

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Н. С. Шорманова, С. В. Шорманов, 2014  
УДК 611.81:613.81-099

*Н. С. Шорманова и С. В. Шорманов*

## ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ (МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Кафедра анатомии человека (зав. — проф. Т. А. Румянцева), кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины (зав. — проф. К. И. Панченко), Ярославская государственная медицинская академия

Для установления особенностей структурного ремоделирования головного мозга и выявления количественных взаимоотношений между его тканевыми компонентами в норме и при хронической интоксикации этанолом (ХИЭ) изучены различные отделы этого органа у 30 алкоголизированных мужчин от 20 до 50 лет в 1-е сутки после их смерти. Контрольную группу составили 15 мужчин. В работе использован комплекс гистологических, гистохимических, стереометрических и морфометрических методов. Показано, что в мозгу при ХИЭ возникает склероз и гиалиноз сосудистых ветвей, а также дистрофические, атрофические и гипертрофические изменения нейронов. Кроме того, на месте очагов некроза появляются известные петрификаты и кисты, формируются участки демиелинизации, развивается диффузный микроглиоз ткани мозга. Все эти изменения сопровождаются нарушением количественных взаимоотношений между образующими мозг тканевыми структурами. При этом удельная площадь нейронов снижается за счет их прогрессирующей атрофии и гибели. В то же время показатели, характеризующие развитие глиального компонента, увеличиваются.

**Ключевые слова:** *мозг, морфометрия, структурное ремоделирование, хроническая интоксикация этанолом*

Выявление взаимоотношений между отдельными структурными компонентами важно для углубленной оценки состояния различных органов как в условиях нормы, так и при различных экстремальных воздействиях [1]. Это позволяет с большей степенью достоверности судить о степени сохранности тканевых структур исследуемого органа, глубине происходящих в нем изменений, а также дает ключ к пониманию внутренних механизмов развития процесса и прогнозированию его исхода [5, 9]. Одним из самых распространенных и сильных антропогенных факторов нашего времени признан этанол [2, 6], а наиболее чувствительным органом к его воздействию является головной мозг [3].

Цель данной работы — исследование морфологических изменений, а также количественных взаимоотношений между различными тканевыми структурами головного мозга человека в норме и условиях хронической интоксикации этанолом.

**Материал и методы.** В ходе проведенного исследования, выполненного на материале, полученном из бюро областной судебно-медицинской экспертизы г. Ярославля, был изучен головной мозг 2 групп мужчин в возрасте от 20 до 50 лет в 1-е сутки после их смерти. В первую — контрольную группу вошли 15 мужчин. Вторую группу составили 30 чело-

век с длительным алкогольным анамнезом и морфологическими признаками хронической интоксикации этанолом (ХИЭ) в виде алкогольной энцефалопатии, кардиомиопатии, выраженного в разной степени алкогольного цирроза печени, о чем свидетельствовали данные вскрытия. Все эти критерии используются в практической работе патологоанатомов, а также судебно-медицинских экспертов и кладутся ими в основу посмертного диагноза: хроническая алкогольная интоксикация [4, 7, 8, 12]. Причиной смерти большинства людей, у которых брали на исследование материал, явилось ранение магистральных сосудов и сердца. Этиловый спирт в их крови и моче в небольших дозах был обнаружен лишь в 4 случаях. Объектом изучения явились кора предцентральной извилины большого мозга (пирамидный слой), таламус (медиальное ядро), продолговатый мозг (ядра на уровне оливы) и кора мозжечка (слой клеток Пуркинье). Из указанных областей вырезали кусочки, фиксировали в 10% нейтральном формалине или жидкости Карнуа и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином — эозином, толуидиновым синим по Нисслию и Массону. Кроме того, ставили ШИК-реакцию (контроль с амилазой). В каждом случае исследованию подвергали не менее 15 срезов. Стереометрию мозга осуществляли с использованием метода точечного счета [1], определяя удельную площадь сечения тел нейронов, глиоцитов (ГЦ), капилляров (КП) и белого вещества (БВ). Морфометрическое исследование проводили с помощью винтового окулярного микрометра типа МОВ-1–15<sup>х</sup>. При этом измеряли диаметр ГЦ, а также устанавливали численность их в поле зрения микроскопа при  $\times 300$ . Наряду

