. Васильев Ю.Г. Сосудисто-нервные взаимоотношения в шейном отделе симпатического ствола позвоночных в пренатальном онтогенезе (сравнительно-морфологическое исследование). Автореферат на соиск. Учен. степени канд. мед. наук. 1995. – 18 с.
29. Васильев Ю.Г., Гурина О.Ю., Ворончихин Т.А. Морфология нейро-сосудисто-глиальных комплексов в некоторых ядрах ствола головного мозга крыс// Российские морфологические ведомости. – 1998. – № 1–2. – С. 47–52.
30. Васильев Ю.Г., Гурина О.Ю. Исследование суправитального транспорта веществ и состояния нейро-глиально-сосудистых комплексов в

центральной нервной системе/ В сб. Актуальные вопросы патологической и нормальной морфологии. – Ижевск: Изд. «Экспертиза», 1999. – С. 67–70.

31. Васильев Ю.Г., Гурина О.Ю., Косачева Е.Ю., Шумихин Р.В. Математический анализ эффективности микроциркуляции в отдельных структурах центральной нервной системы// Российские морфологические ведомости. – 2000. – № 1–2. – С. 26–29.

32. Васильев Ю.Г. Морфология нейро-глио-сосудистых отношений млекопитающих (сравнительное и онтогенетическое исследование) Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. 2001. 28 с.

33. Веретенников Н.А., Наумова Д.А.Б Панин В.М., Корочкин Л.И. Биологические аспекты эпилепсии, морфологические и молекулярные исследования аудиогенной эпилепсии// Успехи современной биологии. – 1996. – т. 4, № 4. – С. 407–417.

34. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. структурно-функциональные уровни сосудистой системы и патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии (опыт системного анализа)// Вестник РАМН. – 1999. – № 5. – С.3–9.

35. Вовенко Е.П., Соколова И.Б. Напряжение кислорода в микрососудах коры головного мозга и в окружающих тканях при гипоксической гипоксии/ В сб. Механизмы функционирования висцеральных систем. – С. Петербург, 1999. – 5 с.

36. Вольхов А.А., Шилягина Н.И. Стереотаксический атлас кроликов молодого возраста// Журнал ВНД им. И.П. Павлова. – 1966. – т.16, № 1. – С. 145–184.

37. Ганнушкина И.В., Шафранова А.П., Рясина Т.Р. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга. – М.: Медицина, 1977. – 308 с.

38. Гансбургский А.Н. Строение артерий и особенности гемодинамики области соустьев отходящих сосудов// Морфология. – 1995. – т. 108, № 1. – С. 82–91.

39. Гармашева Н.Л. Критические периоды развития центральной нервной системы человека в раннем онтогенезе// Архив АГЭ. – 1988. – т. 94, № 6. – С. 9–15.

40. Геращенко С.Б. Нейровасальные отношения в седалищном нерве и его двигательном ядре белой крысы/ Сб. Морфогенез органов и тканей. Труды Крымского мед. института. – Симферополь, 1987. – т. 112. – С. 27–31.

41. Гилерович Е.Г., Федорова Е.А., Отеллин В.А. Трансплантация эмбриональной нервной ткани человека в спинной мозг взрослых крыс// Арх. АГЭ. – 1990. – т. 98, № 5. – С. 22–26.

42. Гилерович Е.Г. Ксенотрансплантация эмбриональных нервных тканей (морфологические и иммунологические аспекты)// Морфология. – 1993. – т. 104, № 3–4. – С. 11–26.

43. Голуб Д.М., Даниленко Р.В., Ковалева Н.М. Ганглиопексия и реиннервация органов. – Минск: Наука и техника, 1986. – 109 с.

44. Гомазаков О.А. Современные тенденции в исследовании биологически активных пептидов// Успехи сов. биологии. – 1996. – т. 116, № 1. – С. 60–68.

45. Гончаренко Л.Е. Развитие чувствительных ядер тройничного нерва человека и их клеточное строение// Архив АГЭ. – 1962. – т. 43, № 8. – С. 29–34.

46. Гончаренко Л.Е. О дифференциации двигательного ядра тройничного нерва// Архив АГЭ. – 1963. – т. 44, № 4, – С. 105–109.

47. Горбачевская А.И. Проекция вентрального поля покрышки образований черного вещества и ядер миндалевидного тела и разные сегменты хвостатого ядра и прилежащее ядро у собаки// Морфология. – 1994. – т. 106, № 4–6. – С. 63.

48. Гура Е.В., Лиманский Ю.П., Пилявский А.И. Синаптические потенциалы мотонейронов жевательной мышцы (m. masseter)//Нейрофизиология – 1969. – т. 1, № 3. – с. 262–268.

49. Гурина О.Ю., Куприянов В.В., Васильев Ю.Г., Башмаков А.А. Морфология сосудистого эндотелия/ В сб. Микроциркуляция. – М.-Ярославль, 1997. – С. 18–23.

50. Гусатинский В.С., Кондратьева Л.А. Об адаптивных перестройках энергетического метаболизма нейроглиальных комплексов в цикле бодрствование-сон. Адаптивные и компенсаторные процессы в головном мозге/ Сборник научных Трудов Института Мозга. – Москва: ВНЦПЗ АМН СССР. – 1986. – в. 15. – С. 134–135.

51. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфология органов и тканей. – Томск: Изд. Томского университета, 1988. – 74 с.

52. Демченко И.Т., Москвин А.Н., Жияев С.Ю., Гуцаева Д.Р. Механизмы вовлечения свободных радикалов O_2 и N_2 в нейротоксическое действие гипероксии/ В сб. Механизмы функционирования висцеральных систем. – С. Петербург, 1999. – 114 с.

53. Доцев Л.Я. Анатомические особенности вен среднего мозга некоторых позвоночных// Архив АГЭ. – 1982. – т. 83, № 7. – С. 24–28.

54. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. – Л.: Медицина, Ленинград. отд., 1965. – 323 с.

55. Жвания М.Г., Костенко Н.А. Структура двигательной коры крысы при гипокинезии// Морфология. – 1995. – т. 108, № 1. – С. 13–16.

56. Жигдало Б.А., Поляков В.А. Системный принцип выделения нейрональных групп как относительно самостоятельных рабочих единиц// Архив АГЭ. – 1983. – т. 85, № 8. – с 5–16.

57. Жукова Г.П. Плотность распределения нервных клеток в чувствительных ядрах тригеминального комплекса кошки// Архив АГЭ. – 1975. – т. 68, № 3. – С.30–37.

58. Жукова Г.П., Брагина Т.А. Морфология центральных образований вегетативной нервной системы/ Кн. Физиология вегетативной нервной системы. – Л.: Медицина, 1981. – С. 66–104.

59. Зайцев Н.Г., Банин В.В. Выбор метода фиксации ткани для количественного флуоресцентнометрического изучения транспорта белка// Архив АГЭ. – 1984. – т.86, № 5. – С. 92–97.

60. Зуфаров Р.А. Гистогенез блоковидного и мезэнцефалического ядер головного мозга у собак// Архив АГЭ. – 1966. – т. 50, № 2. – С. 48–50.

61. Иванов К.П., Калинина М.К. Потребление кислорода и его "критическое" понижение для

коры головного мозга. Физиологический журнал. 1972. – т. 58. № 10, с. 1466–1475.

62. Иванов К.П., Кисляков Ю.Я. Энергетические потребности и кислородное обеспечение головного мозга. Л. Наука. – 1979. – 215 с.

63. Кареев В.Д. К вопросу о микроморфологии нервных элементов тазового сплетения в период эмбриогенеза/ Матер. 29 научной сессии Волгоград. мед. инст. – Волгоград, 1966. – т.20. – С. 104–106.

64. Квитницкий – Рыжов Ю.Н., Матвиенко Р.В. Современные представления о нейроглие головного мозга и ее реакциях на воздействие химических факторов// Невропатология и психиатрия – 1988. – т. 88, № 4. – С. 17–32.

65. Кисляков Ю.Я. Математическое моделирование кровообращения и газообмена в мозгу. – Ленинград: Наука, Ленингр. отделение, 1975. – 131 с.

66. Кисляков Ю.Я., Бреслав И.С. Дыхание, динамика газов и работоспособность при гипербарии. Л. – Наука. – 1988. – 237 с.

67. Кловский Б.Н. Основные данные о развитии мозга ребенка. – М.: Медгиз, 1949. – 61 с.

68. Кловский Б.Н., Костомарская Е.Н. Деятельное и тормозное состояние мозга. – М.: Медгиз, 1961. – 412 с.

69. Клошник Т.П. Система фактора роста нервов в норме и патологии// Вестник РАМН. – 1999. – № 1. – С. 25–28.

70. Кнорре А.Г., Лев Д. Вегетативная нервная система. – Медицина: Ленинградское отделение, 1977. – 120 с.

71. Коган И.И. Венозное русло центральной нервной системы при нарушениях центральной венозной циркуляции// Морфология. – 1995. – т. 108, № 2. – С. 11–15.

72. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.Б., Шутка Б.В. Гистофизиология капилляров. – С. – Петербург: Наука, 1994. – 243 с.

73. Корочкин Л.Н. Генетическая регуляция процессов нейрогенеза// Онтогенез. – 1991. – т. 20, № 6. – С. 593–606.

74. Косицин Н.С. Ультраструктурные основы трофических взаимодействий в центральной нервной системе// Архив АГЭ. – 1978. – т. 74, № 5. – С. 47–53.

75. Косицин Н.С. Цитохимические основы избирательной импрегнации элементов нервной ткани// Российские морфологические ведомости. – 1999. – № 1–2. – С. 84.

76. Куприянов В.В., Миронов В.А., Миронов А.А., Гурина О.Ю. Ангиогенез. Образование, рост и развитие кровеносных сосудов. – М.: НИО "Квартет", 1993. – 170 с.

77. Кушаковская Л.И. Ансамблевая организация и нейроно-капиллярные взаимоотношения в речевой коре полушарий большого мозга человека. Микроциркуляторное русло нервной системы/ Труды Челябинского мед. института. – Челябинск, 1988. – С. 62–66.

78. Лаврентьев Б.И. Некоторые вопросы теории строения нервной ткани// Архив биологических наук. – 1937. – т. 48, № 1–2. – С. 94–210.

79. Лазриев Н.Л. Ультраструктура нейронов и синаптоархитектоника центрального ядра задних бугров четверохолмия головного мозга кошки// Цитология. – 1981. – т. 23, № 7. – С. 767–772.

80. Лиманский Ю.П. Структура и функция системы тройничного нерва. – Киев: Наукова Думка, 1976. – 255 с.

81. Лосева Е.В. Нейротрансплантация фетальных тканей и компенсаторно-восстановительные процессы в ЦНС// Успехи физиологических наук. – 2001. – т. 32, № 1. – с. 19–37.

