

УДК 616.83-005.4-092.9(23.03):612.014  
DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-153-166

## СОСУДИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ, ВОЗНИКШЕЙ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

М.С. Шувалова<sup>1, 2</sup>, А.С. Шаназаров<sup>1</sup>, Ю.Х.-М. Шидаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ Институт горной физиологии и медицины  
Национальной академии наук Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызстан;  
<sup>2</sup>ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина,  
г. Бишкек, Кыргызстан

*Горы занимают около 24 % территории суши. Здесь располагаются значительные природные ресурсы, освоение которых сопряжено с повышенным риском травматизма. Черепно-мозговая травма на горных высотах – частое явление, а микрососудистая дисфункция, как и в обычных условиях обитания человека, является ключевым звеном в цепи событий, развертывающихся в центральной нервной системе. Однако данных о состоянии сосудистых сплетений и микроциркуляции головного мозга при черепно-мозговой травме, возникшей в высокогорье, крайне мало.*

*Цель исследования – выявить закономерности ремоделирования сосудистых сплетений и основных звеньев микроциркуляции головного мозга при черепно-мозговой травме, возникшей в условиях высокогорья.*

*Материалы и методы. Объектом исследования послужили 46 белых беспородных лабораторных крыс-самцов весом 210–270 г, которым моделировалась черепно-мозговая травма в условиях низкогорья (высота 760 м над уровнем моря, г. Бишкек) и высокогорья (перевал Туя-Ашу, 3200 м над уровнем моря). Для воспроизведения черепно-мозговой травмы использовалась ударная модель weight drop method по Y. Tang. После воспроизведения травмы в условиях высокогорья животных транспортировали в условия низкогорья и на 3-и сут выводили из эксперимента путем передозировки хлороформа. Микроциркуляция изучалась микроскопическим методом с применением внутрисосудистого инъецирования раствором черной туши. Препараты изучались под микроскопом Olympus Vx40 (Япония). Параллельно проводилось серийное микрофотографирование с помощью цифрового фотоаппарата, подключенного к компьютеру, с одновременным протоколированием результатов. Морфометрия компонентов сосудистых сплетений головного мозга осуществлялась с помощью приложения для измерения микроскопических объектов Top View. Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS 16.0.*

*Результаты. Черепно-мозговая травма, возникшая в условиях высокогорья, приводит к сужению просвета капилляров на 52 % ( $p < 0,001$ ), при этом в сравнении с низкогорьем просвет капилляров в высокогорье уменьшается на 42 % ( $p < 0,001$ ). Отмечаются явления венозного полнокровия. Со стороны сосудистых сплетений в высокогорье регистрируется ремоделирование клеточного компонента: объем эндимиоцитов возрастает на 23 % ( $p < 0,05$ ), объем ядра – на 30 % ( $p < 0,001$ ), объем цитоплазмы – на 22 % ( $p < 0,05$ ).*

*Выводы. Черепно-мозговая травма привела к развитию цитотоксического отека стромы сосудистого сплетения и ремоделированию системы микроциркуляции головного мозга, что является патогенетической основой гипертензии и повышения внутричерепного давления. В высокогорье эти явления выражены в большей степени и сопровождаются признаками централизации кровообращения.*

**Ключевые слова:** микроциркуляция, сосудистые сплетения, головной мозг, черепно-мозговая травма, высокогорье.

**Введение.** Ежегодно в мире от черепно-мозговой травмы (ЧМТ) погибает более 5 млн чел. [1, 2]. По степени летальности ЧМТ конкурирует с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями [3, 4]. ЧМТ характеризуется не только тем, что она зани-

мает третье место по летальности, уступая в этом сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [3], но и потерей дееспособности оставшихся в живых пациентов [5–7]. Инвалидизация, утрата трудоспособности, когнитивные нарушения снижают качество жизни [8].

В генезе повреждения мозга после ЧМТ существенная роль отводится ишемическому каскаду [9], который приводит к снижению утилизации глюкозы, накоплению лактата, уменьшению количества АТФ и снижению активности АТФ-зависимых ионных насосов,  $\text{Ca}^{2+}$ -индуцированной деполяризации, эксайтотоксичности и клеточной смерти [9, 10]. Для оценки развития ишемического повреждения головного мозга Brain Trauma Foundation рекомендует использование мониторинга внутричерепного давления (ВЧД) и церебрального перфузионного давления (ЦПД) у всех пациентов с тяжелой ЧМТ [9, 11]. Отсюда становится очевидной актуальность исследования гемодинамики микроциркуляторного русла – пути перфузии мозга и сосудистого сплетения головного мозга (ССГМ) – органа, вырабатывающего спинномозговую жидкость (СМЖ), от состояния которой зависит ВЧД.

Сведений о состоянии сосудистого сплетения и гемодинамики головного мозга при черепно-мозговой травме в высокогорье в литературе крайне мало. Между тем ЧМТ на горных высотах – нередкое явление, а микрососудистая дисфункция, как и в обычных условиях обитания человека, может быть ключевым звеном в цепи событий, развертывающихся в центральной нервной системе.

**Цель исследования.** Оценить состояние микроциркуляторного русла и степень ремоделирования сосудистых сплетений желудочков головного мозга при черепно-мозговой травме в высокогорье.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на базе лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов Кыргызско-Российского Славянского университета (КРСУ) (760 м над уровнем моря) и высокогорной базе Института горной физиологии и медицины НАН КР (перевал Туя-Ашу, 3200 м над уровнем моря, атмосферное давление – 520–523 мм рт. ст., парциальное давление  $\text{O}_2$  – 105 мм рт. ст.). Объектом исследования послужили 46 белых беспородных лабораторных крыс-самцов весом 210–270 г. Предварительно животных разделили на 4 группы: в первую вошли здоровые, интактные животные, во вторую – крысы с моделированной ЧМТ в условиях низкогогорья, третью группу

составили интактные крысы, которые подвергались транспортировке в высокогорье, в четвертую группу вошли крысы, у которых ЧМТ была вызвана в условиях высокогорья. Для воспроизведения черепно-мозговой травмы использовалась ударная модель weight drop method по Y. Tang. Прибор для нанесения ЧМТ представляет собой горизонтальную станину с закрепленным на ней столиком для фиксации животного. У данного аппарата присутствует вертикальная металлическая труба высотой 1 м, внутри которой свободно перемещается груз массой 68 г. При воспроизведении ЧМТ груз, находящийся в трубе на высоте 90 см, приводили в действие, убирая механический регулятор высоты. Он, падая, наносил удар по стержню, через который энергия удара (0,6 Дж) передавалась на теменную область черепа животного [12, 13].