### Сведения об авторах:

*Шорманова Наталья Сергеевна* (e-mail: [NSergShormanova@rambler.ru](mailto:NSergShormanova@rambler.ru)), *Шорманов Сергей Венедиктович* (e-mail: [S\\_V\\_Shormanov@rambler.ru](mailto:S_V_Shormanov@rambler.ru)), кафедра анатомии человека, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины, Ярославская государственная медицинская академия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

с этим, определяли диаметр пирамидных нейронов коры предцентральной извилины и клеток Пуркинье мозжечка, а также диаметры их ядер и ядрышек. Одновременно подсчитывали число клеток Пуркинье на единице длины среза коры. В качестве последней использовали ширину поля зрения малого увеличения микроскопа (об. 8, ок. 10). Весь цифровой материал подвергали статистической обработке на IBM PC с помощью программ Statistica (версия 7.0). Различия между сравниваемыми величинами считали значимыми при  $P < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Оценка состояния головного мозга у людей с признаками ХИЭ показала, что нейроны этого органа во всех изученных отделах характеризовались неоднородной структурой. Часть из них имели такой же вид, как в контрольной группе, в других нейронах выявлялись признаки острого набухания или

вакуолизации цитоплазмы, некробиоза и гибели (рис. 1, а).

В этих нейронах заметно снижалось количество зерен гликогена или они полностью исчезали. Иногда в мозгу алкоголизованных людей обнаруживались участки некроза с рассасыванием ткани мозга и трансформацией макрофагов в так называемые зернистые шары. Нередко встречались нейроны, цитоплазма которых была нагружена зернами липофусцина, и они выделялись на фоне других клеток своим коричневым цветом. В контрольном материале таких нейронов не было. Часть нейронов мозга имели явные признаки атрофии. Размер их был уменьшен, контуры глыбок хроматофильного вещества представля-