82. Маркарян Н.В., Меликсетян И.Б. Изменения микроциркуляторного русла головного мозга под влиянием молибдена// Морфология. – 1998. – т. 114, № 6. – С. 38–41.

83. Махинько В.И., Никитин В.Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс/ Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. – Киев: Наукова Думка, 1975. – С. 308–326.

84. Межибровская И.А. Реактивные изменения капилляров сосцевидных тел мозга старых животных// Архив АГЭ. – 1981. – т.80, № 4. – С. 24–31.

85. Межибровская Н.А. Нейрон-глия-сосудистые взаимоотношения в центральной нервной системе при старении/ В сб. Функции нейроглии. – Тбилиси, 1987. – С. 357–362.

86. Микеладзе Н.Л. Структурная организация вегетативных ядер центральной нервной системы. Книга 1 (спинной мозг и ствол мозга)/ Тбилиси: Изд. Мецниерба, 1968. – 235 с.

87. Мотавкин П.А., Черток В.М. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения. – М.: Медгиз, 1980. – 200 с.

88. Мотавкин П.А., Ломакин А.В., Черток В.М. Капилляры головного мозга. – Владивосток, 1983. – 205 с.

89. Мотавкин П.А., Охотин В.Е. Холинергические нейроны среднего мозга человека// Архив АГЭ. – 1984. – т. 80, № 4. – С. 5–11.

90. Мchedlishvili Г.И. Физиологические механизмы регулирования макро- и микроциркуляции в головном мозгу// Физиологический журнал. – 1986. – т. 79, № 9. – С. 1170–1179.

91. Новиков И.И. Сердце и сосуды: онтогенез и восстановление нейрорегуляторной системы. – Минск: Навука і тэхніка, 1990. – 139 с.

92. Новожилова А.П. Пластичность несинаптических контактов в ЦНС// Морфология. – 1993. – т. 105, № 7–8. – С. 42.

93. Новомирская Н.В. Участие кровеносного и глиального источников питания в формировании морфофункциональных единиц спинного мозга собаки/ В сб. Функционально-структурные основы системной деятельности и механизмы пластичности мозга. – М.: Медицина, 1976. – в. 5. – С. 56 – 60.

94. Огнева С.М. Кровеносные сосуды продолговатого мозга и варолиева моста человека/ Сб. Кровоснабжение центральной и периферической нервной системы. – Москва, Изв. АМН СССР, 1950. – С. 143–193.

95. Оленев С.Н. Конструкция мозга. – Л.: Медицина, Ленинградское отделен., 1987. – 206 с.

96. Омельченко Н.В., Смирнов Е.Б. Ядрышко-вый аппарат нейроэпителиальных клеток и организация вентрикулярной зоны в неокортикальной закладке человека// Морфология. – 1999. – т. 116, № 4. – С. 12–14.

97. Онуфриев М.В., Степаничев М.Ю., Митрохина О.С., Моисеева Ю.В., Лазарева Н.А., Гуляева Н.В. Влияние окислительного стресса на активность синтазы оксида азота мозга *in vitro* и *in vivo*// Российский Физиологический Журн. – 1999. – т. 85, № 4. – С. 531–538.
98. Основы физиологии человека. Руководство. Т. 2. / Под общей редакцией Ткаченко Б.И. – С.-Петербург: Международный фонд науки, 1994. – 413 с.
99. Отеллин В.А., Гилерович Е.Г., Михайлова Н.Б. Клетки мишени серотонинергической иннервации в голубоватом месте// Морфология. – 1993. – т. 106, № 7–8. – С. 63–72.
100. Отеллин В.А. Морфологические основы клинической нейротрансплантологии// Морфология. – 1999. – т. 115, № 3. – С. 7–15.
101. Отеллин В.А. Нейробиологические проблемы структурно-медиаторной организации центральной нервной системы и нейротрансплантологии. – С.-Пб.: Изд. РАМН., 1992. – 147 с.
102. Пастухов В.А. Взаимоотношения капилляров и нейронов в различных образованиях головного мозга и мозжечка// Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1974. – т. 60, № 9. – С. 1423 – 1427.
103. Пастухов В.А. Динамика нейрон-капиллярных взаимоотношений// Морфология. – 1993. – т. 105, № 7–8. – С. 44.
104. Перевозчикова Е.Э., Трифонов С.Ю., Кириянов Н.А., Мокрушин С.Э. Патоморфология центральной нервной системы при клещевом энцефалите// Актуальные вопросы патологической и нормальной морфологии. – Ижевск: Экспертиза, 1999. – С. 177–179.
105. Попова Э.Н., Загребина О.В. Ультроструктура гематоэнцефалического барьера в коре большого мозга при атеросклеротической деменции// Морфология. – 1998. – т. 114, № 5. – С. 25–30.
106. Потанин М.Б., Писаркев В.Б. Исследование коры головного мозга при хроническом стрессе/ Актуальные вопросы патологической и нормальной морфологии. – Ижевск: Изд. Экспертиза, 1999. – С. 189–192.
107. Радаев А.М., Гретен А.Г. Своеобразие формирования межнейронных связей – главный результат легкой перинатальной патологии// Российские морфологические ведомости. – 1999. – № 1–2. – С. 132.
108. Раевский К.С. Фармакология нейролептиков. – Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1988. – 272 с.
109. В.В. Раевский. Онтогенез медиаторных систем мозга. – М.: Наука, 1991. – 144 с.
110. Ромоданов А.П., Разумовская-Моукало Л.П. Сосудистый компонент психических нарушений у больных с органическими поражениями головного мозга// Журнал невропатологии и психиатрии. – 1992. – т. 92, № 1, с. 41–46.
111. Ройтбак А.И. Глия и ее роль в нервной деятельности. – С.-Петербург: Наука, 1993. – 352 с.
112. Руководство по патологической физиологии. Под ред А.А. Богомольца. Том II. Часть I. – Киев: Изд. Академии наук УССР, 1941. – 626 с.
113. Рыжевский Б.Я., Рудман Ю.Ю. Корреляционный и кластерный анализ гистофизиологии надпочечников и яичников крыс и развития головного мозга их потомства// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 1999. – т. 127, № 3. – С. 336–339.
114. Рябов С.И. Межклеточные пространства в коре большого мозга как показатель функционального состояния// Морфология. – 1993. – т. 105, № 7–8. – С. 50 – 52.
115. Сабурова И.Н. Изменение гемато-энцефалического барьера при трансплантации нервной ткани/ В сб. Трансплантация тканей мозга в биологии и медицине. – М.: Наука, 1993. – с. 62–63.
116. Савельев С.В., Корочкин Л.А. и др./Saveliev S.V., Korochkin L.A., Evgeniev M.V., Lebedev V.V./ Chimeric brain: theoretical and clinical aspects// Int. J. Dev. Biol. – 1997. – v. 41, N 6. – P. 801–808.
117. Самойлов М.О., Мокрушин А.А. Роль объемной передачи адаптивных сигналов в формировании приспособительных реакций мозга// Российск. физиол. журн. – 1999. – т. 85, № 1. – С. 4–20.
118. Саульская Н.В. Объемная передача как способ межнейронного взаимодействия в стриатуме// Журн. высшей нервной деятельности. – 1997. – т. 47, № 2. – С. 362–273.
119. Свинов М.М., Косицин Н.С. Особенности дендроглиальных взаимодействий в 1 слое коры больших полушарий в постишемический период// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 1999. – т. 127, № 6. – С. 612–615.
120. Семенова Л.К., Шумейко Н.С. Ансамблевая организация сенсомоторной коры в онтогенезе// Морфология – 1994. – т. 107, № 7–12. – С. 38–42.
121. Семенютин В.Б., Михель И., Еремеев В.С., Говоров Б.б. Вклад внутримозговой холинергической системы в регуляцию тонуса мозговых сосудов/ В сб. Механизмы функционирования висцеральных систем. – С. Петербург, 1999. – 5 с.
122. Семченко В.В., Степанов С.С. Структурная организация синапсов как детерминирующий фактор избирательной чувствительности и пластичности мозга в postanоксическом периоде//Вестник РАМН. – 1999. – № 7. – с 36–40.
123. Сентаготай Я., Арбаб М. Концептуальные модели нервной системы. – М.: Мир, 1976. – 198 с.
124. Серденко М.М. Некоторые итоги изучения проблем гипоксии// Физиологический журнал. – 1984. – т. 30, № 3. – С. 355–362.
125. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1989. – 304 с.
126. Смирнов Е.Б., Быстров И.П., Пучков В.Ф., Отеллин В.А. Митотическая активность и образование розеток в нейроэпителии эмбрионального неокортекса человека *in vitro*// Морфология. – 1997. – т. 111, № 4. – С. 29–32.
127. Снайдер С.Х., Бредт Д.С. Биологическая роль окиси азота// В мире науки. – 1992. – №7. – С. 6–25.
128. Сосунов А.А. Нервный аппарат сердца млекопитающих животных и человека в индивидуальном развитии/ Автореф. диссерт. докт. мед. наук. – М., 1988. – 29с.

