

На правах рукописи

Проценко Елена Васильевна

**МОРФОГЕНЕЗ ВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ГЕРМИНАТИВНОЙ ЗОНЫ
И НЕОКОРТЕКСА У ЖИВО- И МЕРТВОРОЖДЕННЫХ
ПРИ ГИДРОЦЕФАЛИИ**

14.03.02 - патологическая анатомия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Саратов-2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Перетятко Любовь Петровна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ.

Официальные оппоненты:

Власюк Василий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор; ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства; заведующий патологоанатомическим отделением;

Цинзерлинг Всеволод Александрович – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра патологии медицинского факультета, профессор кафедры;

Мацко Дмитрий Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор; ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологической)», заместитель директора.

Ведущая организация – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится _____ « » _____ в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.094.01 при ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России и на сайте организации www.sgmu.ru

Автореферат разослан _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Маслякова Г.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Изучение изолированных форм пороков развития центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей по результатам аутопсий (Кашина Е.В., 2008) показало преобладание гидроцефалии – 40%. По данным европейского мультицентрического исследования (Hellbusch L.C., 2007), частота встречаемости неонатальной гидроцефалии колеблется от 0,2 до 4 случаев на 1000 новорожденных. Основными причинами ее формирования являются воспаление в ЦНС и внутрижелудочковые кровоизлияния III степени гипоксического, ишемического либо травматического генеза, в 25–70% случаев приводящие к развитию гидроцефалии (Кузенкова Л.М., 2003; Sinalli G., 2004). Неуклонный рост вирусной инфекции способствует формированию гидроцефалии еще во внутриутробном периоде в результате тропизма возбудителей к эпендиме желудочков и хориоидальным сплетениям (Ди Рocco С. et al., 2006). К гидроцефалии приводят либо сочетаются с ней некоторые врожденные пороки развития головного мозга, например, аномалии развития силвиева водопровода (43%), отверстий Лушки и Мажанди (3-5%) (Johnston M.V., Kinsman S., 2004).

Чем раньше проводится диагностика морфологических и двигательных нарушений и начинается комплексное восстановительное лечение пациента, тем существеннее повышается уровень его адаптационных возможностей (Gretiz D.A., 2004). Однако до настоящего времени не существует единых классификации и подходов к лечению гидроцефалии (Хачатрян В.А., 2009; Whitelaw A., 2008), поскольку нет однозначного понимания того, какой патологический процесс в веществе головного мозга сопровождает ее формирование (Rekate H., 2008; Mercer J.S., 2006; Kennedy C.R., 2001). Затруднена дифференциальная диагностика физиологической и патологической вентрикуломегалии (Linninger A.A., 2007), не установлены гестационные сроки завершения формирования структур мозга,

участвующих в оттоке ликвора (Sarnat H.B., 2010), отсутствуют достоверные морфологические критерии вендрикуломегалии и гидроцефалии (Beni-Adani et al., 2006). В связи с этим возникла необходимость углубленного изучения патоморфологии и морфогенеза структурных компонентов паренхимы головного мозга при гидроцефалии, сформированной в перинатальном периоде, с учетом ее этиологических факторов.

Цель работы

На основании структурно-функциональных нарушений формирования вещества головного мозга у живо- и мертворожденных 22–40 недель гестации с дилатацией вендрикулярной системы разработать морфогенез вендрикулярной герминативной зоны и неокортекса при вендрикуломегалии и гидроцефалии, обусловленной различными этиологическими факторами. Обосновать критерии гестационной зрелости вендрикулярной герминативной зоны и неокортекса, дифференциально-диагностические критерии гидроцефалии и вендрикуломегалии.

Задачи исследования:

1. Изучить регионарную морфологию вендрикулярной герминативной зоны и неокортекса в цитоархитектоническом поле № 6 и сроки завершения гирификации коры головного мозга у живо- и мертворожденных 22–40 недель гестации без дилатации вендрикулярной системы.

2. Выявить закономерности экспрессии глиального белка S-100, рилина, ММР-9, виментина и десмина в структурных компонентах вендрикулярной герминативной зоны и неокортекса в области поля № 6 у живо- и мертворожденных 22-40 недель гестации без дилатации вендрикулярной системы.

3. Изучить регионарные структурные изменения вендрикулярной герминативной зоны и неокортекса в цитоархитектоническом поле № 6, особенности гирификации полушарий головного мозга у живо- и мертворожденных 22-40 недель гестации при вендрикуломегалии и

гидроцефалии: сопряженной с аномалиями развития Сильвиева водопровода, постгеморрагической и поствоспалительной.