Все экспериментальные вмешательства осуществлялись в соответствии с соблюдением «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 267 от 19 июня 2003 г.). Протокол исследований одобрен локальным этическим комитетом при НПО «Профилактическая медицина» МЗ КР.

После экспериментального вмешательства в высокогорье животных транспортировали в Бишкек (760 м над уровнем моря) и в течение 3 сут содержали в стандартных условиях вивария. На 3-и сут после моделирования ЧМТ животных выводили из эксперимента путем передозировки хлороформа.

Для детального изучения системы микроциркуляции головного мозга был выбран микроскопический метод [14, 15], который в сочетании с инъекцией сосудов позволяет изучить ангиоархитектонику сосудистого русла, геометрию его сосудов, выявить количество сосудов, их диаметры, углы отхождения малых от более крупных, что в совокупности дает основания судить о состоянии гемореологии [16].

Двенадцати животным (по 3 крысы из каждой группы) проводили инъекцию сосудистого русла раствором черной туши на 10 % формалине (1:4) [17]. Перфузию кровеносных сосудов проводили посмертно, вводя взвесь туши через брюшную аорту.

Мозг, взятый для исследования, дополнительно фиксировался в 10 % растворе нейт-

рального формалина, обезживался в спиртах возрастающей концентрации и заливался в парафин. Из парафиновых блоков готовились срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивались гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Готовые просветленные и гистологические препараты изучались под микроскопом Olympus Vx40 (Япония). Одновременно проводилось серийное микрофотографирование с помощью цифрового фотоаппарата, подключенного к компьютеру, и параллельное протоколирование результатов. Морфометрия компонентов ССГМ осуществлялась с помощью приложения для измерения микроскопических объектов Top View.

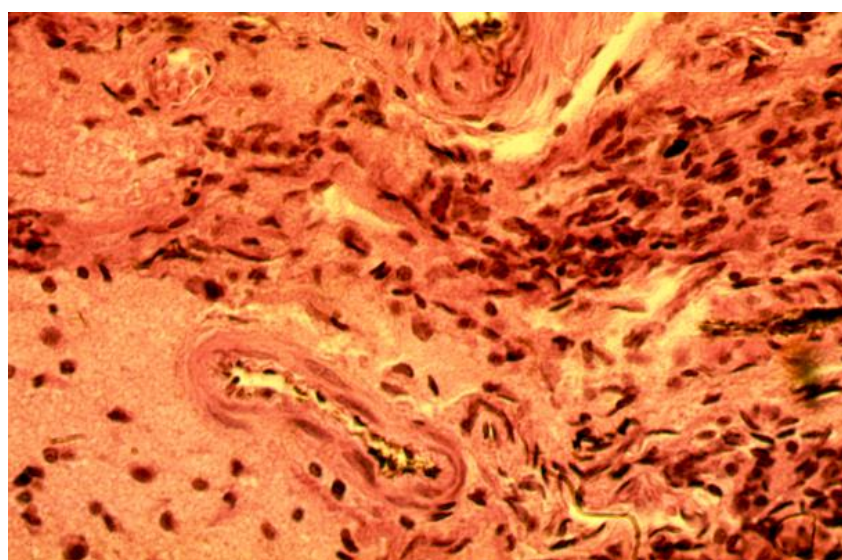
Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе SPSS 16.0. Нормальность распределения оценивалась согласно критерию Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения данных использовался параметрический t-критерий Стьюдента, в случае ненормального распределения – U-критерий Манна–Уитни. Достоверными считались отличия с уровнем значимости более 95 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** ЧМТ приводит крыс в состояние стресса и травматического шока. Они становятся гиподинамичными, у них нарушаются соматосенсорная ре-

акция, неврологический статус и поведение [18, 19].

В сосудистой системе головного мозга выделяют две взаимосвязанные подсистемы: систему макроциркуляции, расположенную практически на поверхности мозга и образующую русло для общего суммарного мозгового кровотока, и систему микроциркуляции, обеспечивающую кровоснабжение вещества мозга и формирующую сосудистое ложе для локального мозгового кровотока [20]. В наших исследованиях обе эти подсистемы подвергаются существенному ремоделированию.

У низкогогорной серии крыс с ЧМТ на микроциркуляторном уровне в зоне травмы обнаруживается расширение артерий, всех звеньев микроциркуляторного русла (МЦР) и вен, субарахноидальные кровоизлияния, набухание и отторжение мягкой мозговой оболочки, признаки воспаления на поверхности головного мозга (рис. 1). На гистологических препаратах в просвете артерий и вен встречается сепарация крови на форменные элементы и плазму, находящуюся в свернутом состоянии, от которой отходят фибриллярные структуры, прикрепляющиеся к сосудистой стенке. Эндотелий и медия сосудистой стенки отечные, в медиі отмечаются щели и вакуоли, заполненные отечной жидкостью.



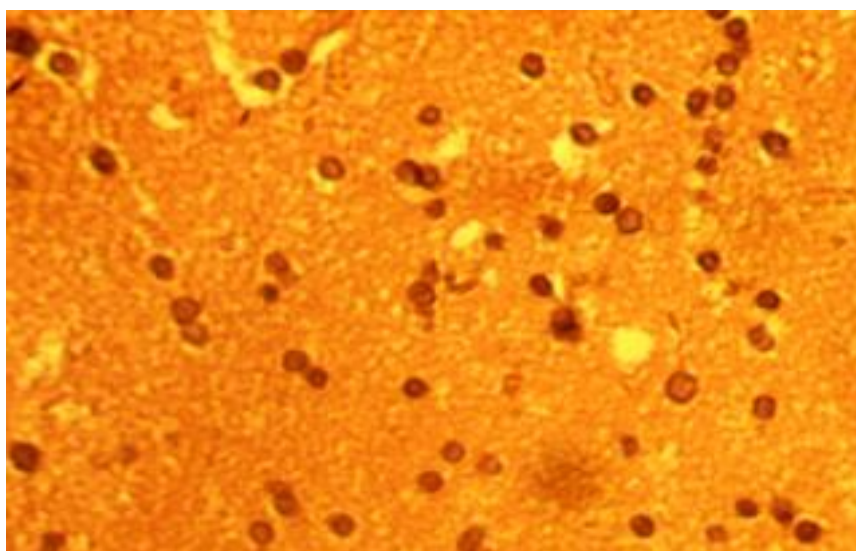
**Рис. 1.** Инфильтрация и отек вещества мозга; артериолы деформированы, застой крови в венах (окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ )

**Fig. 1.** Infiltration and brain swelling; arterioles are deformed, venous hyperemia (hematoxylin-eosin staining,  $\times 400$ )

По периферии места приложения удара отмечаются внутрисосудистые, околосоудистые компенсаторно-приспособительные, патологические, обратимые и необратимые явления. К внутрисосудистым обратимым изменениям относятся стаз крови, закупорка микрососудов крупными лейкоцитами. Эти явления имеют временный характер и служат фактором регуляции кровотока в пределах структурно-функциональной единицы головного мозга, т.е. относятся к компенсаторно-приспособительным. К патологическим, необрати-

мым изменениям относится образование тромбов в веноулярном отделе МЦР.