129. Сосудистый эндотелий/ Общая редакция В.В. Куприянов, И.И. Бобрик, Я.Л. Караганов. – Киев: Изд. "Здоров'я", 1986. – 249 с.
130. Сотников О.С., Богута Н.К., Голубев А.И., Миничев Ю.С. Механизм структурной пластичности нейронов и филогенез нервной системы. – С.-Петербург: Наука, 1994. – 240 с.
131. Сотников О.С. Морфогенез систем нейронов в культуре ткани повторяет эволюцию простых нейронных систем// Морфология. – 1999. – т. 115, № 2. – С. 7–23.
132. Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психо-фармакологической терапии. – Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1988. – 168 с.
133. Сторожук В.М., Иванова С.Ф., Тальков А.Н. Роль центрального серого вещества среднего мозга в осуществлении условного рефлекса// Нейрофизиология. – 1984. – т. 16, № 3. – С. 430–419.
134. Ступина А.С., Межибровская Н.А., Квитницкая-Рыжова Т.Ю. Ультраструктура нейрона в позднем онтогенезе// Вестник АН СССР. – 1986. – № 1. – С. 58–76.
135. Судаков К.И. Пластичность системных механизмов мозга// Успехи физиологических наук. – 1996. – т. 27, № 3. – С. 3–27.
136. Ташкэ К. /Tasca С./ Введение в количественную цито-гистологическую морфологию. – Бухарест: Изд. Акад. соц. республ. Румынии, 1980. – 191 с.
137. Тиганов А.С. Современное состояние учения о шизофрении// Вестник РАМН. – 1999. – № 1. – С. 7–11.
138. Тэн А.М., Белова Т.И., Королев В.В. Ультраструктура синего пятна мозга крыс в раннем онтогенезе. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 1980. – т. 16, № 4. – С. 386–391.
139. Туригин В.В. Некоторые закономерности ангиоархитектоники коры прецентральной и постцентральной извилины полушарий большого мозга// Сб. Микроциркуляторное кровеносное русло нервной системы. Труды Челябинского мед. инст. – Челябинск, 1988. – С. 4 – 16.
140. Туркевич Н.Г. Реконструкция микроскопических объектов по гистологическим срезам. – М., Медицина, 1967. – 174 с.
141. Тятенкова Н.Н. Периодизация пренатального онтогенеза млекопитающих// Российские морфологические ведомости. – 2000. – № 1–2. – С. 137–141.
142. Угрюмов М.В. /Ugrumov M.V./ Hypothalamic monoaminergic system in ontogenesis: development and functional significance// Int. J. Dev. Biol. – 1997. – v. 41, N 6. – P. 809–816.
143. Угрюмов М.В. Дифференцировка дофаминергических нейронов in situ, in vitro и в трансплантате// Российский физиологический журнал. – 1998. – т. 84, № 10. – С. 1019–1027.
144. Фалин Л.И. Эмбриология человека. Атлас. – М.: Медицина, 1976. – 543 с.
145. Фесенко И.В. Роль механических натяжений в образовании и ориентации сосудодобных структур в эксплантатах эмбрионов шпорцевой лягушки// Онтогенез. – 1995. – т. 24, № 4. – С. 19–28.
146. Физиология. Основы и функциональные системы: Курс лекций. Под редакц. К.В. Судакова. – М. Медицина. 2000. – 784 с.
147. Христолюбова Н.А. Влияние диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК) на содержание моноаминов в некоторых ядрах среднего мозга и гипоталамуса// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1970. – т. 70, № 70. – С. 48–51.
148. Фролков Б., Нил Э. Кровообращение. М. Медицина, 1976. – 463 с.
149. Челышев Ю.А. Молекулярные и клеточные аспекты регенерации периферического нерва// Российские морфологические ведомости. – 1999. – № 1–2. – С. 158.
150. Чемезов С.В. Изменения капиллярного русла головного мозга при экспериментальном венозном застое (количественный анализ)// Морфология. – 1999. – т. 116, № 5. – С. 12–14.
151. Чепур Е.А. Миграция нейробластов неокортекса у плодов крыс при воздействии многократного рентгеновского облучения// Морфология. – 2001. – т. 119, № 3. – с 59 – 63.
152. Чернышева М.П. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию. – С.-Петербург: Глаголь, 1995. – 296 с.
153. Чучков В.М. Морфология проводникового аппарата мышечных нервов. Автореферат диссертации докт. мед. наук. – М., 1991 г. – 38 с.
154. Чучков В.М., Шорохова Т.Г., Васильев Ю.Г. Структурная организация астроцитов в среднем и заднем мозге // Морфологические ведомости. – 2004. – № 1–2. – С. 27–32.
155. Шворин И.И. Некоторые особенности строения внутриорганного сосудистого русла среднего мозга/ Сб. Микроциркуляторное кровеносное русло нервной системы. Труды Челябинского мед. инст. – Челябинск. – 1988. – С. 32–39.
156. Шмидт Г.А. Периодизация эмбриогенеза и послезародышевого онтогенеза у человека и животных// Архив АГЭ. – 1972. – т. 73, № 8. – С. 17–28.
157. Шустова Т.И., Таюшев К.Г. Морфологические проявления отека головного мозга при воздействии на гипоталамус в эксперименте// Морфология. – 1998. – т. 113, № 1. – С. 61–68.
158. Яльцев А.В., Шорманов С.В. Адаптационные изменения артерий головного мозга при экспериментальной коарктации аорты// Российские морфологические ведомости. – 1997. – № 2–3. – С. 79–82.
159. Abercrombie A., 1946 (Приводится по Г.Г.Авандилову, 1990).
160. Akli S., Caillaud C., Vigne E., Stratford-Perricaudet L.D., Poenaru L., Perricaudet M., Kah A., Peschanski M.R. Transfer of a foreign gene into the brain using adenovirus vectors// Nature Genetics. – 1993. – v. 3. – P. 224–228.
161. Albers R.W. Biochemical aspects of active transport// Annual. Rev. Biochem. 1967. – v.36. – P. 727–756.
162. Anderson B.G., Anderson W.D. Scanning electron microscopy of microcorrosion casts; intracranial and abdominal microvasculature in domestic animals// Amer. J. Anat. – 1978. – v. 153, N 4. – P. 523–536. Anico-Martel D' A. Temporal patterns of neurogenesis in avian cranial sensory and autonomic ganglia// Amer. J. Anat. – 1982. – V. 163, N. 4. – P. 351–372.
163. Agarwala S., Kalil R.E. Long-term protection of axotomized neurons in the dorsal lateral

- geniculate nucleus in the rat following a single administration of basic fibroblast growth factor on ciliary neurotrophic factor// *J. Comp. Neurol.* – 1998. – v. 392, N 2. – P. 264–272.
164. Agarwala S., Kalil R.E. Axotomy-induced neuronal death and reactive astrogliosis in the lateral geniculate nucleus following a lesion of visual cortex in the rat // *J. Comp. Neurol.* – 1998. – v. 392, N 2. – P. 252–263.
165. Arender A., de 'Pellis J. Early response gene induction in astrocytes as a mechanism for encoding and integrating neuronal signals. // In: *Neural-Astrocytic Interactions*. Elsevier Science Publishers. – BV. Amsterdam. – 1992. – P. 177–188.
166. Ascanio'D P., Pompeiano O., Arrighi P. Fos-protein expression in noradrenergic locus coeruleus neurons// *Arch. Ital. Biol.* – 1998. – v. 138, N 2. – P. 83–102.
167. Assimakopoulou M., Varakis I., Papadakis N., Sotiropoulou-Bonlkou G. Microvesel density in the brain tumors// *Anticancer Res.* – 1997. – v. 17, N 6. – 4747–4753.
168. Ata A.K., Olsson Y., Funa K. Expression of various TGF-beta isoforms and type I receptor in necrotizing human brain lesions// *Acta Neuropathol. (Berl.)*. – 1997. – v. 93, N 4. – P. 326–333.
169. Avola R., Reale S., Costa A., Insirello L., Spina Purrelo V., Giffuda-Stella A.M. Effects of bFGF and IGF-1 on polyadenylated RNA and non-histone chromosomal protein labelling in cultured astrocytes// *J. Neurochem.* – 1993. – v. 61. – P. 200–210.
170. Bach-y-Rita P. The brain beyond the synapse: a review// *Neuroreport*. – 1994. – v.5. – P. 1553 – 1557.
171. Baird A., Bohlen P. Fibroblast growth factors// In: *Handbook of Experimental Pharmacology, Peptide Growth Factors and their Receptors*1. – 1990. – v. 95. – P. 369–418.
172. Bennett H., Luft J., Hampton J. Morphological classification of vertebrate blood capillaries// *Amer. J. Physiol.* – 1959. – v. 196, N 2. – P. 381–390.
173. Benveniste E.N. Cytokine production. *Neuroglia*// New York, Oxford: Oxford University Press, 1995. – P. 700–716.
174. Betz-Corradin S., Denis-Donini S., Quattrocchi E. and Ricciardi-Castagnoli P. Inducible nitric oxide synthase activity of cloned murine microglial cells// *Glia*. – 1993. – N 7. – P. 255–262.
175. Bondy C.A. Transien IGF 1 gene expression during the maturation of functionally related central projection neurons// *J. Neurosci.* – 1991. – v. 11. – P. 3442 – 3455.
176. Boven Kamp K.E., Lapehak P.A., Hoffer B.E., Miller P.J., Bickford P.C. Intacerebroventricular glial cell line-derived – neurotrophic factor function and supports nigrostriatal dopamine neurons in bilaterally 6-hydroxydopamine lesioned rat// *Exp. Neurol.* – 1997. – v. 45, N 1. – P. 104–117.
177. Beitz JG, Kim IS, Calabresi P, Frackelton AR. Jr. Human microvascular endothelial cells express receptors for platelet-derived growth factor// *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*. – 1991. – v. 88. – P. 2021–2025.
178. Bochner B.S., Klunk D.A., Sterbinsky S.A., Coffman R.L., Schleimer R.P. IL – 13 selectively induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells// *J. Immunol.* – 1995. – v. 154, N 2. – P. 799–803.
179. Breier G., Delana E., Risau W., Vestweber D., Gotsch U. Molecular cloning and expression of murine vascular endothelial-cadherin in early stage development of cardiovascular system// *Blood*. – 1996. – v. 87, N 2. – P. 630–642.
180. Brodal A. *Neurological anatomy*. New York: Oxford Univ. Press, 1966. – 807 p.
181. Bsoumliqier O., Huang H.J.S., Cavenee W.K. Loss of wild type p 53 bestows a growth advantage on primary cortical astrocytes and facilitates their in vitro transformation// *Cancer Res.* – 1995. – v. 55. – P. 2746–2751.
182. Budzinska B., Zerebska A. Morphometrical and histological alterations in the hippocampus cells affected by anoxia// *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska [Med]*. – 1996. – v. 51. – P. 139–145.
183. Burette A; Romand R; Jalenques I. Neurotrophin receptor immunostaining in the rat ventral cochlear nucleus// *Brain Res.* – 1997. – v. 776, N 1–2. – P. – 10–23.
184. Bussolino F, Soldi R., Arese M., Gremo F. Multiple roles of platelet activating factor in central nervous system// *Neurochem. Int.* – 1995. – v. 26. – P. 425–433.
185. Bussolino F, Camussi G. Platelet-activating factor produced by endothelial cells. A molecule with autocrine and paracrine properties// *Euro. J. Biochem.* – 1995. – v. 229. – P. 327–337.
186. Camussi G, Montrucchio G., Lupia L., DeMartino A., Vercellone A., Toniolo A., Bussolino F. Platelet-activating factor directly stimulates in vitro migration of endothelial cells and promotes in vivo angiogenesis by a heparin-dependent mechanism// *Journal of Immunology*. – 1995. – v. 154, N 12. – P. 6492–6501.
187. Casper D., Mytilneou C., Blum M. EGF enhanced the survival of dopamine neurons in the rat embryonic mesencephalon primary cell culture// *J. Neurosci. Res.* – 1991. – v. 30. – P. 372–381.
188. Caviness Yerne S., Nission Jena-Paul, Takahashi Takao, Gadisseux Jean-Francois. Ontogeny and structure of the radial glial fiber system of the developing murine cerebrum// *Neocortex. Ontogeny and Phylogeny*. – New York, London. – 1991. – P. 175 – 183.
189. Cechetto D.F., Hachinski V. Cardiovascular consequence of experimental stroke// *Baillieres Clin. Neurol.* – 1997. – v.6, N2. – P. 297–308.
190. Cheek D.B. *Fetal and postnatal cellular growth*. – New York: John Wiley a Sons. – 1975. – 134 p.
191. Chen HH; Chien CH; Liu HM. Correlation between angiogenesis and basic fibroblast growth factor expression in experimental brain infarct// *Stroke*. – 1994. – v.25, N 8. – P. 1651–1657.
192. Cheng S.Y., Cavenee W.K., Huang H.S. Intracerebral tumor-associated hemorrhage caused by overexpression of the vascular endothelial growth factor isoforms// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – v. 94, N 22. – P. 12081.
193. Chen Y., Herrera-Martshitz M., Anderson K., Lubec G., Gojny N., Dell' Anna E., Loidl F., Engidawork E. Short – and long-term of prenatal asphyxia on monoamine, amino acid and glycolysis product levels measured in the basal ganglia of the