4. Определить особенности экспрессии глиального белка S-100, рилина, виментина, десмина и ММР-9 в структурах головного мозга у живо- и мертворожденных детей в гестационном возрасте 22–40 недель.

5. Обосновать критерии гестационной зрелости вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса, морфологические диагностические критерии гидроцефалии в зависимости от этиологического фактора и дифференциально-диагностические критерии вентрикуломегалии и гидроцефалии у живо- и мертворожденных в 22–40 недель гестации.

Научная новизна

1. Выделены четыре основных этапа физиологической редукции герминативного матрикса в области центральных отделов и передних рогов боковых желудочков – 22–27-я, 28–32-я, 33–37-я, 37–40-я недели и установлена асинхронная редукция вентрикулярной герминативной зоны в области задних и нижних рогов боковых желудочков, характеризующаяся ретардацией процесса на 5 недель по сравнению с центральными отделами и передними рогами.

2. На основании динамики формирования I–VI цитоархитектонических слоев, дендритных отростков и клеток Беца в неокортексе поля № 6 у живо- и мертворожденных без дилатации вентрикулярной системы выявлены три этапа морфогенеза неокортекса: 22–27-я, 28–32-я, 33–40-я недели.

3. Установлено, что гестационные преобразования вентрикулярной герминативной зоны, или физиологическая редукция герминативного матрикса, и неокортекса, включая гирификацию, у пациентов без дилатации вентрикулярной системы сопряжены со сбалансированной экспрессией нейроглиального белка S-100, матриксной металлопротеиназы девятого типа, виментина, десмина и рилина.

4. Выявлены ретардация гирификации головного мозга на 2,5 недели и пролонгация дифференцировки цитоархитектонических слоев коры в области передней трети прецентральной извилины до 33–37 недель гестации, ускорение темпа редукции герминативного матрикса в области центральных отделов и задних рогов боковых желудочков у новорожденных 22–40 недель гестации при венрикуломегалии;

5. Определены специфические, обусловленные воздействием этиологического фактора, морфологические признаки внутренней гидроцефалии у новорожденных. Гидроцефалия, сопряженная с аномалиями развития сильвиева водопровода в виде его стеноза ($d < 0,2$ см), расщепления на два и более узких канала и агенезии, характеризуется нарушениями гирификации (микрополигирия, асимметрия борозд) головного мозга и отсутствием гестационных признаков редукции венрикулярной герминативной зоны. Отличительными признаками постгеморрагической гидроцефалии являются наличие внутрижелудочкового кровоизлияния III степени, соответствие уровня гирификации больших полушарий и дифференцировки нейронов и цитоархитектонических слоев неокортекса поля № 6 гестационному возрасту новорожденного, ранняя, но пролонгированная до позднего фетального периода редукция венрикулярной герминативной зоны. Поствоспалительную гидроцефалию характеризуют ретардация гирификации больших полушарий на 3 недели, ранняя, но пролонгированная до неонатального периода, редукция герминативного матрикса, субтотальный глиоз интермедиарной зоны, ретардация дифференцировки пирамидного (III) и внутреннего зернистого (IV) слоев неокортекса поля N 6.

6. Выявлены инициальные механизмы формирования венрикуломегалии, внутренней врожденной, поствоспалительной и постгеморрагической гидроцефалий, отличающиеся различными вариантами

нарушений экспрессии нейроглиального белка S-100, MMP-9, виментина, десмина и рилина в структурных компонентах полушарий головного мозга.

Практическая значимость работы

Предложен алгоритм комплексного патологоанатомического исследования головного мозга живо- и мертворожденных 22–40 недель гестации, включающий наливку вентрикулярной системы маркирующей смесью, морфометрические, обзорные, иммуногистохимические методики, трансмиссионную электронную микроскопию, и позволяющий диагностировать патологию ЦНС.

Выявленные морфологические критерии зрелости неокортекса и герминативного матрикса, дифференциально-диагностические критерии вентрикуломегалии и гидроцефалии позволяют оптимизировать качество и сроки оформления патологоанатомического диагноза и эпикриза, идентифицировать ложноположительные и ложноотрицательные результаты ультразвуковой диагностики врожденной гидроцефалии, снизить количество диагностических ошибок.