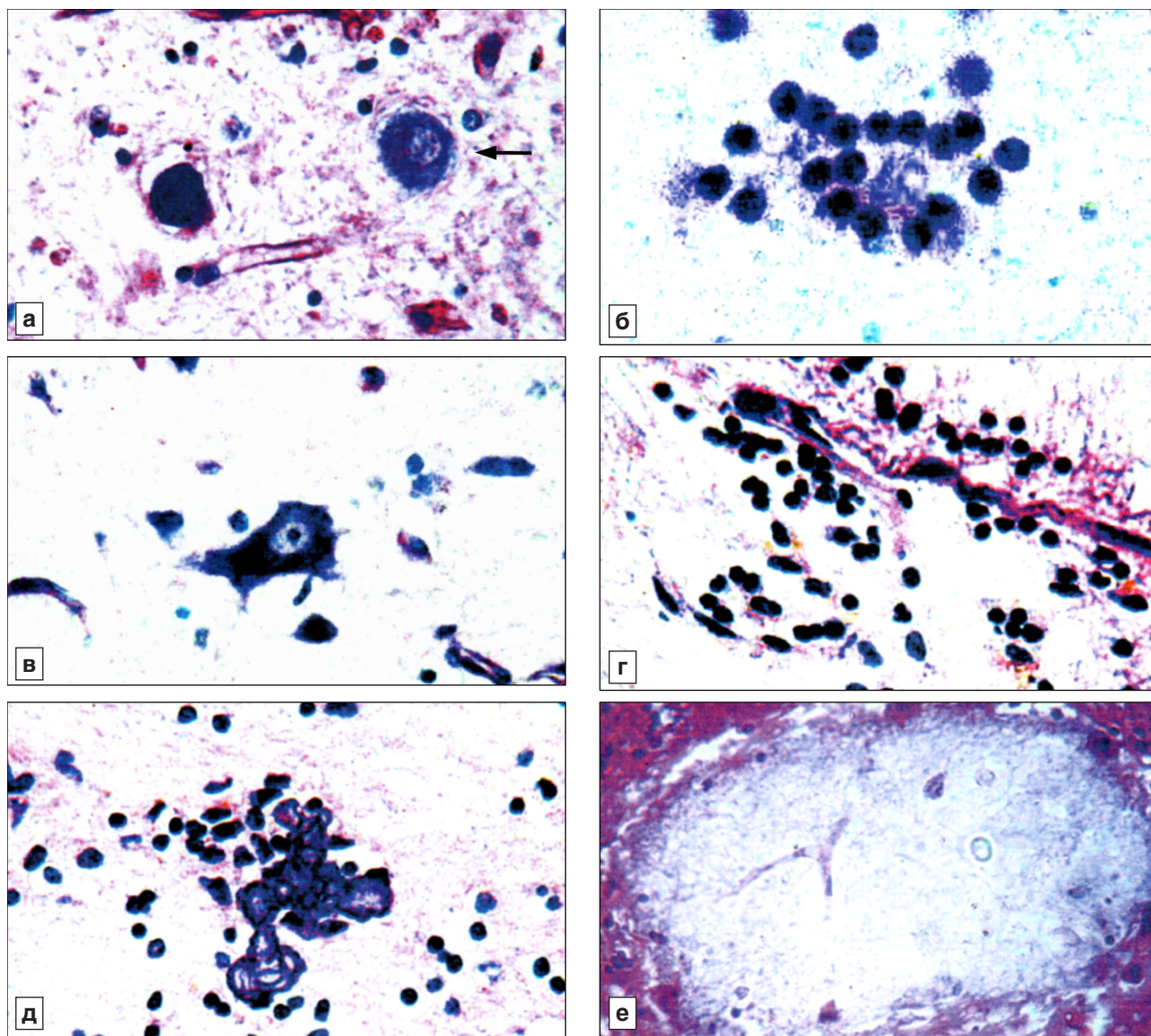


Рис. 1. Головной мозг человека в условиях хронической интоксикации этанолом.

а — некроз нейрона (стрелка); б — глиальный узелок, между клетками которого определяются фрагменты погибающих нейронов; в — увеличенный в размерах нейрон с большим количеством отростков; г — мелкая артерия с гиалинозом стенки; наличие по ходу сосуда инфильтрата из мононуклеарных клеток; д — отложение извести в ткани мозга; е — очаг демиелинизации. а, е — ШИК-реакция; б-д — гематоксилин — эозин. а, в, г-е — об. 20, ок. 10; б — об. 40, ок. 10

Удельная площадь различных тканевых компонентов головного мозга человека в контроле и при хронической интоксикации этанолом (ХИЭ) ( $\bar{x} \pm s_x$ , %)

Группы людей	Полушария большого мозга				Таламус				Продолговатый мозг			
	Нейроны	Глиоциты	Капилляры	Белое вещество	Нейроны	Глиоциты	Капилляры	Белое вещество	Нейроны	Глиоциты	Капилляры	Белое вещество
Контрольная	5,5±0,3	5,4±0,3	2,8±0,3	86,3±0,3	5,6±0,3	6,3±0,4	3,70±0,20	84,4±0,6	6,8±0,4	5,5±0,4	4,2±0,3	83,5±0,6
ХИЭ	4,70±0,20*	6,8±0,3**	2,8±0,3	85,7±0,5	4,50±0,20**	7,3±0,3*	3,4±0,3	83,7±0,7	5,6±0,3*	7,8±0,7**	4,2±0,3	82,4±0,7

\* Различия по сравнению с контролем значимы при  $P < 0,05$ ; \*\* при  $P < 0,01$ .

лись размытыми, а в ряде случаев эти структуры становились пылевидными или вообще не определялись. Часто в различных областях исследуемого мозга выявлялись глиальные узелки. Иногда между формирующими их ГЦ были видны резко уменьшенные в размерах нейроны или фрагменты погибших нейронов (см. рис. 1, б). Все это сопровождалось обеднением коры мозга и подкорковых ядер нейронами. При этом в головном мозгу встречались и значительно увеличенные в размерах нейроны с большим количеством толстых отростков (см. рис. 1, в). Важным элементом структурной перестройки мозга у людей с ХИЭ являлась очаговая и диффузная гиперплазия ГЦ.

Сосуды мозга были полнокровны. В средних и мелких мозговых артериях и венах выявлялись признаки склероза и гиалиноза средней оболочки (см. рис. 1, г). Многие из них имели неравномерную толщину стенки и неправильную форму просвета. Гиалинозу подвергались не только различные по калибру ветви артериального и венозного звена кровеносного бассейна головного мозга, но и КП. Стенка последних утолщалась, а просвет суживался. Обращало на себя внимание то, что по ходу измененных таким образом сосудов располагались инфильтраты из мононуклеарных клеток (см. рис. 1, г). Признаки периваскулярного и перичеселлюлярного отека на препаратах мозга разных людей по степени выраженности варьировали. Иногда в мозгу выявлялись свежие, а чаще старые, содержащие гемосидерин кровоизлияния.

