

М. К. КАЛИНИНА, Ю. И. ЛЕВКОВИЧ, К. П. ИВАНОВ

## ИЗМЕНЕНИЕ КАПИЛЛЯРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ МОЗГА ПРИ ГИПОКСИИ (ПРИЖИЗНЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

*(Представлено академиком В. Н. Черниговским 29 XI 1973)*

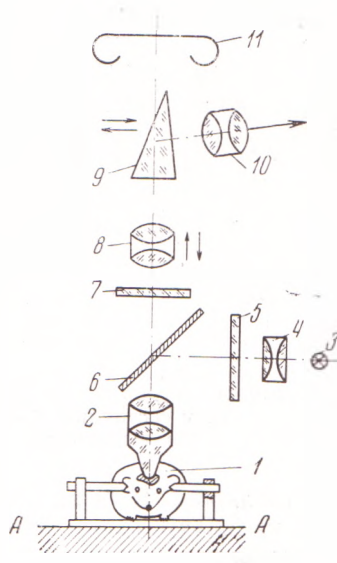
Изучение механизмов физиологической компенсации кислородной недостаточности мозга представляет большой интерес, поскольку мозг высоко чувствителен к гипоксии. Известно, что в ответ на острую гипоксемию происходит расширение артерий мягкой мозговой оболочки (<sup>1-5</sup>). Однако изменения кровообращения на уровне капилляров остаются во многом неясными. Некоторые исследователи полагают, что все капилляры мозга постоянно раскрыты (<sup>6-12</sup>). Однако сравнительно недавно (<sup>13, 14</sup>) были опубликованы данные о существовании в мозге резко суженных «плазматических» капилляров, которые не содержат эритроцитов и пропускают только плазму крови. Их рассматривают как резервные, так как при гипоксии они расширяются (<sup>13</sup>). Указанные данные получены на мертвых фиксированных препаратах мозга. Манипуляции, предшествующие изготовлению препаратов, включая фиксацию мозга, могут существенно исказить имеющиеся в норме отношения. Поэтому, как нам кажется, морфологические данные требуют проверки и развития. Важно выяснить, происходит ли при гипоксемии раскрытие резервных капилляров мозга или реакция ограничивается расширением функционирующих. Вопрос имеет принципиальное значение в изучении механизмов компенсации кислородной недостаточности, так как условия диффузии кислорода при этих двух реакциях кровообращения улучшаются в разной степени.

В настоящей работе сделана попытка проследить динамику реакции мозговых капилляров на гипоксемию прижизненно. Для этого впервые была использована оптическая система с полезным увеличением 400 раз, позволяющая просматривать мозг на глубину 40–50  $\mu$  от поверхности. С помощью данной системы можно наблюдать и фотографировать даже наиболее мелкие капилляры коры мозга — до 4  $\mu$  в поперечнике. Фотографический способ измерения капилляров позволяет количественно оценить изменения их диаметров в пределах от 1  $\mu$  и более.

Оптическая система (рис. 1) смонтирована на станине микроскопа МБИ-3. Наблюдения и фотосъемку капилляров производили в отраженном поляризованном свете с помощью контактного объектива ЛК 25 $\times$ 0,75 ЛОМО (2) и осветительного устройства ОИ-3 ЛОМО (3). Источником света служила иодно-кварцевая лампа КИМ-9-75, обладающая большой активностью светового потока при минимальном тепловом эффекте (<sup>15, 16</sup>). Объектив, фронтальная линза которого выполнена в форме усеченного конуса со средним диаметром около 2 мм, одновременно является конденсором. Это позволяет ограничить размеры трепанационного отверстия в черепе. При визуальном наблюдении весь пучок света, строящий изображение объекта, находящегося в контакте с фронтальной линзой объектива, направляется через призму (9) в визуальный тубус (10). Глубина просмотра объекта на 40–50  $\mu$  регулируется вертикальной подвижкой окуляра (8) в пределах 8 мм. Максимальный контраст изображения достигается регулировкой поляризатора (5) на соответствующий угол, при котором полностью снимается поверхностный рефлекс. Наводка на разность

производится по окуляру визуального тубуса. В момент съемки призма (9) смещается, и изображение автоматически фокусируется в плоскости светочувствительного слоя (11). Смещение призмы значительно увеличивает контрастность фотографического изображения. Специальное устройство обеспечивает форсированный режим освещения только на время экспозиции ( $1/100$  сек). Съемку осуществляли фотокамерой «Зоркий-3» на 35-миллиметровую пленку РФ-3. Негативы обрабатывали в фотопластинном проявителе ЗТ-7.