Установленные инициальные механизмы формирования и морфогенез вентрикуломегалии и истинной гидроцефалии, обусловленной различными этиологическими факторами, необходимо учитывать при планировании новорожденным различного гестационного возраста диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с целью повышения их эффективности, увеличения количества благоприятных исходов и улучшения соматического здоровья новорожденных.

Положения, выносимые на защиту:

1. У живо- и мертворожденных детей без дилатации вентрикулярной системы головного мозга гестационные преобразования перивентрикулярной области и неокортекса, включая гирификацию, осуществляются поэтапно и определяются сбалансированной экспрессией глиального белка S-100 и

ММР-9 в глиобластах герминативного матрикса и интермедиарной зоны, рилина - в нейронах Кахаля - Ретциуса.

2. Вентрикуломегалия, характеризующаяся ускоренной редукцией герминативного матрикса, не сопровождается атрофией неокортекса и является обратимым состоянием вентрикулярной системы головного мозга.

3. Патоморфологические изменения вещества головного мозга при различных вариантах гидроцефалии у живо- и мертворожденных детей проявляются нарушениями гестационных преобразований вентрикулярной герминативной зоны, неокортекса, гирификации больших полушарий и взаимосвязаны с этиологическим фактором заболевания – аномалиями развития силвиева водопровода, вирусно-хламидийной инфекцией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями.

4. Гидроцефалии разной этиологии у живо- и мертворожденных 22–40 недель гестации отличаются инициальными механизмами формирования, связанными с определенным вариантом дисбаланса экспрессии нейронально-глиальных белков (S-100, рилин), ММР-9, виментина и десмина в структурных компонентах вещества головного мозга.

Апробация диссертации

Материалы диссертационного исследования доложены на III Международном конгрессе по перинатальной медицине (Москва, 2009), научно-практической конференции «Информационные технологии в диагностической, лечебно-профилактической и учебной работе» (Тверь, 2009), Всероссийской конференции «К 100-летию Российского общества патологоанатомов» (СПб, 2009), научно-практической конференции «Актуальные вопросы патоморфологии заболеваний и экстремальных состояний» (Рязань, 2010), на V Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии и неонатологии (СПб., 2010), III и IV съездах Российского общества детских патологоанатомов (Санкт-Петербург, 2008; Выборг, 2010; СПб, 2012), Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя»

(Москва, 2009, 2010, 2013), на V Всероссийской конференции «Иммунология репродукции» (Иваново, 2012), на тематическом усовершенствовании врачей-патологоанатомов из регионов России (Иваново, 2012), на заседаниях Ивановского отделения Российского общества патологоанатомов (Иваново, 2009, 2011, 2013), на междисциплинарной конференции ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России (Иваново, 2015).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования вошли в методическое издание, утвержденное управлением охраны здоровья матери и ребенка Министерства здравоохранения Российской Федерации «Морфологическая диагностика структурных нарушений нейроэндокринной, иммунной и дыхательной систем плода и новорожденного при невынашивании беременности» (№ 2000/16, Иваново, 2000), монографию «Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела» (Иваново, 2005); медицинские технологии, утвержденные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития: «Алгоритм исследования головного мозга плодов и новорожденных 20-40 недель гестации с патологией центральной нервной системы» (ФС № 2008/009, 2008), «Морфологическая диагностика врожденной внутренней гидроцефалии» (ФС № 2009/404, 2009), «Морфологическая диагностика вентрикуломегалии у плодов и новорожденных с ЭНМТ» (ФС № 2011/291, 2011).

Предложен способ наливки ликворной системы головного мозга живых и мертворожденных, подтвержденный патентом № 2344839 от 27.01.2009г., позволяющий определять топику поражения головного мозга, локализацию внутричерепных кровоизлияний и уровень окклюзии ликворпроводящих путей при гидроцефалии.

Разработан способ морфологической диагностики венрикуломегалии у живо- и мертворожденных, подтвержденный патентом на изобретение № 2422086 от 27.06.2011г., в основе которого лежит метод гистометрии: соотношение ширины герминативного матрикса к ширине неокортекса, равное 1:2.

Подтверждены патентами два морфологических способа дифференциальной диагностики венрикуломегалии и гидроцефалии у новорожденных. В основе способа, подтвержденного патентом № 2422805 от 27.10.2011г., лежит использование гистометрических параметров – ширины герминативного матрикса и неокортекса в области головки хвостатого ядра. При соотношении параметров, равном 1:2, диагностируют венрикуломегалию, при соотношении 2:1 – гидроцефалию.