- rat// Dev. Brain Res. – 1997. – v. 104, N 1–2. – P. 19–31.
194. Clayton JS; Beattie DT; Gaskin PJ. Attenuation of Fos-like immunoreactivity in the trigeminal nucleus caudalis following trigeminovascular activation in the anaesthetised guinea-pig// Brain Res. – 1997. – v. 775, N 1–2. – P. 74–80.
195. Cleichmann U., Ingvar D.H. Lubbers D.W., Siesjo B.K., Tissue pO₂ of the cerebral cortex related to blood gas tension. Acta Physiol. Scand. – 1962. – v. 55. – p. 127–138.
196. Clemens S.C., Klans U. GDNF in expressed in vivo forms many tissues outside the CNS// Neuro Report. – 1994. – v. 5, N 18. – P. 2486–2488.
197. Coltrini D., Gualandris A., Nelli E.E., Parolini S., Molinari-Tosatti M.P., Quarto N., Ziche Giavazzi R., Presta M. Growth advantage and vascularization induced by basic fibroblast growth factor overexpression in endometrial HEC-1-B cells: and export-dependent mechanism of action// Cancer Res. – 1995. – v. 55. – P. 4729–4738.
198. Condorelli D.F., Ingrao F., Magrigave G., Brino V., Nicoletti F., Avola R. Activation of excitatory aminoacid receptors reduced thymidine incorporation and cell proliferation rate in primary cultures of astrocytes// Glia. – 1989. – v. 6, N 2. – P. 267–269.
199. Conner J. M., Varon S., Hoener M.C. Partial control devascularization results in elevation of cortical nerve growth factor and increases nerve growth factor protein with basal forebrain cholinergic neurons// Neuroscience. – 1996. – v.83, N4. – P. 1003–1011.
200. Connolly D.T. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis// Journal of Clinical Investigation. – 1989. – v. 84. – P. 1470–1478.
201. Cough R.W., Mishra P.K., Brewing R.A., Cells J.B., Jobe P.C., Steenbergen J.L., Peterson B.R. Neuritis extension of developing noradrenergic neurons is impaired in genetically epilepsy-prone rats (GEPR-3s); an in vitro study on the locus coeruleus// Epilepsy Res. – 1998. – v.29, N 2. – P. 135–146.
202. Criscuolo G.R., Balledux J.P. Clinical neuroscience's in the decade of the brain hypotheses in neuro-oncology// Yale J. Biol. Med. – 1996. – v. 69, N 4. – P. 5337–5529.
203. Cross A.H., Canella B., Brosnam C.F., Raine C.S. Hypothesis: Antigen-specific T-Cells prime central nervous system endothelium for recruitment of non specific inflammatory cells to affect autoimmune demyelination// J Neuroimmunol. – 1991. – v. 33. – P. 237–244.
204. Crum R, Szabo S, Folkman J. A new class of steroids inhibits angiogenesis in the presence of heparin or a heparin fragment// Science. – 1985. – v. 230. – P. 1375.
205. Crum R, Folkman J. Anti-angiogenesis by steroids without glucocorticoid or mineralocorticoid activity in the presence of heparin// Journal of Cell Biology. – 1984. – v. 99. – P. 158a.
206. Dalmau I; Castellano B; Gonzalez B; Vela JM Expression of LFA-1alpha and ICAM-1 in the developing rat brain: a potential mechanism for the recruitment of microglial cell precursors// Brain Res. Dev. – 1997. – v. 103, N 2. – P. 163–170.
207. Dambaska M. The vascularization of the developing human brain// Folia Neuropatol. – 1995. – v. 33, N 4. – P. 189–193.
208. Dasse D; Resibois A; Cuvelier L; Hemmens B GTP-cyclohydrolase-I like immunoreactivity in rat brain// Brain Res. – 1997. – v. 777, N 1–2. – P. 187–201.
209. Davis J.O. The histology of congestive heart failure/ Handbook of physiology,2. Circulation, III, 1965. P 20071–2122.
210. Dobbing J., Sands J. Quantitative growth and development of human brain// Arch. Dis. Child. – 1975. – v. 48, N 10. – P. 757–767.
211. Dobbing J. Vulnerable period in brain growth and somatic growth// The biology of human fetal growth. London: Teylor a Frances. LTD, 1976. – v.15. – P. 134–146.
212. Ebendal T., Soderstrom S., Bengtsson H. Bone morphogenetic proteins and their receptors: potential function in the brain// J. Neurosci. Res. – 1998. – v. 51, N 2. – P. 139–146.
213. Fahn S., Cote L.R. Regional distribution of gamma-aminobutyric acid (GABA) in brain of the rhesus monkey// J. Neurochem. – 1968. – v. 15. – P. 209–213.
214. Faissner A., Schacher M. Tenascin and Insulin-glial recognition molecules involved in neural development and regeneration// Neuroglia. – New York, Oxford: Oxford University Press, 1995. – v.6, N 2. – P. 267–269.
215. Favard C, et al. Purification and biological properties of vasculotropin, a new angiogenic cytokine// Biology of the Cell. – 1991. – v. 73, N 1. – P. 1–6.
216. Ferrary G., Minozzi M.C., Toffano G., Leon A., Skaper S.D. Basic fibroblast growth factor promotes the survival neurons in culture// Develop. Biol. – 1989. – v. 133. – P. 140–147.
217. Fetter R.D., Broadie K. and Goodman C.S. Gliotactin, a novel transmembrane protein on peripheral glia, is required to form the blood-nerve barrier in Drosophila// Cell. – 1995. – v. 81. – P. 757–767.
218. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent// Journal of the National Cancer Institute. – 1990. – v. 82. – P. 4–6.
219. Folkman J. Toward an understanding of angiogenesis: search and discovery// Perspectives in Biology and Medicine. – 1985. – v. 29, N 1. – P. 10–36.
220. Franklin James L., Johnson Eugene M. Block of neuronal papooses by a subtend increase of steady – state free Ca²⁺ concentration// Phil. Roy. Soc., London. – 1994. – v. 345, N 1321. – P. 251–256.
221. Franzen R., Martin D., Moonen G., Joosten E., Leprince P., Schoenen J. Effects of macrophage transplantation in the injured adult rat spinal cord: a combined immunocytochemical and biochemical study// J. Neurosci. Res. – 1998. – v.51, N 3. – P. 316–327.
222. Friedmann T. Progress to word human gene therapy. Science// 1989. – v. 224. – P. 1275–1281.
223. Fuentes E., Nadal A., Jacob R., Mc' Naughton P. Actions of serum and plasma albumin on intracellular Ca²⁺ in human endothelial cells// J. Physiology. – 1997. – v. 504, N 2. – p. 315–326.
224. Fung Simon J., Reddy Verkat K., Zhug Huang, Lin Rony-Huak, Wang Zheng, Barnes Charles D. Anatomical evidence for the presence of

- glutamate or enkephalin in noradrenergic projection neurons of the locus coeruleus// *Microsc. Res. and Techn.* – 1994. – v. 29, N.3. – P. 219–225.
225. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine// *Nature*. – 1980. – v. 288. – P. 373–376.
226. Galambos R. A glial-neural theory of brain function// *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1961. – v. 47. – P. 129 – 136.
227. Gehrmann J., Yao D.L., Bondy C., Brennen M., Kreutzberg G.W., Webster H.D.F. The astrocytic response during motoneuron regeneration: Reactive astrocytes produce insulin-like growth factor 1 and related peptides after fascial nerve axotomy// *Clin. Neuropathol.* – 1994. – v. 13, N15. – c. 247.
228. Glassmeier G., Ileserich G., Kruppel T. Voltage – dependent sodium and potassium current in cultured from astrocytes// *Glia*. – 1994. – v. 11, N 3. – c. 245 – 254.
229. Goldenberg W.J., Bernstein J.J. Fetal cortical astrocytes migrate from cortical homographs throughout the host brain and over the glia limitans// *J. Neuroscience Res.* – 1988. – v. 20, N 1, P. 38 – 45.
230. Gonzalez A.M., Logan A., Ying W., Lappi A., Berry M., Baird A. Fibroblast growth factor in the hypothalamic-pituitary axis differential expression of fibroblast growth factor-2 and a hinge affinity receptor// *Endocrinology*. – 1994. – v. 137. – P. 2289–2297.
231. Grinspan JB; Stern J; Franceschini B; Yasuda T; Pleasure D. Protein growth factors as potential therapies for central nervous system demyelinating disorders// *Ann. Neurol.* – 1994. – Suppl. 36. – P. 140–142.
232. K.Groebe. Glucose Diffusion Coefficient Determining from Concentration Glucose// *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 1986. – v.361. – P. 619–625.
233. Gualandris A., Presta. Transcriptional and post-transcriptional regulation of urokinase-type plasminogen activator expression in endothelial cells by basic fibroblast growth factor// *J. Cell. Physiol.* – 1995. – v. 162. – P. 400–409.
234. Gugten J. Vasopresin and noradrenergic coexistence in the rat locus coeruleus// *Brain Res.* – 1988. – v.459, N 2. – P. 386–390.
235. Guilian D. Microglia, cytokines and cytotoxins: modulators of cellular responses after injury to the central nervous system// *J. Immunol., Immunopathol.* – 1990. – N 10. – P. 15–21.
236. Gury F.E. Modulation of venular microvessel permeability by calcium influx into endothelial cells// *FASEB Journal*. – 1992. – v.53, N 3. – P. 2456–2466.
237. Hallonet M. E. R., Le' Douarin N. Tracing neuroepithelial cells of the mesencephalic and metencephalic alar plates during cerebellar ontogeny in quail-chick chimeras// *Eur. J. Neurosci.* – 1993. – N 5. – P. 1145 – 1155.
238. Hama T., Kushima Y., Myamoto M. Interleukin 6 improves the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two week-old rats in cultures// *Neuroscience*. – 1991. – v. 11, N 2. – P. 445–452.
239. Hamburger V. S. Ramon Y Cajal, R. Harrison and the beginnings of neuroembryology// *Perspectives in Biology and Medicine*. – 1980. – v. 23, – P. 600–616.
240. Hanisch U.K., Quirion R., Kettenmann H., Moller T., Van Rossum D., Rowe W., Neuhaus J. Neurotoxic consequences of central long-term administration of interleukin-2 in rats// *Neuroscience*. – 1997. – v. 79, N 3. – P. 799–818.
241. Hanisch U.K., Kattenmann H., Quirion R., Neuhaus J. Neurotoxicity induced by interleukin-2: involvement of infiltrating immune cells// *Synapse*. – 1996. – v. 24, N 2. – P. 104–114.
242. Hansson S.R., Hoffman B.J., Mezey E. Serotonin transporter messenger RNA in the developing rat brain: early expression in serotonergic neuron and transient expression in non-serotonergic neurons// *Neuroscience*. – 1998. – v. 83, N 4. – P. 1185–1201.
243. Hardy R., Reynolds R. Neuron-oligodendroglial interaction during central nervous system development// *J. Neurosci. Res.* – 1993. – v. 36, N 26. – P. 121 – 126.
244. Hashimoto Yoshide, Furucava Shoci, Omae Fumio, Miama Yukio, Hayashi Kyojo. Correlative regulation of nerve growth factor level and choline acetyltransferase activity by thyroxine in particular region in infant rat brain// *J. Neurochem.* – 1994. – v. 63, N 1. – P. 326–332.
245. Hassanali J. Quantitative and somatotopic mapping of neurones in the trigeminal mesencephalic nucleus and ganglion innervating teeth in monkey and baboon// *Arch. Oral. Biol.* – 1997. – v. 42, N 10–11. – P. 673–682.
246. Hatten M.E. Riding the glial monorail a common mechanism for glial-guided neural migration in different region of the developing mammal brain// *Trends Neurosci.* – 1990. – v. 13. – P. 179–184.
247. Haugen P.K., Letoumeau P.C. Interleukin 2 enhanced chick and rat sympathetic, but not sensory neurite outgrowth// *J. Neurosci Res.* – 1991. – v. 25. – P. 443–452.
248. Hawrylak N., Salm A.K., Fleming J.C. Dehydration and rehydration selectively and reversibly after glial fibrillary acid protein immunoreactivity in the rat supraoptic nucleus and subjacent glial limitans// *Glia*. – 1998. – v.22, N 3. – P. 260–271.
249. Hayashi M., Edgar D., Thoenen H. The Development of substance P, somatostatin and vasoactive intestinal polypeptide in sympathetic and spinal sensory ganglia of the chick embryo// *Neuroscience*. – 1983. – v.10, N10. – P. 31–39.
250. Haynes William G., Strachan Fiona E., Webb David J. Et8 receptors mediate vasoconstriction in vivo in man// *Hypertension*. – 1994. – v. 24, N 3. – P. 401.
251. Hecht D., Zimmerman N., Bedford M., Avivi A., Yayon A. Identification of Fibroblast Growth Factor 9 (FGF9) as a high affinity, heparin-dependent ligand for FGF receptors 3 and 2 but not for FGF receptors and 4. // *Growth Factors*. – 1995. – N 12. – P. 223–233.
252. Hecker M., Mulsch A., Bessenge E., Forstermann V., Busse E. Subcellular localization and characterization of nitric oxide synthase (s) in endothelial cells. Physiological implications// *Biochemical Journal*. – 1994. – v. 299. – P. 247–252.