На уровне сосудистой стенки отмечается усиление извитости, что предохраняет от развития избыточного кровотока и перепадов давления крови в МЦР, т.е. имеет приспособительное значение. Наряду с этим наблюдаются повышение проницаемости, порозности и даже разрывы капилляров, приводящие к паравазальному отеку и микрокровоизлияниям в мягкой мозговой оболочке головного мозга, что носит патологический характер (рис. 2).



*Рис. 2.* Явления паравазального отека головного мозга (окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ )

*Fig. 2.* Paravasal cerebral edema (hematoxylin-eosin staining,  $\times 400$ )

К общим проявлениям ответа на уровне подсистемы микроциркуляции при ЧМТ относится спазм артериолярного звена МЦР. Интерпретировать его однозначно невозможно, так как в одних случаях спазм имеет защитное, а в других – патологическое значение. Например, спазм артериолярного звена МЦР направлен на снижение риска развития отека на уровне гематоэнцефалического барьера. В то же время он опасен развитием ишемического каскада и переходом компенсаторно-приспособительных реакций в патологические. В том и другом случаях наблюдается результат ауторегуляции локального мозгового кровотока.

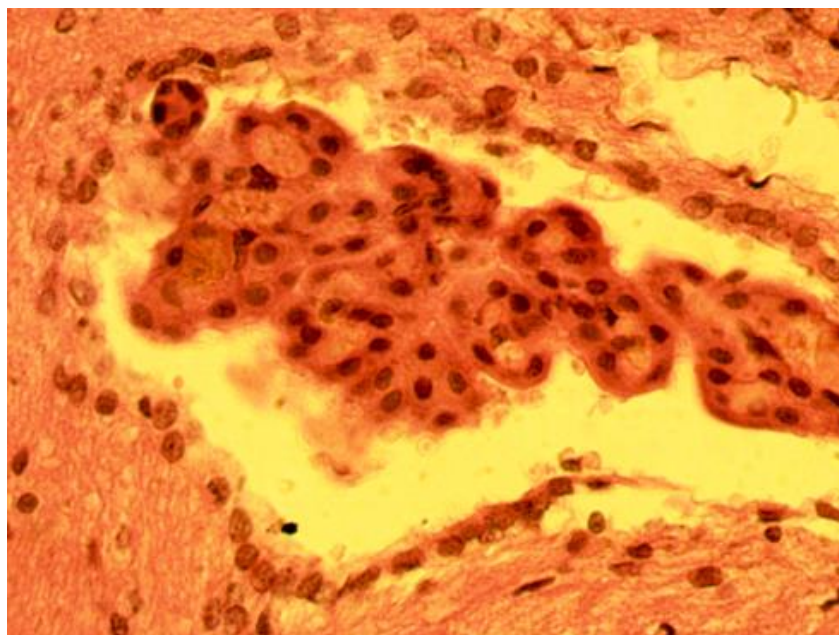
Известно, что ауторегуляторные реакции артериальных сосудов мозга имеют место не

только при сдвигах системной гемодинамики, но и при изменении давления спинномозговой жидкости [20]. В нашем исследовании особенности ремоделирования ССГМ, располагающихся в разных желудочках мозга, имеют как общие черты, так и определенные отличия. Одним из общих проявлений является гиперемия сосудистого компонента ССГМ. В результате дилатации и гиперемии сосудов ворсинки компактно прилегают одна к другой и границы между ними под микроскопом не выявляются. Во всех ССГМ отмечается застой крови в венозном сегменте, что сочетается с явлениями разделения крови на форменные элементы и плазму. Стенки вен деформируются и подвергаются плазморрагии. Стенки артерий спазмируются, что вызывает актив-

цию артериоло-венулярных анастомозов. В результате этого взвесь туши, инъецированной через брюшную аорту, проникает в венозные звенья ССГМ, что, несомненно, облегчает отток крови из ССГМ.

В ССГМ IV желудочка (рис. 3) наблюдаются паравазальные кровоизлияния, которые

отсутствуют в сосудистых сплетениях III и боковых желудочков. Это сочетается с расширением полости желудочка и нарушением целостности эпендимального покрова стенки. В боковых желудочках отмечаются очаги кровоизлияния под эпендимальным покровом с признаками воспалительной реакции.



**Рис. 3.** Гиперемия сосудистого сплетения IV желудочка головного мозга крыс при ЧМТ в низкогорье (окраска гематоксилин-эозином, ×400)

**Fig. 3.** Hyperemia of the choroid plexus of the 4<sup>th</sup> ventricle of the rat brain in craniocerebral injury in low mountains (hematoxylin-eosin staining, ×400)

Общая картина гемоциркуляции головного мозга при ЧМТ, возникшей в высокогорье, существенно отличается от низкогорной.

Так, в подсистеме макроциркуляции на месте нанесения травмы появляются внутрисосудистые, сосудистые, вокругсосудистые обратимые и необратимые изменения. К внутрисосудистым гемореологическим изменениям относятся конгломераты форменных элементов крови, образование «монетных столбиков» из эритроцитов, краевое стояние и прилипание лейкоцитов к эндотелию, маятникообразное течение крови. К обратимым изменениям сосудистой стенки относятся их спазм или дилатация, формирование извилин разной формы и величины, рекомбинация расположения ядер гладкомышечных и эндотелиальных клеток. К необратимым относятся щели и вакуоли в