Основу второго способа, подтвержденного патентом № 2432574 от 27.10.2011г., составляет иммуногистохимическая идентификация глиального белка S-100 в веществе головного мозга. При экспрессии S-100 в 30% нейробластов и менее диагностируют венрикуломегалию, при экспрессии глиального белка в 50% нейробластов и более – гидроцефалию.

Результаты завершенной работы внедрены в практику 36 патологоанатомических отделений различных регионов России, что подтверждено прилагаемыми к диссертации соответствующими актами.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 47 работ, из них 15 – в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Получено 4 патента РФ.

Личное участие автора

Автором проведены сбор материала, осуществлена методика наливки венрикулярной системы раствором окрашенного желатина, гистологическое, морфометрическое, иммуногистохимическое, электронномикроскопическое исследования, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 267 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 73 рисунками (18 графиков и 55 коллажей из 183 фотографий), 27 таблицами. Библиографический указатель содержит 234 источника: 136 отечественных и 98 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В работе представлены результаты комплексного морфологического исследования вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса живого- и мертворожденных детей (103) 22–40 недель гестации с гидроцефалией (33), вентрикуломегалией (40) и без дилатации вентрикулярной системы (30). Исследуемый материал с целью выявления динамики гестационных структурных преобразований вещества головного мозга разделили на подгруппы (22–27, 28–32, 33–37, 38–40 недель), которые с учетом массы и длины тела детей при рождении соответствуют новорожденным с экстремально низкой (ЭНМТ), очень низкой (ОНМТ), низкой (НМТ) и нормальной массой тела.

Основным критерием включения детей в исследуемые группы послужили размеры вентрикулярной системы головного мозга, выявленные до фиксации больших полушарий в 10% формалине: ширина рогов и центральных отделов боковых желудочков (БЖ) при гидроцефалии более 1,0 см, при вентрикуломегалии – от 0,6 до 1,0 см, в группе сравнения – не более 0,5 см, что не противоречит данным ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии и магнитнорезонансной томографии (Зубарева Е.А., Улезко Е.А., 2004; Dincer A, Özek M.M., 2011).

Полость черепа вскрывали по методу Э. Хрущелевски и Г. Шперль-Зейфридовой (1962). Рельеф коры оценивали по расположению борозд и извилин на конвекситальной, медиальной и базальной поверхностях полушарий головного мозга.

Иссечение нефиксированного материала для иммуногистохимического (ИГХ) и электронномикроскопического (ЭМ) исследований осуществляли в ходе ранних аутопсий (38), проведенных не позднее 2 часов после констатации биологической смерти пациентов. Кусочки ткани (0,5 x 0,5 см) иссекали в проекции поля № 6 (передняя треть прецентральной извилины) в левом полушарии головного мозга с целью сохранения остальных участков неокортекса и белого вещества для обзорного гистологического исследования и уточнения регионарных особенностей мозговой паренхимы. Материал для ИГХ-исследования фиксировали в забуференном формалине, для ЭМ – в жидкости Караганова.

Комплекс больших полушарий с мозжечком и продолговатым мозгом фиксировали в 10% нейтральном формалине на протяжении 2-3 недель. Из фиксированного материала, обработанного стандартными методами, готовили стандартные срезы для обзорной гистологии и морфометрии. Головной мозг живого- и мертворожденных (73) с выявленной при скрининговом УЗИ дилатацией полостей БЖ исследовали с использованием методики наливки вентрикулярной системы. Желудочки мозга заполняли желатиновой смесью, маркированной красителем, согласно разработанной и подтвержденной патентом на изобретение (№ 2344839 от 27.01.2009) методике. Дефекты заполнения вентрикулярной системы контрастной смесью позволяли объективно оценивать проходимость сообщающих отверстий, диагностировать стеноз и облитерацию межжелудочковых отверстий, апертур IV желудочка и водопровода мозга на основании задержки и накопления смеси до места окклюзии.

Гистологические препараты, включающие вентрикулярную герминативную зону (ВГЗ), неокортекс и интермедиарную зону исследовали с использованием окрасок гематоксилином и эозином и по методике Ниссля, согласно классическим руководствам по гистологической технике и гистохимии (Пирс Э., 1962; Автандилов Г.Г., 1990; Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996). Материал иссекали в проекциях камер БЖ: передних рогов – в прецентральной извилине, центральных отделов БЖ – в медиальном фрагменте задней трети верхней лобной извилины, задних рогов – в нижней теменной дольке, нижних рогов – в центральном отделе средней височной извилины. Дополнительно исследовали материал из зон кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ).