У некоторых людей, независимо от их возраста, в разных регионах мозга встречались отложения извести (см. рис. 1, д) и мелкие кисты, чего не было в контрольном материале. При этом в ряде случаев обнаруживались очаги демиелинизации (см. рис. 1, е). Они представляли собой четко очерченные образования круглой или овальной формы, располагающиеся группами или поодиночке. В их пределах иногда можно было видеть сохранные сосуды микроциркуляторного русла и вакуолизированные нейроны, а БВ представлялось базофильным и мелкозернистым. Количество ГЦ здесь либо резко сокращалось, либо они совсем исчезали. Иногда в зонах демиелинизации происходило отложение извести, при этом её конгломераты формировали фестончатые структуры.

Стереометрическое исследование головного мозга людей с ХИЭ позволило выявить существенное изменение соотношения между удельной площадью различных тканевых компонентов этого органа (таблица). В частности, удельная площадь нейронов в коре предцентральной извилины полушарий большого мозга, медиального ядра таламуса и ядер продолговатого мозга сокращалась в 1,2 раза. В то же время, площадь, занимаемая ГЦ, напротив, возрастала в коре большого мозга в 1,3, в таламусе — в 1,2, а в продолговатом мозгу — в 1,4 раза. Это указывает на изменение соотношения между нейронным и глиоцитарным компонентами головного мозга в пользу последнего. Удельная площадь КП и БВ ни в одном из изученных отделов ЦНС не претерпевала существенных изменений (см. таблицу).

Данные морфометрического анализа материала показали, что в условиях ХИЭ диаметр КП в коре полушарий большого мозга и таламусе снижался в 1,4 раза, а в продолговатом мозгу — в 1,7 раза (рис. 2, а).

При определении численности капилляров на стандартной площади среза в изученных отделах головного мозга значимых различий между соответствующими показателями в контрольном материале и у людей с ХИЭ выявлено не было (см. рис. 2, б).

Результаты измерения тел нейронов в избранных для исследования отделах головного мозга свидетельствовали об их атрофических изменениях. Так, диаметр этих клеток в пирамидном слое коры предцентральной извилины сокращался с  $12,7 \pm 0,3$  до  $11,6 \pm 0,1$  мкм ( $P < 0,01$ ), а диаметр их ядер и ядрышек — с  $6,40 \pm 0,20$  до  $5,90 \pm 0,10$  мкм ( $P < 0,05$ ) и с  $2,30 \pm 0,10$  до  $2,0 \pm 0,10$  мкм ( $P < 0,05$ ). Размер клеток Пуркинью в мозжечке снижался с  $19,6 \pm 0,5$  до  $18,1 \pm 0,3$  мкм

( $P < 0,02$ ). Диаметр их ядер и ядрышек уменьшался, соответственно, с  $8,5 \pm 0,3$  до  $8,0 \pm 0,10$  мкм ( $P < 0,05$ ) и с  $3,20 \pm 0,10$  до  $2,80 \pm 0,10$  мкм ( $P < 0,001$ ). Число клеток Пуркинье на единице длины среза коры мозжечка снижалось с  $2,99 \pm 0,10$  до  $2,10 \pm 0,10$  ( $P < 0,001$ ).

**Обсуждение полученных данных.** Исследования показали, что ХИЭ у человека со временем приводит к грубым органическим изменениям в его головном мозгу, которые выражаются в склерозе и гиалинозе артерий различного уровня ветвления, вен и КП, на что указывают и другие авторы [8]. Однако нам не удалось выявить признаков атеросклеротического поражения артериальных ветвей, что вполне соответствует точке зрения ряда исследователей, показавших на аутопсийном и экспериментальном материале замедление развития атеросклероза при длительном поступлении в организм человека или подопытных животных этанола [11]. По ходу церебральных артерий и вен нами отмечено появление инфильтратов из мононуклеаров. Возможно, это связано с реакцией иммунной системы на повреждение с пропитыванием стенок сосудов плазменными белками при повторных многократных воздействиях на них этанола. Выявленные в мозгу кровоизлияния имеют различную давность, свежие — скорее всего, обусловлены острой постгеморрагической анемией у больных, погибших от ранений сердца и магистральных сосудов. Старые кровоизлияния, содержащие гемосидерин, являются результатом ранее происходившей острой алкогольной интоксикации, для которой геморрагический синдром является весьма характерным [10, 14].