253. Hefti F. Growth factor and neuron degeneration// *Neurodegenerative Diseases*. – Philadelphia: WB. Saunder Company, 1994. – P. 177 – 194.
254. Hefti F. Nerve growth factor promotes survival of septal cholinergic neurons after fimbrial transection// *J. Neurosci.* – 1986. – N 11. – P. 2155–2162.
255. Heitz L., Schousboe A. Role of astrocytes in compartmentalization of aminoacid and energy metabolism// In: *Astrocytes. V. 2. Biochemistry, Physiology and Pharmacology of Astrocytes*. – Orlando: Acad. Press., 1986. – P. 179 – 208.
256. Hirsch E., Gulag D., Balzac F., Alterer F., Selling L., Throne G. AV – intern submit is predominantly located in nervous tissue and shelctae muscle during mouse development// *Develop. Dyn.* – 1994. – v. 201, N 2. – c. 108 – 120.
257. His W. Abhandl. Kgl. Sauml. 1886. – N 13. – P. 479. Приводится из Hamburger V.
258. His W. Arch. Anat. Entwicklungsgesch. – 1889. – N 10. – p. 249. Приводится из Hamburger V.
259. Holden J.E., Proudfit H.K. Enkephalin neurons that project to the A7 catecholamine cell group are located in nuclei that modulate nociception// *Neuroscience*. – 1998. – v. 83, N 3. – P. 929–947.
260. Hsu S.C., Douck N.P., Chou P., Rao S., Polverini P.J., Mikkelsen T., Steck P.A., Volpert O.V. Inhibition of angiogenesis in human glioblastomas by chromosome 10 induction of thrombospondin – *Microbiology-Immunology// Cancer Res.* – 1996. – v. 56, N 24. – P. 5684–5691.
261. Huffman R.D., Davis R. Pharmacology of the brachium cojuctivum red nucleus synaptic system in the baboon// *Neurosci. Res.* – 1977. – v. 3, N 3. – P. 175–192.
262. Hyden H., Lange P.W. The steady state and endogenous respiration in neuron and glia. *Acta Phisiol. Scand.* – 1965. V. 64. P. 6–14.
263. Ingber D.E., Madri J.A., Folkman J. Anti-angiogenesis by angiostatic steroids in the presence of heparin: induction of basement membrane dissolution// *Journal of Cell Biology.* – 1985. – v. 101. – P. 105a.
264. Ishikawa T., Shimizu T. Organization of choline acetyltrasferase-containing structures in the cranial nerve motor nuclei and spinal cord of the monkey// *Brain Res.* – 1998. – v. 179, N 1–2. – P. 96–103.
265. Jaranowska A., Bussolino F., Sogos V., Arese M., Lauro G., Gremo F. Platelet-activating factor production by human fetal microglia. Effect of lipopolysaccharides and tumour-necrosis factor-[alpha]// *Moll. Chem. Neuropath.* – 1995. – v. 24. – P. 95–106.
266. Jodo E; Aston-Jones G; Chiang C. Potent excitatory influence of prefrontal cortex activity on noradrenergic locus coeruleus neurons// *Neuroscience*. – 1998. – v. 83, N 1. – P. 63–79.
267. Josek M.C., Griffith W.H. Pharmacological characterization of ionotropic excitatory amino acid receptors in young and aged rat basal fore-brain// *Neuroscience*. – 1998. – v. 82, N 4. – P. 1179–1194.
268. Kalebic T. Basement membrane collagen: degradation by migrating endothelial cells// *Science*. – 1982. – v. 221. – P. 281–283.
269. Kamegai M., Nukima K., Kunishta T. Interleukine 3 as a trophic factor for central cholinergic neurons in vitro and in vivo// *Neuron*. – 1990. – N 2. – P. 429–436.
270. Kavanaugh W.M. Transcriptional regulation of the A and B chain genes of platelet-derived growth factor in microvascular endothelial cells// *Journal of Biological Chemistry*. – 1988. – v. 263. – P. 8470–8472.
271. Kawai Yoshinori, Tamai Yasuhiko,, Senba Emiko. Principal neurons as local circuit neurons in the rat superior cervical ganglion. The synaptology of the neuronal processes availed by intracellular injection of biocetin// *J. Compar. Neurol.* – 1993. – V. 328, N 4. – P. 562–578.
272. Kilpatrick T.J., Bartlett P.F. Cloned multipotential precursors from the mouse cerebrum require FGF-2, whereas glial restricted precursors are stimulated with either FGF-2 or EGF// *J Neurosci.* – 1995. – v. 15, N 5, Pt. 1. – P. 3653–3661.
273. Kim K.J. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo// *Nature*. – 1993. – v. 362. – P. 841–844.
274. Kishimoto H., Shigenaga Y., Selle B.J., Wada T., Nagase Y., Nakagawa S., Takemura M., Moritani M., Yoshida A., Bae Y.C. Central distribution of synaptic contacts of primary and secondary jaw muscle spindle afferents in the trigeminal motor nucleus of the cat// *J. Comp. Neurol.* – 1998. – v. 391, N 1. – P. 50–63.
275. Kleinman H.K. The laminins: a family of basement membrane glycoproteins important in cell differentiation and tumor metastases// *Vitamins and Hormones*. – 1993. – v. 47. – P. 161–184.
276. Koichi I. An immunocytochemical study on the GABA-ergic and serotonergic neurons in the rat locus coeruleus with special reference to possible existence of the masked indoleamine cells// *Neuroscience*. – 1989. – v. 87, N.1 – P. 43–57.
277. Kozicz T., Arimura A., Yanaihara H. Distribution of urocortin-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat// *J. Comp. Neurol.* – 1998. – v. 391, N 1. – P. 1–10.
278. Kraig R.P.D., Cristopher H., Caggiano A. Glial response to brain ischemia. *Neuroglia// New York, Oxford: Oxford University Press*, 1995. – P. 964–976.
279. Keogh A. *Anatomy and physiology of capillaries/ New Haven, 1936 (Приводится по Кислякову Ю.Я. 1975).*
280. Kremer C., Plate K.H., Risau W., Breler G. Up-regulation of fik-1/vascular endothelial growth factor receptor 2 by its ligand in a cerebral slice culture system// *Cancer Res.* – 1997. – v. 57, N 17. – P. 3852–3859.
281. Kuffler S.V., Nichols J.C. The physiology of neuroglial cells// *Ergeb. Physiol.*, – 1966. – v. 57. – P. 1 – 90.
282. Kurokawa K., Ochi J., Yamada H. Topographical distribution of neurons containing endothelin type A receptor in the rat brain// *J. Comp. Neurol.* – 1997. – v.389, N 2. – P. 348–360.
283. Labourdette G., Sensenbrenner M. Growth factor and their receptors in the central nervous system// *Neuroglia*. – New York, Oxford: Oxford Universiti Press. – 1995. – v.6, N 2. – P. 411–459.