Гистометрию с определением ширины герминативного матрикса и толщины неокортекса, цитокариометрию нейронов и глиобластов осуществляли, используя автоматизированную программу «ВидеоТест-Мастер Морфология 4.0» при 100-кратном увеличении светового микроскопа «Micros» Austria (MC 300X) в 10 произвольно взятых точках 10 различных полей зрения.

С целью диагностики этиологии гидроцефалии (ГЦ) на кафедре патологической анатомии и клинической патологической анатомии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России исследовали ткань мозга на антитела к нейротропным возбудителям ВПГ-II типа, ЦМВ, вирусу Эпштейна - Барр и хламидийному антигену.

Идентификацию антигенов нейроспецифического протеина S-100, рилина, MMP-9, виментина и десмина в паренхиме и сосудах головного мозга живо- и мертворожденных проводили по стандартной методике с термической демаскировкой антигенов, используя моноклональные мышиные антитела в рабочих разведениях («Дакко», Дания). Визуализацию иммунопозитивных комплексов осуществляли с помощью светового микроскопа «Micros» Austria (MC 300X) в 100 клетках 10 различных полей

зрения при 400-кратном увеличении. Интенсивность ИГХ окрашивания ядер и цитоплазмы (слабое, умеренное, максимальное) оценивали в баллах от 0 до 3. Индекс экспрессии (ИЭ) рассчитывали по формуле: $ИЭ = \sum P(i) \cdot i / 100$, в которой (i) – показатель интенсивности окрашивания клеток, полученный путем сложения баллов, P(i) - процент позитивных клеток и структур, окрашенных с разной степенью интенсивности.

Материал для ЭМ-исследования после фиксации и многоэтапной проводки заключали в смесь эпоксидных смол. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали метиленовым синим, азуром II, основным фуксином. Ультратонкие срезы контрастировали 3%-уранилацетатом, приготовленным на 100% метиловом спирте с использованием цитрата свинца, изучали и фотографировали в электронном микроскопе ЭВМ-100 АК.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программного обеспечения STATISTICA 6. Достоверность различий ($p < 0,05$) между вариационными рядами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна - Уитни. Осуществляли корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (r) и оценкой силы связи по степеням.

Результаты исследования

Комплексное морфологическое исследование ВГЗ в различных регионах вентрикулярной системы и неокортекса поля № 6, являющегося корковым представителем двигательного анализатора, расположенного в области передней трети прецентральной извилины, проведенное параллельно с изучением особенностей гирификации больших полушарий, позволило уточнить ряд закономерностей пренатального онтогенеза головного мозга.

Установлено, что в группе сравнения гирификация неокортекса, осуществляемая путем формирования постоянных борозд первого порядка, разделяющих мозг на доли и извилины, завершается на 25-й неделе гестации.

Дифференцировка нейронов и формирование цитоархитектонических слоев неокортекса поля N 6 наиболее активно происходят с 22-й по 27-ю недели. В эти сроки завершается дифференцировка I - III цитоархитектонических слоев, деление молекулярного (I) слоя на клеточный и редкоклеточный подслои, модульная организация нейронов наружного зернистого (II) и пирамидного (III) слоев, предусматривающая объединение соседних вертикальных клеточных колонок двумя-тремя параллельными цепочками, каждая из которых включает от 9 до 16 нейронов. В 40% наблюдений в III слое коры определяются единичные пирамидные клетки Беца. На ультраструктурном уровне определяются эухромные ядра нейронов, в цитоплазме клеток – митохондрии и элементы гранулярной эндоплазматической сети, вокруг клеточных тел – профили дендритов.

На 28-32-й неделях осуществляется активная дифференцировка и модульная организация IV цитоархитектонического слоя, структурно соответствующего наружному зернистому (II). В 62,5% наблюдений установлено появление единичных пирамидных клеток Беца в комплексе V–VI слоев.

К 33-й неделе начинают дифференцироваться V и VI цитоархитектонические слои. В наружном и внутреннем пирамидных слоях появляются очаговые скопления гигантских клеток Беца (100%).

Таким образом, морфогенез неокортекса поля № 6 начиная с 22-й недели гестации осуществляется в три этапа: 1) 22–27-я недели – завершение гирификации больших полушарий головного мозга и дифференцировки молекулярного (I), наружного зернистого (II) и пирамидного (III) слоев; 2) 28–32-я недели – дифференцировки и модульной организации внутреннего зернистого (IV) слоя; 3) 33–40-я недели – дифференцировки V и VI слоев и очаговых скоплений клеток Беца в III и V цитоархитектонических слоях.