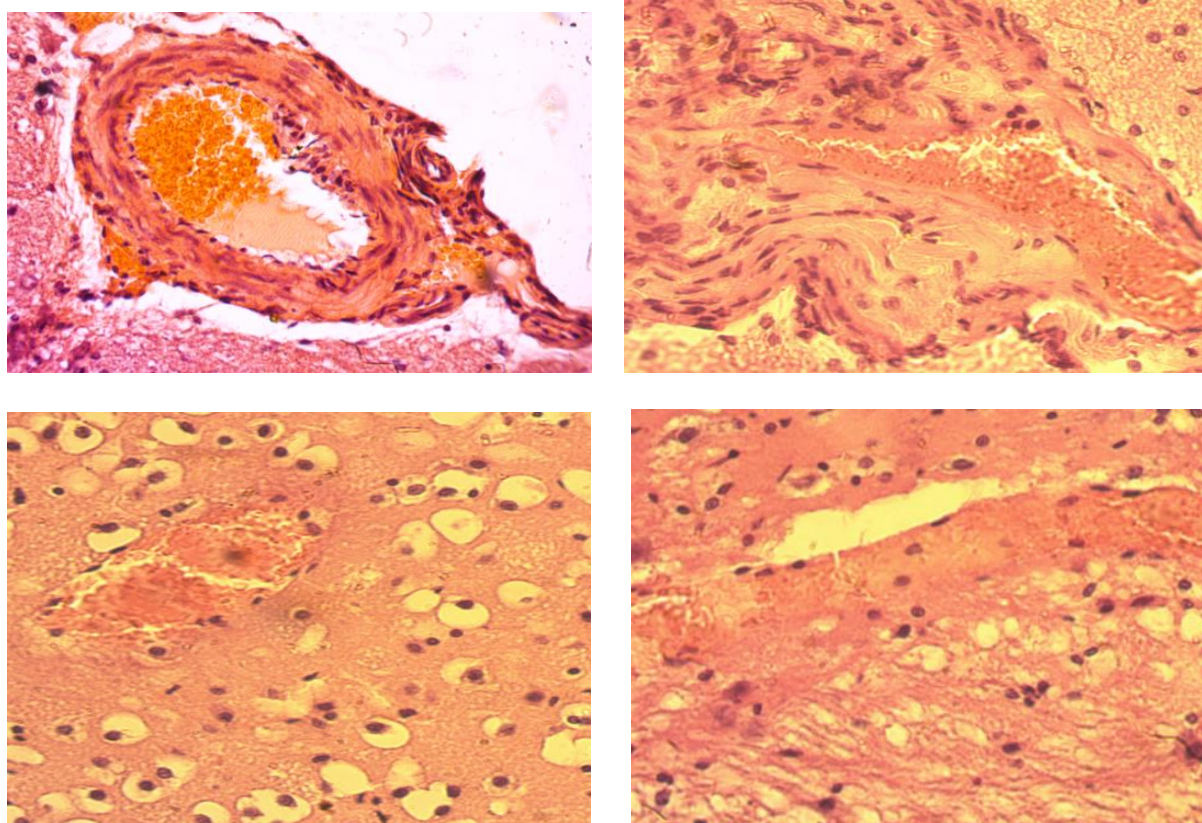
мембране, отторжение эндотелия и адвентиции, нарушение целостности всех трех оболочек сосудов. К обратимым паравазальным изменениям относятся отек, расширение околососудистых пространств, а к необратимым – массивные кровоизлияния и микроизлияния (рис. 4).

По периферии места нанесения травмы отмечаются генерализованный спазм мелких артериальных ветвей и артериол, чрезвычайная мозаичность ремоделирования подсистемы макроциркуляции в зависимости от топографии на поверхности головного мозга. На первый взгляд, представляется парадоксальным спазм мелких артериальных ветвей и артериол, когда системы и органы страдают от недостатка кислорода в условиях высокогорной гипоксической гипоксии. Кажется бы, в данной ситуации рациональнее иметь дело с

дилатацией артериального звена макроциркуляторной подсистемы сосудистой системы головного мозга с соответствующим увеличением церебрального кровотока. Однако этого не происходит. Напротив, в первые дни пребывания животных в условиях высокогорья наблюдается снижение объемной скорости кровотока в головном мозге [21]. Мозг располагается в ригидном вместилище черепа. Поэтому дополнительный приток крови привел бы к избыточному внутричерепному давлению. В данном случае проблема разрешается путем перераспределения кровотока в подсистеме микроциркуляции [22, 23]: часть крови из белого вещества перебрасывается в кору головного мозга. Так, по некоторым данным [21, 22], на 7-е сут пребывания собак на перевале Туя-Ашу объемная скорость кровотока в

головном мозге составила 54,4 мл/мин/100 г, которая до подъема на высоту равнялась 59,5 мл/мин/100 г. При этом объемная скорость кровотока в белом веществе снизилась с  $53,5 \pm 7,8$  до  $45,3 \pm 3,2$  мл/мин/100 г, тогда как в сером веществе – всего лишь с  $65,6 \pm 6,3$  до  $63,6 \pm 5,7$  мл/мин/100 г [22].

Другой особенностью является активация артериоло-венулярных анастомозов. Об этом свидетельствует тот факт, что взвесь туши, инъецированной через брюшную аорту, оказывается в венулярном звене МЦР. Целесообразность усиления артериоло-венулярных анастомозов можно связать с тем, что это способствует передаче высокоэнергетического артериального потока энергоемкому венозному. А это в свою очередь облегчает венозный отток из полости черепа.



**Рис. 4.** Внутрисосудистые и внесосудистые изменения микроциркуляции головного мозга (окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ )

**Fig. 4.** Intravascular and extravascular changes in brain microcirculation (hematoxylin-eosin staining,  $\times 400$ )

В микроциркуляторной подсистеме церебрального кровообращения ремоделирование характеризуется выраженной гетерогенностью. Поэтому далее обсуждаются наиболее общие его черты. В одних отделах головного мозга отмечается резкий спазм, вплоть до полного перекрытия просвета мелких артерий и артериол. В этих сосудах расположенные поперечно к сосудистой стенке ядра гладкомышечных и эндотелиальных клеток противоположных стенок сосудов соприкасаются между собой, манифестируя необратимую облитерацию артерий и артериол. Венозное звено при этом полнокровное с признаками застоя. Вокруг веноулярного и капиллярного звеньев отмечается отечность с элементами плазморрагии. Паравазальная отечная жидкость сдавливает прилежащее вещество мозга, в котором обнаруживается имбибиция форменных элементов крови, продукты распада которых вызывают нейровоспалительный эффект, цитотоксический отек и некротическую гибель клеток. В других участках мозга, напротив, отмечается гиперкапилляризация, сочетающаяся с паравазальным отеком, нарушением гематоэнцефалического барьера, мелкоклеточными кровоизлияниями, реактивным астроцитозом, индукцией апоптоза. Также имеются участки без каких-либо нарушений на уровне световой микроскопии. Отмеченная мозаичность ремоделирования микроциркуляторной подсистемы кровеносного русла мозга, по-видимому, связана с ауторегуляцией локального кровотока, а также с состоянием спинномозговой жидкости. Так, при повышении давления спинномозговой жидкости наблюдается снижение трансмурального давления и уменьшение растягивающей сосуды силы, что вызывает ауторегуляторную дилатацию мозговых артерий, а также усиление оттока венозной крови за счет повышения тонуса венозных сосудов мозга [20].