Нарушения кровоснабжения мозга, связанные с поражением сосудов, а также повторные воздействия этанола на его ткань влекут за собой развитие тяжелых повреждений нейронов, а гибель последних сопровождается замещением их ГЦ, на что обращали внимание и другие исследователи [13, 15]. Следует отметить, что некоторые нейроны подвергаются гипертрофии с увеличением размеров как их тел, так и отростков, что, вероятно, является проявлением компенсаторной реакции ткани мозга на убыль части его нейронов. Обнаруженные в мозгу людей с ХИЭ петрификаты и микрокисты являются закономерным следствием обызвествления или рассасывания очагов некроза ткани мозга [10], образующихся при повторных эпизодах алкоголизации организма. Длительное воздействие этанола на головной мозг человека не ограничивается поражением его сосудистой системы и нейронов, страдают также ГЦ и БВ, что выражается в появлении в различных областях мозга очагов демиелинизации. Наряду

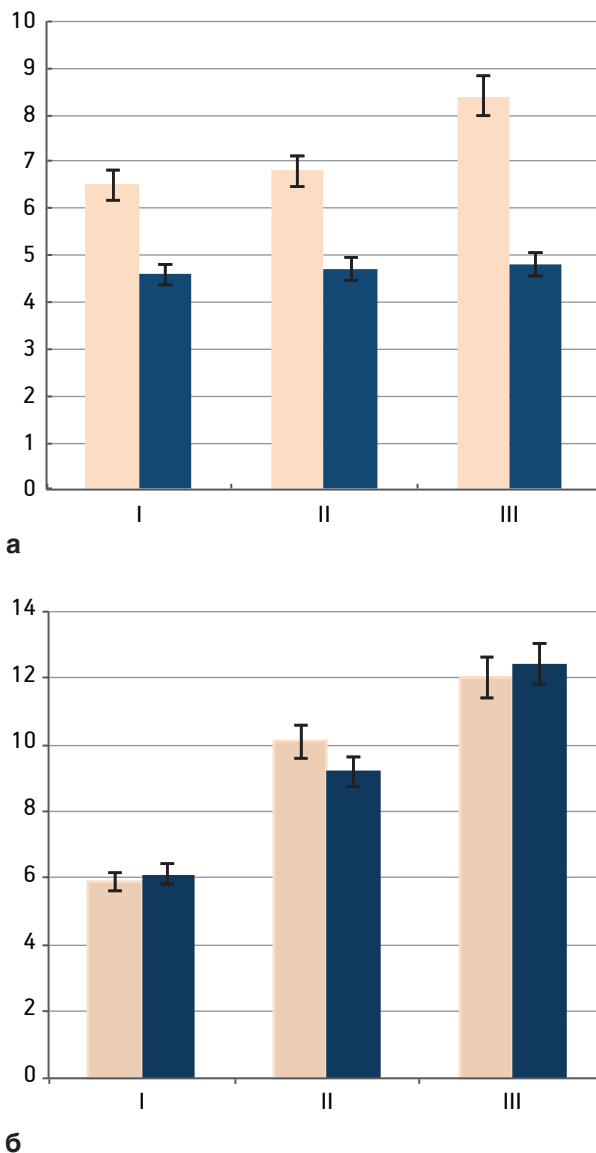


Рис. 2. Диаметр капилляров (а) и их численность (б) в различных отделах головного мозга у человека в норме (светлые столбики) и условиях хронической интоксикации этанолом (темные столбики).

По оси абсцисс — отделы головного мозга: I — кора большого мозга; II — таламус; III — продолговатый мозг; по оси ординат: а — диаметр капилляров (мкм); б — количество капилляров на стандартной площади среза. Вертикальные отрезки — значения стандартной ошибки

с отмеченным выше, обращает на себя внимание реакция ГЦ на повреждение мозга этанолом, которая выражается в увеличении их количества во всех исследованных отделах. Поэтому диффузный микроглиоз ткани мозга необходимо признать характерным признаком ХИЭ.

Описанные выше признаки структурного ремоделирования головного мозга людей с ХИЭ развиваются на протяжении многих лет. Со временем они приводят к грубым морфологическим изменениям этого органа и нарушают количе-