Рис. 1. Принципиальная оптическая схема установки для прижизненных исследований и фоторегистрации сосудов коры головного мозга. 1 — подопытное животное; 2 — контактный объектив ЛК 25×0,75; 3 — лампа КИМ 9-75; 4 — конденсор; 5 — поляризатор; 6 — светоделительная пластинка; 7 — анализатор; 8 — окуляр К-15; 9 — призма; 10 — визуальный тубус; 11 — светочувствительный материал



Крысу помещали в специальный станочек, который имел приспособления для жесткой фиксации головы. Под эфирным наркозом у животного обнажали кости черепа и специальным бором в теменных костях выпиливали прямоугловое отверстие размером примерно  $6 \times 8$  мм. Твердую мозговую оболочку в пределах этого отверстия осторожно удаляли. Кожу по краям раны приподнимали и закрепляли в таком положении. Это позволяло заливать поверхность черепа и мозга физиологическим раствором, который предохранял мозг от подсыхания. Далее наркоз снимали и все манипуляции проводились без наркоза. Контактный объектив приводили в соприкосновение с поверхностью мозга. Выбирали поле зрения, где капилляры были видны достаточно отчетливо и на достаточно большом протяжении. Фоторегистрацию начинали через 30–40 мин. после прекращения наркоза. Съемку одного и того же поля зрения производили с интервалом 1 мин. в течение нескольких минут в исходном состоянии, затем — при дыхании гипоксической смесью (5–7 мин.) и снова при дыхании воздухом. Смесью (6,8% кислорода в азоте) подавали животному через заранее укрепленную маску. Во время опыта непрерывно измеряли кровяное давление, благодаря катетеру, введенному предварительно в бедренную артерию. В ряде опытов определяли содержание кислорода в артериальной крови животного микрометодом на аппарате Ван-Слайка. Пробы крови брали через упомянутый выше катетер. Температуру тела животного в прямой кишке и на поверхности мозга измеряли термопарами, подсоединенными к фотусилителю Ф-116/7. С помощью регулируемого обогрева животного лампой «Солюкс» температуру в прямой кишке и на поверхности мозга поддерживали постоянной на уровне  $37,5 \pm 0,5^\circ$ .

После опыта фотоснимки подвергались тщательному анализу. Диаметры капилляров измеряли по фотоотпечаткам, изготовленным проекционным методом в одном масштабе, с помощью специальной линейки с ценой

деления шкалы в 1  $\mu$ . За величину диаметра капилляра принималось среднее из 5–15 отсчетов, производимых через каждые 8–10  $\mu$  по длиннику капилляра. Всего был поставлен 21 опыт на 21 животном, в которых изучены изменения при гипоксии 122 отдельных капилляров. Все данные обработаны статистически. В доступных для нашего наблюдения полях зрения ни при непосредственном наблюдении под микроскопом, ни на фотоснимках нам не удалось выявить каких-либо признаков существования «плаз-

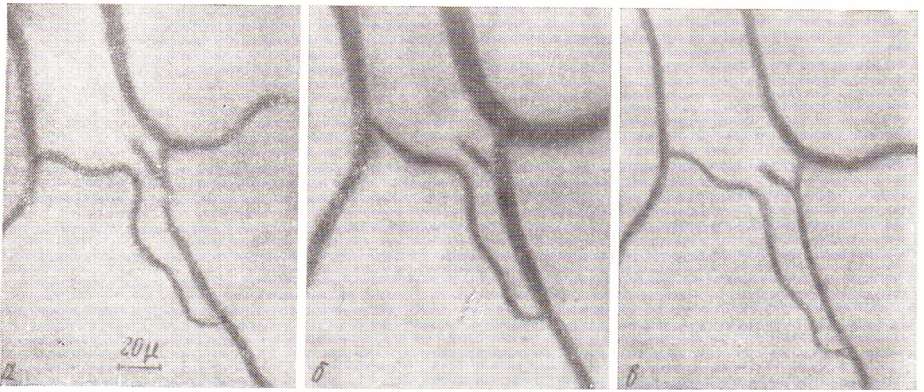


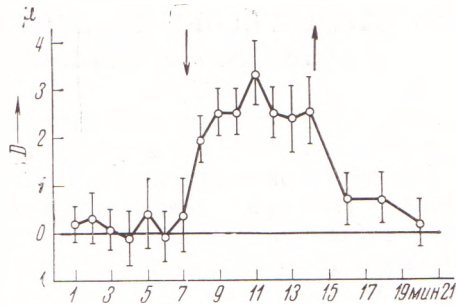
Рис. 2. Микрофотографии сосудов в коре мозга при дыхании воздухом и гипоксической смесью. *а* — в исходном состоянии; *б* — через 5 мин. от начала вдыхания смеси; *в* — через 6 мин. после выключения гипоксического воздействия. 400 $\times$

матических» капилляров. Не было отмечено также случаев открытия новых, резервных, капилляров во время гипоксемии. Изменения капиллярного кровообращения при гипоксическом воздействии сводились к увеличению среднего диаметра большинства наблюдаемых капилляров. К категории капилляров мы относили сосуды диаметром от 24  $\mu$  и ниже. При этом капилляры диаметром менее 4  $\mu$  не встречались. Достаточно отчетливое увеличение диаметра отмечалось у 92 капилляров из 122, что составляет 75%. Наибольшее расширение наступало в среднем на 4-й мин. гипоксического воздействия и составляло около 30% от исходной величины. Однако в отдельных случаях диаметр капилляра увеличивался в два раза и более. Через 2–4 мин. после гипоксического воздействия диаметр капилляров обычно уменьшался до исходного уровня. На рис. 2 приведен один из опытов. Статистические данные по всем опытам представлены на рис. 3. Кровяное давление у животных в исходном состоянии составляло в среднем  $112 \pm 3$  мм рт.ст. К концу гипоксического воздействия оно немного уменьшалось ( $95 \pm 3$  мм рт.ст.), через несколько минут после перевода животных на дыхание атмосферным воздухом равнялось  $104 \pm 4$  мм рт.ст. Содержание кислорода в артериальной крови крыс в исходном положении составляло  $16,6 \pm 0,4$  об.%, во время гипоксического воздействия эта величина уменьшалась до  $9,7 \pm 0,4$  об.%