Дифференцировка неокортекса подтверждена достоверной положительной динамикой толщины коры ($p = 0,0007$) и площади сечения ядер нейронов ($p = 0,003$) на протяжении всех указанных периодов.

Морфологические преобразования ВГЗ в различных регионах вентрикулярной системы в пренатальном онтогенезе начиная с 22-й недели осуществляются постепенно на протяжении четырех этапов, каждый из которых имеет определенный морфологический субстрат. В проекциях тел и передних рогов боковых желудочков в сроки 22–27 недель (I этап) слой зародышевых клеток определяется в виде умеренно широкой, морфологически мономорфной клеточной полосы с ровным дистальным краем и равномерным распределением ядер глиобластов. На 28–32-й неделях (II этап) ВГЗ имеет вид темноклеточной полосы (благодаря доминированию клеток с гиперхромными ядрами), ширина которой достоверно уменьшается по сравнению с предыдущим (22–27 недель) сроком ($p = 0,003$). III этап, или 33–37-я неделя, отличается зональным расположением глиобластов - слоями либо в виде периваскулярных муфт. Ширина ВГЗ по сравнению с предшествующим гестационным сроком (28–32 недели) прогрессивно уменьшается ($p = 0,0007$). На 38-40-й неделе (IV этап) происходит полная либо субтотальная (с остатками глиобластов в виде единичных мелкоочаговых периваскулярных клеточных скоплений в перивентрикулярной зоне) редукция герминативного матрикса (ГМ).

Исследование ультраструктуры нейроглии в разные сроки гестации позволило выявить изменения клеточных ядер от гиперхроматизации на I–II этапах до эухроматизации начиная с 33-й недели, что сопровождается появлением митохондрий и элементов гранулярной эндоплазматической сети (ГЭС) в цитоплазме и образованием дендритов вокруг клеточных тел.

Кровоснабжение ВГЗ в пренатальном онтогенезе в основном осуществляют сосуды типа капилляров, стенки которых представлены эндотелиоцитами на базальной мембране и перицитами снаружи.

Электронномикроскопическое исследование выявило отсутствие эластических волокон в сосудах до конца фетального периода, что указывает на незавершенность их дифференцировки.

Объективным доказательством редукции ГМ в пренатальном онтогенезе является гестационная динамика такого параметра, как ширина ГМ, которая во всех отделах вентрикулярной системы прогрессивно уменьшается ($p < 0,05$) по мере увеличения гестационного возраста детей, практически исчезая к 38-й неделе гестации в области центральных отделов и передних рогов БЖ, а в постнатальном периоде – и в остальных участках вентрикулярной системы. Установлено, что в проекциях задних и нижних рогов БЖ редукция герминативного матрикса осуществляется с отставанием на 5 недель.

Исследование экспрессии глиального белка S-100 в веществе головного мозга показало максимально высокие значения его индекса экспрессии (ИЭ) в 22–27 недель в ГМ, в 28–32 недели - в интермедиарной зоне, что свидетельствует о присутствии там дифференцирующейся астроглии. Нулевые значения ИЭ S-100 в последующие сроки внутриутробного развития свидетельствуют о завершении дифференцировки глиальных элементов с дислокацией последних, о чем свидетельствует морфология ВГЗ в сроки 33-37 (зональное расположение глиобластов) и 38–40 (тотальная либо субтотальная редукция) недель.

Изучение динамики экспрессии ММР-9 в структурных компонентах мозговой паренхимы в связи с причастностью фермента к ремоделированию тканей (Hamid J.A. et al., 2012; Qiao C. et al., 2005; Xu P. et al., 2002) позволило установить, что ММР-9-иммунореактивность клеток ВГЗ, прогрессивно увеличивающаяся с 22-й по 37-ю недели гестации ($p = 0,0007$), совпадает во времени с редукцией герминативного матрикса, что позволяет предположить существование взаимосвязи и влияния экспрессии ММР-9 на физиологическую редукцию ВГЗ.

Гестационные преобразования зародышевого матрикса в среднем и позднем фетальных периодах осуществляются вместе с изменениями его сосудистого звена. Присутствие гладкомышечного компонента в стенках сосудов начиная с 33-й недели гестации, достоверно увеличивающееся к 38-й неделе ($p = 0,0007$), свидетельствует в пользу осуществляющейся в эти сроки дифференцировки артериол и венул.