В свою очередь количество, давление и другие свойства спинномозговой жидкости, как показали результаты экспериментальных исследований, сопряжены с морфофункциональным состоянием ССГМ, которое после нанесения ЧМТ в высокогорье отличается от данных, полученных в низкогорье. Так, средний диаметр сосудов меньше показателей не

только нормы, но и значений после нанесения ЧМТ в низкогорье. На препаратах видно, что одни сосуды дилатированы, заполнены кровью либо инъекционной массой, а другие – спазмированы и пусты. Даже в пределах сосудистого сплетения одного желудочка головного мозга встречаются участки гипер- и гиповаскуляризации. В отдельных случаях в соединительной строме выявляются очаги геморрагий, отеки, клеточная инфильтрация.

В отличие от данных, полученных в низкогорье, часто встречается нарушение ликворознцефалического барьера. Например, отмечается отслоение эпендимальной выстилки желудочков головного мозга. По всей вероятности, при этом происходит разрыв иммунопозитивных отростков эпендимоцитов в области субвентрикулярной зоны. В этих случаях наблюдаются очаги нейровоспаления, мелкоочечных кровоизлияний, клеточной инфильтрации в паравентрикулярной зоне головного мозга.

Размеры эпендимоцитов при ЧМТ в высокогорье значительно превышают данные, полученные в низкогорье, что указывает на отек клетки. Характерна эктопия эпендимоцитов в сторону полости желудочков и прилежащей соединительной ткани, которая не наблюдалась в опытах в низкогорье.

Морфометрия сосудистых сплетений желудочков головного мозга показала, что ЧМТ существенно отражается на показателях стромально-клеточного баланса (табл. 1): у животных, перенесших ЧМТ, на 3-и сут отмечается увеличение объема клетки в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ), в 3,4 раза ( $p < 0,001$ ) увеличивается объем ядра, объем цитоплазмы возрастает в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ), при этом ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) в группе крыс с ЧМТ в низкогорье достоверно не отличается от показателей контрольной группы.

Аналогичные изменения отмечаются и при ЧМТ, возникшей в высокогорье (табл. 1). Здесь объем эпендимальной клетки, объем ядра, объем цитоплазмы и ЯЦО увеличиваются на 35, 256, 30 и 133 % соответственно ( $p < 0,001$ ).

При анализе влияния высокогорья на эпендимоциты сосудистого сплетения (табл. 1) можно отметить, что у животных, подверг-

шихся транспортировке на высоту 3200 м над уровнем моря, отмечается тенденция к набуханию клетки и ее главных компонентов. Так, объем эндимимальной клетки у крыс, побывавших в высокогорье, увеличивается в 3,4 ра-

за ( $p < 0,001$ ), объем ядра возрастает на 26 %, объем цитоплазмы – в 3,6 раза, а ЯЦО у транспортированных в горы животных снижается на 58 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с низкогорной серией.

Таблица 1

Table 1

**Сравнительный анализ элементов стромального компонента (эндотелиоцитов) сосудистых сплетений головного мозга в низко- и высокогорье**

**Comparative analysis of elements of the stromal component (endotheliocytes) of the cerebral vascular plexus in low and high altitudes**

Группа Group		Объем клетки, нм <sup>3</sup> Cell volume, nm <sup>3</sup>	Объем ядра, нм <sup>3</sup> Nucleus volume, nm <sup>3</sup>	Объем цитоплазмы, нм <sup>3</sup> Cytoplasm volume, nm <sup>3</sup>	ЯЦО Nuclear- cytoplasmic correlation
Низкогорье Low altitudes	Контроль Control	7583,2±379,8	520,5±25,5	7062,7±373,7	0,070±0,004
	ЧМТ Craniocerebral injury	28724,05±2084,80 ***	1796,2±84,7 ***	26927,8±2110,2 ***	0,070±0,005
Высокогорье High altitudes	Контроль Control	26114,2±1633,4 ^^^	658,1±35,5 ^^	25456,07±1627,7 ^^^	0,300±0,002 ^^^
	ЧМТ Craniocerebral injury	35464,3±1413,6 ****^	2344,9±104,7 ****^^^	33119,4±1369,9 ****^	0,070±0,003 ***

**Примечания:** 1. Различия достоверны в группах с ЧМТ по сравнению с контролем в низкогорье/высокогорье: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

2. Различия достоверны в группах высокогорья в сравнении с группами низкогорной серии опытов: ^ –  $p < 0,05$ ; ^^ –  $p < 0,01$ ; ^^ –  $p < 0,001$ . Далее обозначения те же.

**Notes:** 1. Differences are significant in the groups with craniocerebral injuries in comparison with the control in the low/high altitudes: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\* –  $p < 0.001$ .

2. Differences are significant in the high-altitude groups in comparison with low-altitude groups: ^ –  $p < 0.05$ ; ^^ –  $p < 0.01$ ; ^^ –  $p < 0.001$ . Hereafter, designations are the same.

Значимые отличия отмечаются в показателях клеточных компонентов и у животных с ЧМТ, воспроизведенной в горах. Так, на 3-и сут эксперимента объем эндимимоцитов возрастает на 23 % ( $p < 0,05$ ), объем ядра – на 30 % ( $p < 0,001$ ), объем цитоплазмы – на 22 % ( $p < 0,05$ ). При этом ЯЦО остается без

достоверно значимых изменений с сравнении с соответствующей низкогорной серией опытов.

Колебания числовых параметров наблюдаются и при морфометрии сосудистого компонента ССГМ в различных сериях эксперимента.



Таблица 2

Table 2

**Сравнительный анализ элементов сосудистого компонента  
сосудистых сплетений головного мозга в низко- и высокогорье, нм**

**Comparative analysis of elements of the vascular component  
of the cerebral vascular plexus in low-and high-altitudes, nm**

Группы Groups		Диаметр капилляров Capillary diameter	Диффузионное расстояние Diffusion distance
Низкогорье Low altitudes	Контроль Control	23,84±0,30	28,5±0,5
	ЧМТ Craniocerebral injury	20,75±0,90**	30,91±0,40***
Высокогорье High altitudes	Контроль Control	25,30±1,06	29,6±0,5
	ЧМТ Craniocerebral injury	12,18±0,80***^^^	29,5±0,4^

При ЧМТ, возникшей в условиях низкогорья (табл. 2), отмечается уменьшение просвета функционирующих капилляров на 23 % от исходных данных ( $p < 0,01$ ). Диффузионное расстояние при этом имеет тенденцию к увеличению.