Следует отметить, что вдыхание смеси газов с содержанием кислорода 6,8% является жестким гипоксическим воздействием. Согласно имеющимся данным<sup>(16)</sup>, воздействие аналогичного порядка приводит к увеличению объемного кровотока в коре мозга белых крыс на 50% по сравнению с исходной величиной. Средний диаметр наблюдаемых нами капилляров составляет 10  $\mu$ . Площадь поперечного сечения такого капилляра составляет 78,5  $\mu^2$ . При гипоксемии капилляры расширялись в среднем на 30%, т. е. приближительно до 13  $\mu$ . Это увеличивает площадь поперечного сечения некоторого «среднего» капилляра до 132,5  $\mu^2$ , т. е. почти на 68%. Однако, как отмечалось выше, расширялись только 75% наблюдаемых капилляров. Следовательно, увеличение общей площади поперечного сечения всех капилляров исследованной области мозга должно быть меньше. Со-

гласно простейшему подсчету, оно составляет примерно 51% от исходного уровня. Такое увеличение площади поперечного сечения капиллярного ложа коры мозга вполне достаточно, чтобы объяснить экспериментальный факт<sup>(16)</sup> ускорения объемного кровотока через кору мозга крыс при жесткой гипоксемии на 50% без использования резервных и «плазматических» капилляров. Это обстоятельство, а также то, что в процессе наблюдений нам не удалось обнаружить резервные капилляры, говорит за их отсутствие или очень малое число.

Рис. 3. Изменения диаметров капилляров при дыхании воздухом и гипоксической смесью (показано стрелками). Точки — средний прирост диаметров в  $\mu(\Delta D)$  за каждую минуту по сравнению со средними исходными данными (горизонтальная линия). Вертикальные линии — 99%-ные доверительные интервалы для  $\Delta D$



Очевидно, единственной компенсаторной реакцией мозга на гипоксемию со стороны кровообращения является ускорение объемного кровотока через постоянно функционирующие капилляры. Такой вывод, сделанный на основании впервые проведенных прижизненных наблюдений капилляров мозга, позволяет полагать относительную ограниченность его компенсаторных возможностей, что в известной мере может объяснить чрезвычайно высокую чувствительность этого органа к недостатку кислорода.

Институт физиологии им. И. П. Павлова  
Академии наук СССР  
Ленинград

Поступило  
17 XI 1973

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> S. Cobb, F. Freemont-Smith, Arch. Neurol. Psychiatr., v. 26, 731 (1931). <sup>2</sup> W. G. Lennox, E. L. Gibbs, J. Clin. Invest., v. 11, 1155 (1932). <sup>3</sup> H. G. Wolff, W. G. Lennox, Arch. Neurol. Psychiatr., v. 23, 1097 (1930). <sup>4</sup> S. S. Kety, In: Circulation (Proc. Harvey Tercentary Congress), Oxford, 1958, p. 331. <sup>5</sup> N. A. Lassen, Physiol. Rev., v. 39, 183 (1959). <sup>6</sup> H. Forbes, St. Cobb, Vasomotor Control of Cerebral Vessels. Proc. Assoc. Nerv. Ment. Dis., v. 18, 201 (1938). <sup>7</sup> J. Fulton, A Textboon of Physiol. Philadelphia — London, 1955. <sup>8</sup> E. Opitz, M. Schneider, Ergebn. Physiol., B, 46, 126 (1950). <sup>9</sup> C. Schmidt, Pflüg. Arch., B, 251, 571 (1949). <sup>10</sup> C. Schmidt, J. Hendrix, Proc. Assoc. Nerv. Ment. Dis., v. 18, 229 (1938). <sup>11</sup> M. Schneider, Deutsche Zs. Nervenheilkunde, B, 162, 113 (1950). <sup>12</sup> К. П. Иванов, УФН, т. 5, 2 (1974). <sup>13</sup> Б. Н. Клоsovский, Циркуляция крови в мозгу, М., 1954. <sup>14</sup> Б. Н. Клоsovский, Е. Н. Космарская, Деятельное и тормозное состояние мозга, М., 1961. <sup>15</sup> Ю. И. Левкович, В. Н. Майоров, А. В. Якубенас, Арх. анат., гистол. и эмбриол., т. 8 (1970). <sup>16</sup> К. П. Иванов, М. К. Калинина, Физиол. журн. СССР, т. 58, 10, 1469 (1972).