Оценка экспрессии рилина в неокортексе, предпринятая в связи с его способностью позиционировать окончательное расположение нейронов (Hellbusch L.C., 2007), выявила достоверное увеличение ($p = 0,009$) его ИЭ в нейронах Кахаля–Ретциуса молекулярного (I) слоя коры с 22-й по 32-ю неделю гестации на фоне осуществляющейся в эти же сроки активной дифференцировки коры - интенсивной гирификации полушарий головного мозга и дифференцировки I, II, III цитоархитектонических слоев на 22–27 неделе, дифференцировки и модульной организации IV слоя моторной зоны на 28-32-й неделе.

Корреляционный анализ морфологических параметров головного мозга группы сравнения, отражающих структурные преобразования ВГЗ и неокортекса поля № 6 у живо- и мертворожденных в 22–40 недель гестации, выявил отрицательную связь между шириной ВГЗ и толщиной неокортекса ($r = -0,9$), площадью сечения ядер глиобластов ВГЗ и кортикальных нейронов ($r = -0,6$), что позволило подтвердить факт редукции ВГЗ и возможность увеличения толщины неокортекса за счет пополнения его клеточного состава из ВГЗ с последующей дифференцировкой зародышевых клеток. Положительная взаимосвязь экспрессии MMP-9 в клетках белого вещества и рилина в кортикальных нейронах Кахаля–Ретциуса, сильная ($r = 0,9$) в 22–27 недель и ослабевающая в дальнейшем ($r = 0,4$), позволяет убедиться, что основные структурные преобразования неокортекса поля № 6 осуществляются в сроки 22–27 недель с участием клеток ВГЗ. Сильная положительная взаимосвязь ($r = 0,9$) экспрессии виментина и десмина в

сосудах перивентрикулярной области начиная с 33-й недели гестации подтверждает факт дифференцировки артериоларно-венулярного сосудистого звена.

Установлено, что структурные преобразования ВГЗ в различных регионах вентрикулярной системы осуществляются асинхронно: в проекциях задних и нижних рогов – с ретардацией на 5 недель по сравнению с аналогичными изменениями в области передних рогов и центральных отделов БЖ. Асинхронность васкуляризации ВГЗ заключается в отставании прироста диаметров сосудов, расположенных в проекциях задних рогов (28–32; 33–37 недель) и центральных отделов (28–32 нед.) БЖ, по сравнению с передними рогами.

Вентрикуломегалия, или изолированная дилатация задних либо сочетанная дилатация задних рогов и центральных отделов БЖ от 0,6 до 1,0 см, отличается от группы сравнения изменениями со стороны вентрикулярной герминативной зоны, которые расценены как ее ускоренная редукция. Доказательством является смещение во времени всех этапов регрессии зародышевого матрикса.

Вентрикуломегалию характеризуют такие особенности, как раностартующее, в 22–27 недель гестации, начало зонального распределение глиобластов в перивентрикулярной области, хорошо выраженная уже в эти сроки (22–27 недель) васкуляризация не только субэпендимальной зоны, но и более глубоких участков герминативного матрикса, почти двукратное уменьшение ширины вентрикулярной герминативной зоны по отношению к аналогичному параметру группы сравнения ($p = 0,0001$), продолжающее прогрессировать в последующем (рис.1 а) и, наконец, полная редукция ВГЗ к 35-й неделе гестации (рис. 1,б).