284. Laher Ismail, Grmann Peter, Bevan John A. Neurogenically evoked cerebral artery construction is mediated by neuropeptide// *Can. J. Physiol. and Pharmacology*. – 1994. – v. 72, N 9. – P. 1086–1088.
285. Lampugnani M.G., Corada M., Caveda L., Breviario F., Ayalon O., Geiger B., Dejana E. The molecular organization of endothelial cell to cell junctions differential association of plakoglobin, alfa and beta-catenins with vascular endothelial cadherin (VE-cadherin)// *J. Cell. Biol.* – 1995. – v. 129. – P. 203–217.
286. Lanneau C., Faivre-Bauman F., Zhang J., Djordjijevic D., Loudes C., Gardette R., Kordon K., Epelbaum J. Sst1 and sst2 receptors in neuron and glia// *Neurochem.* – 1997. – v. 68, N 6. – P. 2273–2280.
287. Lazarov N., Pilgrim C. Localization of D1 and D2 dopamine receptors in the rat mesencephalic trigeminal nucleus by immunocytochemistry and in situ hybridization// *Neurosci Lett.* – 1997. – v. 236, N 2. – P. 83–86.
288. Lemke R., Schliebs R., Bigl V., Rossner S., Hartig W. Interleukin-6 is not expressed in activated microglia and in reactive astrocytes in response to lesion of rat basal forebrain cholinergic system as demonstrated by combined in situ hybridization and immunocytochemistry// *J. Neurosci. Res.* – 1998. – v. 51., N 2. – P. 139–146.
289. Lepine. Le sucre de sang. – 1921. Приводится по А.А Богомольцу, 1941.
290. Licata F., Santangelo F., Maugeri G., Ciranna L., Li Volsi G. 5 – Hydroxytryptamine modifies neuronal responses to glutamate in the red nucleus of the rat// *Exp. Brain Res.* – 1998. – v. 118, N 1. – P. 61–70.
291. Lu D., Raizada M.K., Yang H. Involvement of p62 nucleoporin in angiotensin II-induced nuclear translocation of STAT3 in brain neurons// *J. Neurosci.* – 1998. – v. 18, N 4. – P. 1329–1336.
292. Lund E.L., Kristiansen P.E., Skovgaard-Poulsen H., Spang-Thomsen. Tumor angiogenesis – a new therapeutic target in gliomas// *Acta Neurol. Scand.* – 1998. – v. 97, N 1. – P. 52–62.
293. Luppi P.H., Aston-Jones G., Akaova H., Chouvet G., Jouvet M. Afferent projection to the rat locus coeruleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera toxin B subunit and Phaseolus vulgaris leucoagglutinin// *Neuroscience.* – 1995. – v. 65, N 1. – P. 119–160.
294. Luscher T.F., Boulanger C.M., Yang Z., Noll G., Dohi Y. Interactions between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease// *Circulation.* – 1993. – v. 87, Suppl. 5. – P. 36–44.
295. Lusk G. The elements of the Science Nutrition/ 4th ed Philadelphia Saunders. – 1931. – 844 p.
296. Ma Y.P., Koo A., H.C. Kwan, Cheng K.H. On-line measurement of the dynamic velocity of erythrocytes in the cerebral microvessels in the rat// *Microvasc. Res.* – 1974. – v. 4. – p. 1–13.
297. Marchetti B. Cross-talk signals in the CNS: role of neurotrophic and normal factors: adhesion molecules and intercellular signaling agents in luteinizing hormone – releasing hormone (LHRH) – astroglial interactive network// *Frontiers in Bioscience.* – 1997. – N 2. – P. 88–125.
298. Marchetti B. The LHRH-astroglial network of signals as a model to study neuroimmune interaction assessment of messenger systems and transduction mechanisms at cellular and molecular levels// *Neuroimmunomodulation.* – 1996. – N 3. – P. 1–27.
299. Martin J.L. VIP – neurons exert homeostatic functions within the cerebral cortex by interacting with non-neuronal cells// *neuropeptide.* – 1989. – v. 26, Suppl. 1. – c. 43–44.
300. Martin-Padura I., De' Castellarnau C., Uccini S., Pilozi E., Natali P.G., Nicotra M.R., Ughi F., Azzolini C., Dejana E., Expression of VE (vascular endothelial)-cadherin and other endothelial-specific markers in haemangiomas// *J. Pathol.* – 1995. – v. 175. – p. 51–57.
301. Marx M., Perlmutter R.A., Madri J.A. Modulation of platelet-derived growth factor receptor expression in microvascular endothelial cells during in vitro angiogenesis// *Journal of Clinical Investigation.* – 1994. – v. 93, N 1. – P. 131–139.
302. Massari V.J., Tizabi Y., Jacobowitz D. Potential noradrenergic regulation of serotonergic neurons in median raphe nucleus// *Exp. Brain Res.* – 1979. – v. 34, N 1, P. 177–182.
303. Mathur A., Yeomans J.S., Parker J., LaViolette S.R. Locomotion and stereotypy induced by scopolamine: contributions of muscarinic receptors near the pedunculopontine tegmental nucleus// *Brain Res.* – 1997. – v. 775, N 1–2. – P. 144–155.
304. Matteus C.C., Odeh H.M., Feldman E. Insulin-like growth factor-1 is an osmoprotectant in human neuroblastoma cells// *Neuroscience.* – 1997. – v. 79, N 2. – P. 525–534.
305. Mayer T., Dunnet C.B., Fawcett J.W. Mitogenic effect of basic fibroblast growth factor on embryonic ventral mesencephalic dopaminergic neurone precursors// *Develop. Brain Res.* – 1993. – v. 72. – P. 253 – 258.
306. McCall R.B. Trigeminal ganglion elicited increases in nucleus trigeminal caudalis blood flow: a novel migraine model// *Brain Res.* – 1997. – v. 775, N 1–2. – P. 189–192.
307. Ment L.R., Madri J.A., Scaramuzzino D., Mahooti S., Seashore C., Fronc R., Stewart W.B. Vascular endothelial growth factor mediates reactive angiogenesis in the postnatal developing brain// *Brain Res. Dev. Brain Res.* – 1997. – v. 100, N 1. – P. 52–61.
308. Ment L.R., Mardi J.A., Scaramuzzino D., Stewart W.B. An in vitro three-dimensional coculture model of cerebral microvascular angiogenesis and differentiation// *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* – 1997. – v. 33, N 9. – P. 684–691.
309. Michel C.C. Capillary permeability and how it may change// *J. of Physiology.* – 1988. – v. 404. – P. 1–29.
310. Molenaar G.J., Hogenesch R.I., Sprengers M.E.S., Staal M.J. Ontogenesis of embryonic porcine ventral mesencephalon in the perspective of its potential use as a xenograft in Parkinson's disease// *J. Comp. Neurology.* – 1997. – v. 382, N 1. – P. 19–28.
311. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology// *Pharmacological Reviews.* – 1991. – v. 43, N 1. – P. 101–142.

312. Monesi V. (Приводится по Г.Г.Автандило-
ву, 1990).
313. Morbidelli L., Ho Chang C., Douglas J.G.,
Granger H.J., Ledda F., Ziche M. Nitric oxide medi-
ates the mitogenic effect of VEGF on coronary
venular endothelium// *Am. J. Physiol.* – 1995. – v.
270. – P. 373–402.
314. Morbidelli L., Orlando C., Maggi C.A.,
Ledda F., Ziche M. Proliferation and migration of
endothelial cells is promoted by endothelins by acti-
vation of Etb receptors// *Am. J. Physiol.* – 1995. – v.
269. – P. 686–695.
315. Muller C.M. Glial cells and activity –
dependent central nervous system plasticity//
Neuroglia. – New York, Oxford: Oxford University
Press, 1995. – P. 805–814.
316. Murphy S., Bruner G., Simmons M.L. The
role of polyphosphoinositoides in agonist-evoked
release of vasoactive factors from astrocytes. In:
Neural-Astrocytic Interactions// Amsterdam:
Elsevier Science Publishers. BV., 1992. – P.
153–162.
317. Murphy S., Minor R.L., Welk G., Harrison
D.G. CNS astroglial cells release nitrogen oxides
with vasorelaxant properties// *J. Cardiovasc.*
Pharmacol. – 1991. – v. 17. – P. 265–268.
318. Murphy S., Rich G., Orgren K.I., Moore
S.A., Faraci F.M. Astrocyte-derived lipoxigenase
product evokes endothelium-dependent relaxation
of the basilar artery// *J. Neurosci Res.* – 1994. – v.
38, N 3. – P. 314–318.
319. Nadal A., Fuentes E., Mc'Naughton P.A.
Albumin stimulates uptake of calcium into subcellu-
lar stores in rat cortical astrocytes// *J. of*
Physiology. – 1996. – v. 492. – P. 737–750.
320. Nakamura T., Sato M., Takagi H., Yoneda T.,
Nagano T., Tanaka T. Distribution of mRNA encoding
Tat-binding protein-1 (TBP-1), a component of 26S
proteasome, in the rat brain// *Brain Res. Mol. Brain*
Res. – 1998. – v. 53, N 1–2. – P. 321–327.
321. Nag S. Cold injury of the cerebral cortex:
immunolocalization of cellular proteins and blood-
brain barrier permeability studies// *J. Neuropathol.*
Exp. Neurol. – 1996. – v. 55, N 8. – P. 880–888.
322. Nag S., Kiity D.W., Takahashi J. L. Role of
vascular endothelial growth factor in blood-brain
barrier breakdown and angiogenesis in brain trauma//
J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 1997. – v. 58,
N 8. – P. 912–921.
323. Nagane V., Coufal F., Lin H. A common
mutant epidermal growth factor receptor confers
enhanced tumorigenicity on human glioblastoma
cells by increased proliferation and reducing apopto-
sis// *Cancer Res.* – 1996. – v. 56. – P. 5079–5086.
324. Navarro P., Caveda L., Breviaro F.,
Mandoteanu I., Lampugnani G., Dejana E. Catenin
dependent and independent functions of VE-cad-
herin// *J. Biol. Chem.* – 1995. – v. 270. –
P. 30965–30973.
325. Nexdorf – Bergveilve Barbara E., Albrecht
Dorotea, Heinemann Uwe. Development changes in
the number, size and orientation of GFAP – positive
cells in the CA1 region of rat hippocampus// *Glia.* –
1993. – v. 12, N 3. – c. 180 – 195.
326. Nissley P., Lopaczynski Y. Insulin-like growth
factor receptor// *Growth factors.* – 1991. – N 5. –
P. 29–43.
327. Ng K.T., Gibbs M.E., Gibbs C.L., Sedman
G., Sikova E., Svoboda J., Jendelova P., O' Dowd B.,
Rickard N., Crowe S.F. Ion involvement in memory
information a potential role of astrocytes// In: . In:
Neuronal-Astrocytic Interactions for Normal and
Pathological CNS Functions. Prog. Brain Res.
Elsevier Science Publishers. – 1992. – v. 94. –
P. 90–109.
328. Norgen R.B., Brackenbary R. Cell adhesion
molecules and the migration of LHRH neuron during
development// *Develop. Biol.* – 1993. – v. 160. –
P. 377 – 387.
329. Okutani F., Seto K., Takahashi S., Kaba H.
The biphasic effects of locus coeruleus noradrener-
gic activation of dendrodendritic inhibition in the rat
olfactory bulb// *Brain Res.* – 1998. – v. 783, N 2. –
p. 272–279.
330. Ooka-Sauda S. Increase in vascular per-
meability after the degranulation of mast cells in the
rat// *J. Fac. Sci. Univ. Tokyo.* – 1973. – v. 3/4, N 1.
– P. 87 – 93.
331. Palkovit M., Howath E., Lovas G. Binding of
girisopam (2,3 – benzodiazepine derivative) to the
substantive nigra in the prevented by lessening of
the strionigral pathway// *Neuroscience.* – 1998. –
v. 83, N 3. – p. 799–806.
332. Partanen J., Rossant J., Bernstein A.,
Fischer K.D., Schwartz L., Puri M.C. Cell
autonomous functions of the receptor tyrosine
kinase TIE in a late phase of angiogenic capillary
growth and endothelial cell survival during murine
development// *Development.* – 1996. – v. 122,
N 10. – P. 3013 – 3021.
333. Passaniti A. A simple, quantitative method
for assessing angiogenesis and antiangiogenic
agents using reconstituted basement membrane,
heparin, and fibroblast growth factor// *Laboratory*
Investigation. – 1992. – v. 67. – P. 519–528.
334. Patt S., Cervos-Navarro J., Tschackin I.,
Theallirer – Janko A., Sampaolo S. Cerebral angio-
genesis triggered by severe chronic hypoxia dis-
plays regional differences// *J. Cereb. Blood Flow*
Metab. – 1997. – v. 17, N 7. – P. 801–806.
335. Pau K.Y., Spies H.G., Airhart N., Yang S.P.,
Yu J.H., Ma Y.J. Topographic comparison of the
expression of norepinephrine transporter, tyrosine
hydroxylase and neuropeptide Y mRNA in associa-
tion with dopamine beta-hydroxylase neurons in the
rabbit brainstem// *Brain Res. Mol. Brain Res.* –
1997. – v. 48, N 2. – P. 367 – 381.
336. Pearce B., Wilkin G.P. Eiconasoids, purine
and hormone receptors// *Neuroglia.* – New York,
Oxford: Oxford University Press, 1995. – P. 377–386.
337. Pellerin L., Magistretti P. J. Glutamate
uptake into astrocytes stimulates aerobic glycoly-
sis: A mechanism coupling neuronal activity to glu-
cose utilization// *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1994. –
v. 91. – P. 10626 – 10629.
338. Pepper M.S. Urokinase-type plasminogen
activator is induced in migrating capillary endothelial
cells// *Journal of Cell Biology.* – 1987. – v. 105. –
P. 2535–2541.
339. Pertavski R.E., Grierson J.P., Choui-Kwon
S., Geller H.M. Basic fibroblast growth factor regu-
lates the ability of astrocytes to support hypothala-
mic neuronal survival in vitro// *Develop. Biol.* –
1991. – v. 144. – P. 1 – 13.