ственные взаимоотношения между образующими его тканевыми составляющими. Численность и объем нейронов во всех изученных отделах мозга снижаются за счет прогрессирующей атрофии и гибели этих клеток, что установлено методами как стерео-, так и морфометрии. Одновременно с этим увеличиваются показатели, характеризующие развитие глиального компонента.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили получить ряд новых данных о влиянии ХИЭ на головной мозг человека. Состояние различных его отделов у людей, длительное время подверженных действию алкоголя, впервые проанализировано не только на качественном уровне с использованием комплекса адекватных методов окраски препаратов, но и с применением широкого спектра морфометрических и стереометрических способов исследования, которые дали возможность представить изменения строения различных компонентов мозга под влиянием такого антропогенного фактора как этанол. Они позволили показать не только повреждение всех тканевых составляющих исследованного органа, но и возникающие в ходе этого развернутого во времени процесса приспособительные изменения в виде гипертрофии части нейронов, замещающих погибшие клетки. Установленные нами закономерности изменения головного мозга у людей, длительное время злоупотребляющих алкоголем, могут быть не только теоретически значимы, но и представлять интерес для организации эффективной помощи людям с наркологической зависимостью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М., Медицина, 2002.
2. Заиграев Г.Г. Проблемы алкоголизации населения России. Наркология, 2002, № 7, с. 2–7.
3. Зиматкин С.М. Окисление этанола в мозге. Вопр. наркол., 2007, № 2, с. 58–64.
4. Кактурский Л.В. Клиническая морфология алкогольной кардиомиопатии. Арх. пат., 2009, т. 71, № 5, с. 21–23.
5. Крыжановский Г.Н. Некоторые общепатологические и биологические категории: здоровье, болезнь, гомеостаз, сано-генез, адаптация, иммунитет. Новые подходы и определения. Пат. физиол., 2004, № 3, с. 3–7.
6. Леонтьева М.В. Особенности распространения употребления алкоголя подростками и молодежью в образовательной среде. Вопр. наркол., 2007, № 1, с. 31–39.
7. Павлов А.Л., Павлова А.З., Богомолов Д.В. и др. Морфологические изменения органов при различных формах алкогольной болезни. Вопр. наркол., 2012, № 3, с. 34–40.
8. Пауков В.С. и Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма. Арх. пат., 2004, т. 66, № 4, с. 3–9.
9. Саркисов Д.С. Некоторые особенности развития медико-биологических наук в последние столетия. Клин. мед., 2000, т. 78, № 7, с. 4–9.
10. Шорманов С.В. и Шорманова Н.С. Морфометрическая характеристика структур головного мозга человека в норме и в условиях острой интоксикации этанолом. Морфология, 2004, т. 125, вып. 3, с. 56–60.
11. Ashley M.L., Ferrence R. and Room R. Moderate drinking and health: report of an International Symposium. Can. Med. Assoc. J., 1994, v. 151, p. 1–20.
12. Balakrishnan R., Allender S., Scarborough P et al. The burden of alcohol-related ill health in the United Kingdom. J. Public Health (Oxf), 2009, v. 31, p. 366–373.
13. Cardenas V.A., Studhalme C. and Gazdzinski S. Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. Neuroimage, 2007, v. 34, p. 879–887.
14. Fitzherald D.J. and Radek K. Effect of acute ethanol exposure on the early inflammatory response after excisional injury. Alcoholism. Clin. Exp. Res., 2007, v. 31, № 2, p. 317–323.
15. Museridze D.P., Tsaishvili Ts.S., Svanidze I.K. and Khanayeva Z. Disorders in memory and learning of offspring of alcoholized female rats, and a possibility for correction of these changes. Neurophysiology, 2008, v. 40, № 2, p. 115–120.

Поступила в редакцию 21.05.2014

Получила в редакцию 22.07.2014

#### PECULIARITIES OF THE HUMAN BRAIN IN NORM AND IN CHRONIC ETHANOL INTOXICATION (MORPHOMETRIC STUDY)

*N.S. Shormanova and S.V. Shormanov*

To establish the peculiarities of structural remodeling of the brain and to identify quantitative relationships between its tissue components in norm and in chronic ethanol intoxication (CEI), various parts of this organ were studied in 30 alcoholic men aged 20 to 50 years at the 1<sup>st</sup> day after their death. The control group consisted of 15 men. A complex of histological, histochemical, stereometric and morphometric methods was used. It was shown that in CEI, the development of sclerosis and hyalinosis of vascular branches, as well as dystrophic, atrophic and hypertrophic changes of neurons took place in the brain. In addition, in places of necrotic foci, the appearance of calcifications and cysts was noted, together with the formation of demyelination foci and the development of diffuse microgliosis of the brain. All these changes were accompanied by the disruption of the quantitative relationship between tissue structures forming the brain. This was accompanied by the reduction of specific area of neurons due to their progressive atrophy and death. At the same time, the indices characterizing the development of the glial component were increased.

**Key words:** *brain, morphometry, structural remodeling, chronic ethanol intoxication*

Department of Human Anatomy, Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine and Medical Law, Yaroslavl' State Medical Academy