Под влиянием высокогорья ЧМТ приводит к значительному сужению просвета капилляров (табл. 2): диаметр капилляров уменьшается на 52 % ( $p < 0,001$ ), а диффузионное расстояние не имеет достоверных отличий от контрольной группы.

Анализ сосудистого компонента (табл. 2) показал, что при транспортировке крыс в высокогорье диаметр капилляров достоверно не изменяется.

При ЧМТ, возникшей на горных высотах, напротив, отмечается сужение капиллярного диаметра на 42 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с величинами, полученными в низкогорье.

Вышеприведенные результаты собственных исследований вполне согласуются с литературными данными. Так, Zhang Ch. et al. [24] отмечают, что уже через 1 ч после травмы наблюдаются точечные кровоизлияния вокруг кровеносных сосудов в поврежденном участке головного мозга, что сопровождается расширением интерстициального пространства и признаками вазогенного отека с нарушением гематоэнцефалического барьера. Че-

рез 6 ч после ЧМТ отмечается набухание глиальных клеток, цитоплазма просветляется вследствие нарастания внутриклеточного отека. Помимо увеличения объема цитоплазмы отмечается увеличение объема ядер и других органелл глиальных клеток. Через 24 ч внутриклеточный отек усиливается и сопровождается воспалительной инфильтрацией и пролиферацией микроглии.

Исходя из данных [24] повреждение гематоэнцефалического барьера наблюдается через 1 ч после черепно-мозговой травмы, что позволяет предположить, что оно происходит раньше, чем отек мозга. Механические стрессы, связанные с ЧМТ, повреждают кровеносные сосуды в головном мозге, вызывая более мелкие кортикальные кровоизлияния и ушибы, а также более крупные кровоизлияния, такие как субдуральные и эпидуральные гематомы, которые могут привести к ишемии головного мозга на более поздних стадиях травмы. Образование посттравматического отека мозга может повысить внутричерепное давление внутри неподатливой черепной полости, а это в свою очередь может снизить церебральное перфузионное давление и вызвать ишемию [25].

**Выводы:**

1. ЧМТ вызывает выраженное ремоделирование макро- и микроподсистем кровенос-

ного русла головного мозга независимо от места проведения опытов.

2. В условиях высокогорья изменения стромального компонента сосудистых сплетений и запуск артериол с явлениями венозного полнокровия выражены в большей степени, чем в низкогорье.

3. Преобразование сосудистой системы головного мозга сопряжено со структурно-

функциональными изменениями ССГМ, а также количеством и составом спинномозговой жидкости.

4. Морфометрическая реорганизация ССГМ, направленная на стимуляцию образования спинномозговой жидкости, имеет компенсаторно-приспособительное значение в условиях формирования ишемического каскада, особенно в высокогорье.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. *Peden M.* World report in road traffic injury prevention. Summary. Geneva: World health Organization; 2004. 120.
2. *Белошицкий В.В.* Принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте. Украинский нейрохирургический журнал. 2008; 4: 9–15.
3. *McGraw C.P., Pashayan A.G., Wendel O.T.* Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment. Stroke. 1976; 7 (5): 485–488.
4. *Мартынова О.В., Анциферов О.В., Мартынов М.А., Череватенко Р.Ф., Нестерова Н.И., Нестеров А.В.* Исследование нейродинамических нарушений у крыс при черепно-мозговой травме. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019; 5 (3): 1/9–7/9.
5. *Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов АА.* Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. В 3 т. Т. 1. М.: Антидор; 1998. 550.
6. *Marklund N., Hillered L.* Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development: where do we go from here? Br. J. Pharmacol. 2011; 164 (4): 1207–1229.
7. *McAllister T.W.* Neurobiological consequences of traumatic brain injury. Dialogues Clin. Neurosci. 2011; 13 (3): 287–300.
8. *Дмитриенко Е.В., Филатенкова Т.А., Рыбакина Е.Г., Кориева Е.А.* Поведенческие реакции животных после экспериментальной черепно-мозговой травмы: влияние препарата нуклеотидной природы. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2014; 11 (3): 180–191.
9. *Дзяк Л.А., Кобеляцкий Ю.Ю., Йовенко И.А., Царев А.В.* Интенсивная терапия повреждений мозга и ранняя нейрореабилитация при политравме с превалированием тяжелой черепно-мозговой травмы. Опыт применения оригинального амантадина сульфата (ПК-МЕРЦ, «Мерц форма ГМБХ и К°»). Медицина неотложных состояний. 2015; 8 (71): 57–65.
10. *Дафин Ф. Мурешану.* Нейропротекция и нейропластичность при черепно-мозговой и спинальной травме. Международный медицинский журнал. 2007; 6 (16). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3820> (дата обращения: 22.09.2020).
11. *Bratton S.J., Chestnut R., Ghajar J.* Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury IX. Cerebral perfusion thresholds. J. Neurotrauma. 2007; 24: 59–64.
12. *Tang Y.P., Noda Y., Hasegawa T., Nabeshima T.* A concussive-like brain injury model in mice (I): impairment in learning and memory. J. Neurotrauma. 1997; 14: 851–862.
13. *Tang Y.P., Noda Y., Hasegawa T., Nabeshima T.* A concussive-like brain injury model in mice (II): selective neuronal loss in the cortex and hippocampus. J. Neurotrauma. 1997; 14: 863–873.
14. *Савчук Р.Н.* Состояние гемомикроциркуляторного русла легких в условиях промышленного загрязнения атмосферы. Світ медицини та біології. 2014; 2 (44): 160.
15. *Свиницкая Л.Н.* Исследование кровеносного русла интактного желудка человека с помощью инъекционно-коррозионного метода. Світ медицини та біології. 2014; 2 (44): 160–163.
16. *Крылова Н.В., Соболева Т.М.* Микроциркуляторное русло человека. М.; 1986. 62.
17. *Свиницкая Н.Л., Шерстюк О.А., Гринь В.Г., Пилюгин А.В., Каценко А.Л.* Особенности ангиоархитектоники кровеносного русла желудка человека. М.; 2019. 152.