340. Pettrossi V.E., Manni E. Somatotopic organization of the eye muscle representation in the semilunar ganglion//*Experientia*. – 1977. – v. 33, N 3. – P 348–349.
341. Pfeifer R.A. *Grundlegende Untersuchungen für die Angioarchitectonik, des menschlichen. – Gehirn* Berlin: Springer, 1930. – P. 246.
342. Pilar Quillermo R. Functional interaction of developing neurons with their target tissue// *Introduction Fed. roc.* – 1985. – V.44, N12. – P. 2750–2752.
343. Pilkington C.J. The role of the extracellular matrix in neoplastic glial invasion of the nervous system// *Braz. J. Med. Biol. Pres.* – 1996. – v. 29, N 9. – P. 1159–1172.
344. Plate K.H., Breier G., Risau W. Molecular mechanisms of developmental and tumor angiogenesis// *Brain Pathol.* – 1994. – N 4. – P. 207–218.
345. Plate K.H., Breier G., Weich H.A., Mennel H.D., Risau W. Vascular endothelial growth factor and glioma angiogenesis: coordinate induction of VEGF receptors, distribution of VEGF protein and possible in vivo regulatory mechanisms// *Int. J. Cancer.* – 1994. – v. 59. – P. 520–529.
346. Plate K.H., Warnke P.C. Vascular endothelial growth factor// *J. Neurooncol.* – 1997. – v. 36, N 3. – P. 365–372.
347. Plate K.H. Vascular endothelial growth factor is a potential tumor angiogenesis factor in human gliomas in vivo// *Nature.* – 1992. – v. 359. – P. 845–848.
348. Plante-Berdeneuve V., Taussing D., Thomas F., Said G. Evolution of four encoding proteins of dopamine pathway in familial and sporadic Parkinson's disease evidence for association of a DRD2 allele// *Neurology.* – 1997. – v. 48, N 6. – P. 1589 – 1593.
349. Plendl J., Sinowatz F., Auerbach R., Wollmar A., Neumuller C. Isolation and characterization of endothelial cells from different organs of fetal pig// *Anat. Embriol. (Berl.).* – 1996. – v. 194, N 5. – P. 445–456.
350. Pralong E., Magistretti P.J. Noradrenaline reduces synaptic responses in normal and tottering mouse entorhinal cortex via alpha-2 receptors// *Neurosci. Lett.* – 1994. – v. 179. – P. 145–148.
351. Presta M., Urbinati C., Dell'Era P., Lauro G.M., Sogos V., Balaci L., Ennas M.G., Gremo G. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptors in human fetal microglia cells// *Int. J. Devl. Neuroscience.* – 1995. – v. 13. – P. 29–39.
352. Rakic P. Neuron-glia interactions during brain development// *Trend. Neurosci.* – 1981. – N 4. – P. 184 – 187.
353. Ranson B. Glial modulation of neural excitability mediated by extracellular pH; a hypothesis. In: *Neuronal-Astrocytic Interactions for Normal and Pathological CNS Functions*// *Prog. Brain Res.* Elsevier Science Publishers. – 1992. – v. 94. – P. 37–46.
354. Reche Junior A., Buffington C.F. Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus of cats with interstitial cystitis// *J. Urol.* – 1998. – v. 159, N 3. – p. 1045–1048.
355. Recio-Pinto E., Rechel M.M., Ischi D.N. Effects of insulin, insulin-like growth factor and nerve growth factor on neurite formation and survival in cultured sympathetic and sensory neurons// *J. Neurosci.* – 1986. – v. 6. – P. 1211–1219.
356. Ribatti D., Urbinati C., Nico B., Rusnati M., Roncali L., Presta M. Endogenous basic fibroblast growth factor is implicated in the vascularization of the chick embryo chorioallantoic membrane// *Dev. Biol.* – 1995. – v. 170. – P. 39–49.
357. Righi M., Pirami L., Betz-Corradin S., Sacerdote P., Panerai A.E., Ricciardi-Castagnoli P. The microglial cell: a cytokine source in the CNS// *J. Chemother.* – 1991. – Suppl. 3. – P. 41–43.
358. Rodella L., Rezzani R., Corsetty G., Stacchiotti A., Vontura R.G. The rat abducens nucleus: A histo – and immunohistochemical study// *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.* – 1994. – v. 70, N 4. – P. 69–74.
359. Roghani A., Edwards R.H., Buther L.L., Shizadi A. Distribution of the vesicular transporter for acetylcholine in the rat central nervous system// *Neuroscience.* – 1998. – v. 82, N 4. – p. 1195–1212.
360. Ronnekleiv O.K., Resko J.A. Ontogeny of gonadotropin releasing – hormone – containing neurons in early fetal development of Rhesus macaques// *Endocrinology.* – 1990. – v. 126. – P. 498 – 511.
361. Rouoshalti E., Yamaguchi Y. Proteoglycans as modulators of growth factor activities// *Cells.* – 1991. – v. 64. – P. 867–869.
362. Sacerdote P., Denis-Donini S., Paglia P., Granucci F., Panerai A.E., Ricciardi-Castagnoli P. Cloned microglial cells but not macrophages synthesize B-endorphin in response to CRH activation// *Glia.* – 1993. – N 9. – P. 305–310.
363. Sakai S.T., Bruce K., Grofova I. Nigrothalamic projections and nigrothalamocortical pathway to the medial agranular cortex in the rat: single – and double-labeling light and electron microscopic studies// *J. Comp. Neurol.* – 1998. – v. 391, N 4. – P. 506–525.
364. Saksela O., Moscatelli D., Rifkin D.B. The opposing effects of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor beta on the regulation of plasminogen activator activity in capillary endothelial cells// *Journal of Cell Biology.* – 1987. – v. 105. – P. 957–963.
365. Sandler V.M., Schwaiz D.K., Puil E. Intrinsic response properties of bursting neurons principalis trigemini of the gerbil// *Neuroscience.* – 1998. – v. 83, N 3. – P. 891 – 904.
366. Sato K., Kamino K., Sakai T., Hirota A., Momose-Sato Y. Optical mapping of neural responses in the embryonic rat brainstem with reference to the early functional organization of vagal nuclei// *J. Neurosci.* – 1998. – v. 18, N4. – P. 1345–1362.
367. Scherrer T. The blood vessels of the nervous tissue// *Quart. Rev. Biol.* – 1949. – v. 12, N 4. – P. 308 – 318.
368. Scholz N.L., Truman J.W., Graubar K., Chang E.C. The NO/cGMF pathway and the development of central networks in the postembryonic lobsters// *J. Neurobiol.* – 1998. – v. 34, N 3. – P. 208–226.
369. Schotzunger R., Landis S. Cholinergic phenotype developed by noradrenergic sympathetic neurons after innervation of a novel cholinergic target in vivo// *Nature.* – 1988. – v. 335. – P. 637–639.