18. Волкович О.В., Захаров Г.А., Горохова Г.И. Влияние глибенкламида на неврологический статус крыс с черепно-мозговой травмой. Вестник ТГУ. 2017; 22 (2): 271–273.
19. Захаров Г.А., Волкович О.В., Горохова Г.И. Влияние глибенкламида на время соматосенсорной реакции у крыс с черепно-мозговой травмой. Вестник КРСУ. 2015; 15 (4): 36–37.
20. Бабиянц А.Я., Хананашвили Я.А. Мозговое кровообращение, физиологические аспекты и современные методы исследования. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2018; 3: 46–54.
21. Нарбеков О.Н., Шидаков Ю.М. Высокогорное легочное сердце. М.; 1991. 244.
22. Балыкин М.В. Механизмы регуляции микроциркуляторного гемостаза в условиях гор. В кн.: Абдумаликова И.А., Балыкин М.В., Горохова Г.И., Гринько Л.Г., Шидаков Ю.Х.-М., ред. Горная микроангиология. М.: КРСУ; 2019: 50–64
23. Шидаков Ю.Х.-М., Каркобатов Х.Д., Текеева Ф.А. Высокогорная кардиоангиология. М.; 2001. 228.
24. Zhang C., Chen J., Lu H. Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of traumatic brain injury. Mol. Med. Rep. 2015; 12: 7351–7357.
25. Chodobski A., Zink B.J., Szymdynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. Transl. Stroke Res. 2011; 2 (4): 492–516.

Поступила в редакцию 20.09.2020; принята 03.11.2020.

#### Авторский коллектив

**Шувалова Мария Сергеевна** – аспирант, ГУ Институт горной физиологии и медицины Национальной академии наук Кыргызской Республики. 720048, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Горького, 1/5; преподаватель, ГБОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина. 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, д. 44; e-mail: masha\_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-090X>.

**Шидаков Юсуф Хаджи-Махмудович** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментального моделирования процессов, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина. 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: ychidakov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-844X>.

**Шаназаров Алмаз Согомбаевич** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории физиологии и психологии деятельности, ГУ Институт горной физиологии и медицины Национальной академии наук Кыргызской Республики. 720048, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Горького, 1/5; e-mail: ifepv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-2186>.

#### Образец цитирования

Шувалова М.С., Шаназаров А.С., Шидаков Ю.Х.-М. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при черепно-мозговой травме, возникшей в условиях высокогорья. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 153–166. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-153-166.

## VASCULAR PLEXUS AND BRAIN MICROCIRCULATION IN HIGH ALTITUDE CRANIOCEREBRAL INJURY

M.S. Shuvalova<sup>1,2</sup>, A.S. Shanazarov<sup>1</sup>, Yu.Kh.-M. Shidakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Mountain Physiology and Medicine,

National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>2</sup> Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

*Mountains occupy about 24 % of the land surface. There are significant natural resources here, the development of which is associated with an increased traumatic risks. Craniocerebral injuries in the mountains are very frequent, and microvascular dysfunction, as under ordinary conditions, is a key element in the chain of events in the central nervous system. However, there are very few data on vascular plexuses and brain microcirculation in craniocerebral injury that occurs in the mountains.*

The aim of the study is to reveal the patterns in remodeling of vascular plexuse and main elements of brain microcirculation in craniocerebral injury that occurs in the mountains.

**Materials and Methods.** The study enrolled 46 white outbred male laboratory rats (210–270 g) with simulated low-mountain (760 m above sea level, Bishkek) and high- mountains (Too Ashuu mountain pass, 3200 m above sea level) traumatic brain injury. The authors used the weight-drop method (Y. Tang technique) to reproduce the traumatic brain injury. After reproduction of the trauma in high altitudes, the animals were transported to low altitudes and on the 3<sup>rd</sup> day the rats were sacrificed with chloroform overdose. The authors studied microcirculation using a microscopic method with black ink intravascular injection. Olympus Bx40 microscope (Japan) was used for this purpose. At the same time, serial microphotography with simultaneous recording of the results was carried out using a digital camera connected to a computer. The morphometry of the vascular plexuse brain components was carried out with Top View application used for measuring microscopic objects. SPSS 16.0 software was used to process statistical data.

**Results.** Craniocerebral injury that occurs in high mountains causes the narrowing of the capillary lumen by 52 % ( $p<0.001$ ). In comparison with low mountains, the capillary lumen in high mountains decreases by 42 % ( $p<0.001$ ). Venous plethora is observed. In vascular plexuses in the highlands, remodeling of the cellular component is recorded: ependymocyte volume increases by 23 % ( $p<0.05$ ), nucleus volume – by 30 % ( $p<0.001$ ), and cytoplasm volume – by 22 % ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** Craniocerebral injury leads to the development of cytotoxic edema in the vascular plexus stroma and to remodeling of brain microcirculation, which is the pathogenetic basis for hypertension and increased intracranial pressure. In the highlands, these phenomena are more pronounced and are accompanied by blood flow centralization.

**Keywords:** microcirculation, vascular plexuses, brain, craniocerebral injury, highlands.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Peden M. *World report in road traffic injury prevention. Summary*. Geneva: World health Organization; 2004. 120.
2. Beloshitskiy V.V. Printsipy modelirovaniya cherepno-mozgovoy travmy v eksperimente [Principles of traumatic brain injury modeling in experiment]. *Ukrainskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal*. 2008; 4: 9–15 (in Russian).
3. McGraw C.P., Pashayan A.G., Wendel O.T. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment. *Stroke*. 1976; 7 (5): 485–488.
4. Martynova O.V., Antsiferov O.V., Martynov M.A., Cherevatenko R.F., Nesterova N.I., Nesterov A.V. Issledovanie neyrodinamicheskikh narusheniy u krys pri cherepno-mozgovoy travme [Neurodynamic disorders in rats with traumatic brain injury]. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2019; 5 (3): 1/9–7/9 (in Russian).
5. Konovalov A.N., Likhterman L.B., Potapov AA. *Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme* [Clinical guidelines for traumatic brain injury]. In 3 parts, P. 1. Moscow: Antidor; 1998. 550 (in Russian).
6. Marklund N., Hillered L. Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development: where do we go from here? *Br. J. Pharmacol*. 2011; 164 (4): 1207–1229.
7. McAllister T.W. Neurobiological consequences of traumatic brain injury. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2011; 13 (3): 287–300.
8. Dmitrienko E.V., Filatenkova T.A., Rybakina E.G., Korieva E.A. Povedencheskie reaktsii zhitovnykh posle eksperimental'noy cherepno-mozgovoy travmy: vliyanie preparata nukleotidnoy prirody [Behavioral reactions of animals after experimental traumatic brain injury: Effect of a nucleotide drug]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2014; 11 (3): 180–191 (in Russian).
9. Dzyak L.A., Kobelyatskiy Yu.Yu., Yovenko I.A., Tsarev A.V. Intensivnaya terapiya povrezhdeniy mozga i rannaya neyrorabilitatsiya pri politravme s prevaleirovaniem tyazheloy cherepno-mozgovoy travmy. Opyt primeneniya original'nogo amantadina sul'fata (PK-MERTs, «Merts forma GMBKh i K<sup>o</sup>») [Intensive therapy of brain damage and early neurorehabilitation in polytrauma with prevalence of severe traumatic brain injury. Use of original amantadine sulfate]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2015; 8 (71): 57–65 (in Russian).

10. Dafin F. Mureshanu. Neyroprotektsiya i neyroplastichnost' pri cherepno-mozgovoy i spinal'noy travme [Neuroprotection and neuroplasticity in traumatic brain and spinal trauma]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 6 (16). Available at: <http://www.mif-ua.sot/archive/article/3820> (Accessed: 22.09.2020) (in Russian).
11. Bratton S.J., Chestnut R., Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury IX. Cerebral perfusion thresholds. *J. Neurotrauma*. 2007; 24: 59–64.
12. Tang Y.P., Noda Y., Hasegawa T., Nabeshima T. A concussive-like brain injury model in mice (I): impairment in learning and memory. *J. Neurotrauma*. 1997; 14: 851–862.
13. Tang Y.P., Noda Y., Hasegawa T., Nabeshima T. A concussive-like brain injury model in mice (II): selective neuronal loss in the cortex and hippocampus. *J. Neurotrauma*. 1997; 14: 863–873.
14. Savchuk R.N. Sostoyanie gemomikrotsirkulyatornogo rusla legkikh v usloviyakh promyshlennogo zagryazneniya atmosfery [Hemomicrocirculatory lungs bed under industrial air pollution]. *Svit meditsini ta biologii*. 2014; 2 (44): 160 (in Russian).
15. Svintsitskaya L.N. Issledovanie krovenosnogo rusla intaktnogo zheludka cheloveka s pomoshch'yu in'eksionno-korroziionnogo metoda [Investigation of the intact human stomach bloodstream using the injection-corrosion method]. *Svit meditsini ta biologii*. 2014; 2 (44): 160–163 (in Russian).
16. Krylova N.V., Soboleva T.M. *Mikrotsirkulyatornoe ruslo cheloveka* [Human microcirculatory bed]. Moscow; 1986. 62 (in Russian).
17. Svintsitskaya N.L., Sherstyuk O.A., Grin' V.G., Pilyugin A.V., Katsenko A.L. *Osobennosti angi-oarkhitektoniki krovenosnogo rusla zheludka cheloveka* [Characteristics of bloodstream angioarchitectonics of the human stomach]. Moscow; 2019. 152 (in Russian).
18. Volkovich O.V., Zakharov G.A., Gorokhova G.I. Vliyanie glibenklamida na nevrologicheskiy status krysa s cherepno-mozgovoy travmoy [Glibenclamide effect on neurological status of rats with traumatic brain injury]. *Vestnik TGU*. 2017; 22 (2): 271–273 (in Russian).
19. Zakharov G.A., Volkovich O.V., Gorokhova G.I. Vliyanie glibenklamida na vremya somatosensornoy reaktsii u krysa s cherepno-mozgovoy travmoy [Glibenclamide effect on the time of somatosensory response in rats with traumatic brain injury]. *Vestnik KRSU*. 2015; 15 (4): 36–37 (in Russian).
20. Babiyants A.Ya., Khananashvili Ya.A. Mozgovoe krovoobrashchenie, fiziologicheskie aspekty i sovremennyye metody issledovaniya [Cerebral circulation, physiological aspects and modern research methods]. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii*. 2018; 3: 46–54 (in Russian).
21. Narbekov O.N., Shidakov Yu.M. *Vysokogornoe legochnoe serdtse* [High-altitude pulmonary heart]. Moscow; 1991. 244 (in Russian).
22. Balykin M.V. Mekhanizmy regulyatsii mikrotsirkulyatornogo gemostaza v usloviyakh gor [Regulation mechanisms of microcirculatory hemostasis in the mountains]. V kn.: Abdumalikova I.A., Balykin M.V., Gorokhova G.I., Grin'ko L.G., Shidakova Yu.Kh.-M. *Gornaya mikroangiologiya*. Moscow: KRSU; 2019: 50–64 (in Russian).
23. Shidakov Yu.Kh.-M., Karkobotov Kh.D., Tekeeva F.A. *Vysokogornaya kardioangiologiya* [High altitude cardio-angiology]. Moscow; 2001. 228. (in Russian).
24. Zhang C., Chen J., Lu H. Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of traumatic brain injury. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12: 7351–7357.
25. Chodobski A., Zink B.J., Szmydynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl. Stroke Res.* 2011; 2 (4): 492–516.

Received 20 September 2020; accepted 03 November 2020.

### Information about the authors

**Shuvalova Mariya Sergeevna**, Postgraduate Student, Institute of Mountain Physiology and Medicine, National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic. 720048, Kyrgyz Republic, Bishkek, Gorky St., 1/5; Lecturer, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin. 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kievskaya St., 44; e-mail: masha\_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-090X>.

**Shidakov Yusuf Khadzhi-Makhmudovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory for Experimental Process Simulation, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin. 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kievskaya St., 44; e-mail: ychidakov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-844X>.

**Shanazarov Almaz Sogombaevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Physiology and Activity Psychology, Institute of Mountain Physiology and Medicine, National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic. 720048, Kyrgyz Republic, Bishkek, Gorky St., 1/5; e-mail: ifepv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-2186>.

**For citation**

Shuvalova M.S., Shanazarov A.S., Shidakov Yu.Kh.-M. Sosudistoe spletenie i mikrotsirkulyatsiya golov-nogo mozga pri cherepno-mozgovoy travme, vznikshey v usloviyakh vysokogor'ya [Vascular plexus and brain microcirculation in high altitude craniocerebral injury]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 4: 153–166. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-153-166 (in Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим направлениям: 03.02.00 Общая биология (03.02.03 Микробиология, 03.02.08 Экология (прикладная экология; экология человека)); 03.03.00 Физиология (03.03.01 Физиология, 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология, 03.03.06 Нейробиология); 14.01.00 Клиническая медицина (14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.01.04 Внутренние болезни, 14.01.05 Кардиология, 14.01.08 Педиатрия, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.12 Онкология, 14.01.17 Хирургия).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

## ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:  
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,  
Ульяновский государственный университет,  
Институт медицины, экологии и физической культуры,  
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);  
e-mail: ulsubook@yandex.ru