370. Schousboe A., Westergaard N. Transport of neuroactive aminoacids in astrocytes// *Neuroglia*. – New York, Oxford: Oxford Univesiti Press, 1995. – P. 246–258.
371. Schultzgerg M., Lindh B. Transmitters and peptides in autonomic ganglia// *Handbook of Chemical Neuroanatomy: The Peripheral Nervous System*. – 1988. – v. 6. – P. 297–326.
372. Seddon A., Avizer D., Li L., Bohlen P., Yayon A. Emgineering of fibroblast growth factor: Alteration of receptor binding specificity// *Biochemistry*. – 1995. – v. 34. – P. 731–736.
373. Shan Niaro M., Marchionni Mark A., Isaacs Indu, Stoobant Paul, Anderson David J. Glial growth factor restrict mammalian neural crest stem cells to a glial fate// *Cell*. – 1994. – v. 77, N 3. – P. 349–360.
374. Sheibani N., Frasier W.A., Newman P.J. Trombospodin-1, a natural ingibitor of angiogenesis, ragulates platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 expression and endothelial cell morphogenesis// *Mol. Biol. Cell*. – 1997. – v. 8, N 7. – P. 1329–1341.
375. Shiratsuchi T., Tokino T., Nakamura Y., Ichise H., Nishimori H. Cloning and characterization of BAI2 and BAI3, novel genes homologous to brain-specific angiogenesis inhibitor 1// *Cytogenet. Cell. Qenet.* – 1997. – v. 79, N 1–2. – P. 103–108.
376. Shweiki D. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis// *Nature*. – 1992. – v. 359. – P. 843–845.
377. Sims T.J., Gilmore S.A. Regeneration of dorsal root axons into experimentally altered glial environments in the rat spinal cord// *Exp. Brain Res.* – 1994. – v. 9, N 1 – c. 25 – 33.
378. Sims S.G. Do astrocytes process neural information. In: : *Neuronal-Astrocytic Interactions for Normal and Pathological CNS Functions*// *Prog. Brain Res.* Elsever Science Publishers. – 1992. – v. 94. – P. 119 – 136.
379. Singewald N., Philippu A., Hemeida R. Influence of excitatory amino acids on basal and sensory stimuli-induced release of 5-HT in the locus coeruleus// *Br. J. Pharmacology*. – 1988. – v. 123, N. 4 – P. 746–752.
380. Sipe J.C., Moore R.Y. Astrocytic gap junctions in the rat lateral hypothalamic area// *Anat. Res.* – 1976. – v. 185. – P. 247–252.
381. Sladik J.R., Walker P. Serotonin – containing neural perikarion in the primate locus coeruleus and subcoeruleus// *Brain Res.* – 1977. – v. 134, N. 2 – P. 359–365.
382. Stachowiak M.K., Stachowiak E.K., Tucholski J., Maher P., Moffet J. Growth factor regulation of cell growth and proliferation in the nervous system. A new intracrine nuclear mechanism. *Mol. Neurobiol.* – 1997. – v. 15, N 3. – P. 257–283.
383. Steindler Dennis A. Glial boundaries in the developing nervous system// *Palo Alto, Calif.: Annu. Reg. Neurosci.* – 1993. – v. 19. – P. 445 – 470.
384. Stewart P.A., Harik S.I., La Manna J.C., Isaacs H.A. Ultrastructural concomitans of hypoxia-induced angiogenesis// *Acta Neuropatol. (Berl.)* – 1997. – v. 93, N 6. – P. 579–584.
385. Stopford. The Arteries the Pons and Medulla oblongata// *Jorn. Of Anat. And Physiol.* – 1916. – B. 50–51. Приводится по С.М. Огневой.
386. Smith G., Rutishauser V., Silver J., Miller R. Maturation of astrocytes in vitro alters the extend and molecular basis of neurite outgrowth// *Develop. Biology*. – 1990. – v. 138. – P. 377 – 390.
387. Smolen Arnold I., Beaston Wimmer Patricia. Dendritic development in the rat superior cervical ganglion.// *Dev. Brain Res.* – 1986. – V.29, N2. – P. 245–252.
388. Stempl Derek L., Anderson David I. Isolation of stem cell for neurons and glia from the mammalian neural crest// *Cell*. – 1992. – V. 71, N 6. – P. 973–985.
389. Swanson L.W. The locus coeruleus a cytoarchitectonic golgy and immunohystochemical study in the albino rat// *Brain Res.* – 1976. – v. 11, N 1. – P. 35–56.
390. Swectman P.M., Sanon H.R., White L.A. Differential effect of acidican and growth factors on spinal cord cholinergic, GABA ergic end glutaminergic neurons// *Neurosci.* – 1991. – v. 57. – P. 237–249.
391. Szentagothai J. Anatomical considerations of monosynaptic reflex arcs// *J. Neurophysiol.* – 1948. – v. 73, N 3. – p. 445–454.
392. Tacahashi L.K., Goh C.S. Glucocorticoid fasciculation of cholinergic development in the rat hippocampus// *Neurosci.* – 1998. – v. 83, N 4. – P. 1145–1153.
393. Tagliaferro P., Brusco A., Pecci Saavedra J., Lopez E.M., Ramos A.J. Neural and astroglial effects of a chronic parachlorophenylalanine-induced serotonin synthesis inhibition// *Mol. Chem. Neuropathol.* – 1997. – v. 32, N 1–3. – P. 195–211.
394. Thews G. Ein Verfahrwen zur Bestimmung des O2 – Diffusionskoeffizient des O2 – Leit fahigkeit und des O2 im Gehirngewebe// *Pflugers Arch.* 1960. Bd. 271. S. 227–235.
395. Todo T., Ikeda K., Kurokawa T., Kirino T., Nakamura S., Kondo T. Neuronal localization of fibroblast growth factor-9 immunoreactivity in human and rat brain// *Brain Res.* – 1998. – v. 783, N 2. – P. 179–187.
396. Tsumori T Yasui Y; Kishi T; Ono K; Tsumori T Nigral axon terminals are in contact with parvicellular reticular neurons which project to the motor trigeminal nucleus in the rat// *Brain Res.* – 1997. – v. 775, N 1–2. – P. 219 – 224.
397. Toker R.P., Lawler J., Chiquet-Ehrisman R., Haglos C. In situ localization of thrombospodin-1 and thrombospodin-3 transcripts in the avian enmbyo. – *Dev. Dyn.* – 1997. – v. 208, N 3. – P. 326–337.
398. Vanhatalo S., Soinila S., Lumme A. Colhicine differentially induced the expression of nitric oxide syntheses in central and peripheral catecholaminergic neurons// *Exp. Neurol.* – 1998. – v. 150, N 1. – P. 107–114.
399. Vellokumpu-Lehtinen P. Age determination of early Human embryos and fetuses// *Hum. Biol.* – 1984. – v. 11, N 6. – P. 567–570.
400. Vernadakis A. Neuron – glia interaction// *Int. Rev. Neurobiol.* – 1988. – v. 30. – P. 149–224.
401. Voutsinos B., Chouaf L., Mertens P., Ruitz – Flandres P., Joulert Y., Belin M.F., Didier-Bazes M. Tropism of serotonineric neurons towards glial targets in the rat ependima. – *Neuroscience*. – 1994. – v. 59. – P. 663 – 672.

402. Vyas S., Javoy-Agid F., Herrero M.T., Strada O. Expression of Bcl-2 in adult human brain regions with special reference to neurodegenerative disorders// J. Neurochem. – 1997. – v. 69, N 1. – P. 223–231.
403. Waite P.M., de' Permentier P.J. Effect of neonatal capsaicin and infraorbital nerve section on whisker-related patterns in the rat trigeminal nucleus// J. Comp. Neurol. – 1997. – v. 385, N 4. – P. 599–615.
404. Wekerle H. Antigen presentation by central nervous system glia// New York, Oxford: Neuroglia. Oxford Univesiti Press, 1995. – P. 685–699.
405. Wi Rui Lin, Borish Michael E. Astroglial modulation of transient potassium current development in cultured mouse hippocampal neurons// J. Neurosci. – 1994. – v. 14, N 3, p. 2. – P. 1677–1687.
406. Wierzbica-Bobrowicz T., Lawandowsks E. Morphological study of endothelial cells in the human fetus during early period of gestation// Folia Neuropathol. – 1995. – v. 33, N 4. – P. 241–245.
407. Winzen-Serhan U.H., Leslie F.M. Alpha2b adrenoreceptor mRNA tpression during rat brain development// Dev. Brain Res. – 1997. – v. 100, N 1. – P. 90–100.
408. Wrigth G. W., Harding J.W. Impotent role for angiotensin II and IV in the brain renin-angiotensin system// Brain Res. Rev. – 1997. – v. 25, N 1. – P. 96–124.
409. Wioderhielm C.A., Shaw M.L., Kehl Th.H., Fox J.R. Adigital system for studying interstitial transport of dye molecules// Microvas. Res. – 1973. – v. 5, N 2, P. 423–450.
410. Walsh C., Cepko C.L. Cell lineage and cell migration in the developing cerebral cort// Experientia. – 1990. – v. 46, N 9. – P. 940–947.
411. Woodward W.D., Nishi R., Meshul A. Nuclear and cytoplasmatic localization of basic growth factor in astrocytes and CA2 hippocampal neurons// Neurosci. – 1992. – v. 12. – P. 142–152.
412. Xu Z.Q., Hokfelt T., Shi T.J. Galanin /GMAP – and NPY – like immunoreactivities in locus coeruleus and noradrenergic nerve terminales in the hippocampal formation and cortex with notes on the galanin -R1 and -R2 receptors// J. Comp. Neurol. – 1998. – v. 392, N 2. – p. 227–251.
413. Xu Z.Q., Pieribone V.A., Zhung X., Gillner S., Hokfelt T. A functional role for nitric oxide in locus coeruleus: Immunohystochemical and electrophysiological studies// Exp. Brain Res. – 1994. – v. 98, N. 1. – P. 75–83.
414. Yanping Shao, Ken D., Responses of Bergmann Glia and granule Neurons In Situ to N-Methyl-D-Aspartate, Norepinerfine, and Hegh Potassium// J. Neurochem. – 1997. – v. 68. – P. 2405–2411.
415. Zagzag D., Friedlander D.R., Miller D.C., Dosik J., Cangiarella J., Kostianovsky M., Cohen H., Grumet M., Greco M.A. Tenascin expression in astrocytomas correlates with angiogenesis// Cancer Res. – 1995. – v. 55. – P. 907–914.
416. Young Maureen/ The fetal an neonatal circulation/ Handbook of physiology,2. Circulation, II, 1963. P 1619–1650.
417. Zagzag D. Angiogenic growth factors in neural embryogenesis and neoplasia// Am. J. Pathol. – 1995. – v. 146. – P. 293–309.
418. Zerlin M., Goldman J. Interactions between glial progenitors and blod vessels during early post-natal corticogenesis: blood vessels represents an aerly stage of astrocyte differentiation// J. Comp. Neurol. – 1997. – v. 387, N 4. – P. 537–546.
419. Zhou D., Di Figlia M. Basic fibroblast growth factor enhances the growth of postnatal neonatal GABA ergic neurons in vitro// Exp. Neurol. – 1993. – v. 122. – P. 171–188.
420. Ziche M. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P// Journal of Clinical Investigation. – 1994. – v. 94, N 5. – P. 2036–2044.
421. Zimmer L.A., Ennis M., Shiplay M.T. Soman-induced seizures rapidly actyvate astrocytes and microglia in disereete brain regions// J. Compar. Neurobiol. – 1997. – v. 378, N 4. – P. 482–492.
422. Zwifact D.W. Quantitative studies of microcirculatory structure and function// Circulatory Res. – 1974. – v. 34. – P. 843–866.

Александр Викторович Кузин
Юрий Геннадьевич Васильев
Виктор Михайлович Чучков
Татьяна Геннадьевна Шорохова

АНСАМБЛЕВЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Подписано в печать 26.04.2004.
 Формат 60х90/8. Бумага мелованая. Гарнитура Ариал.
 Печать офсетная. Усл. печ. л. 20,0. Уч.-изд. л. 23,5.
 Тираж 1000. Заказ 187.

Отпечатано в типографии АНК.