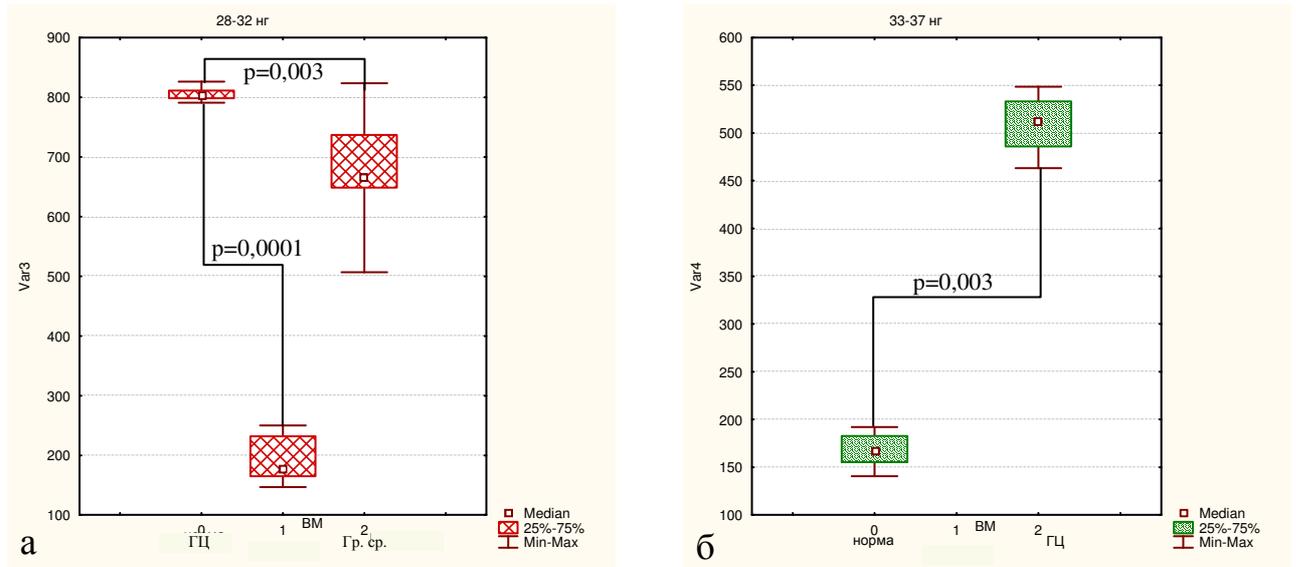


Рис. 1. Ширина вентрикулярной герминативной зоны живо- и мертворожденных в 28–32 (а) и 33–40 (б) недель гестации в группе сравнения (Гр.ср.), при вентрикуломегалии (ВМ) и гидроцефалии (ГЦ) разной этиологии, в мкм

Особенности кровоснабжения перивентрикулярной области (равномерное распределение сосудов в толще герминативного матрикса), а также гиперплазия митохондрий в цитоплазме глиобластов и мелких дендритных отростков, расположенных вокруг клеточных тел, выявленные также у детей с экстремально низкой массой тела, расценены в качестве адаптивно-компенсаторных механизмов, способствующих улучшению местного кровообращения и обменных процессов при ВМ. Ускоренная редукция ГМ при вентрикуломегалии рассматривается как приспособительная реакция ЦНС в ответ на ухудшение обменных процессов между ликвором и мозговой паренхимой при избыточном накоплении спинномозговой жидкости в полостях задних рогов и центральных отделов БЖ головного мозга.

Формирование рельефа коры головного мозга при ВМ, как и в группе сравнения, наиболее интенсивно осуществляется на 22–27-й неделях, поскольку именно в этот период пренатального онтогенеза образуется

максимальное количество постоянных борозд первого порядка. Однако сроки формирования некоторых из них запаздывают на несколько недель. Поясная, теменно-затылочная, височная нижняя, центральная, парные обонятельные и возвратная борозды появляются на 2, височная верхняя, постцентральная, прецентральная на 2–3, зрительные на 3 – 4, лобные верхняя и нижняя – на 5 недель позднее, чем группе в сравнения. Замедление темпа гирификации больших полушарий головного мозга сопровождается ретардацией неокортекса, поскольку сроки дифференцировки последнего удлиняются до 33–37 недель гестации. О пролонгировании дифференцировки коры свидетельствуют следующие морфологические признаки: отсутствие четкой послойной организации моторной коры и подразделения плексиморфного слоя (I) на клеточный (наружный) и редкоклеточный (внутренний) подслои, уменьшение количества нейронов в составе вертикальных колонок наружного зернистого слоя (II) до 3–6 клеток, задержка формирования внутреннего зернистого слоя (IV) до 37-й недели.

Адаптивные и компенсаторные процессы в неокортексе при ВМ проявляются компенсаторной гиперплазией митохондрий и цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума в перинуклеарной цитоплазме нейронов и глии, гиперплазией мелких дендритных отростков вокруг клеточных тел. Площади сечения ядер нейронов и толщина неокортекса при вентрикуломегалии не имеют достоверных различий с аналогичными показателями группы сравнения, что свидетельствует об отсутствии атрофических изменений в коре.

Структурные изменения ВГЗ при ВМ сопряжены с особенностями экспрессии ряда нейроглиальных белков. Нулевые значения ИЭ S-100 в любых отделах мозговой паренхимы начиная с 33-й недели гестации являются косвенным доказательством того, что астроглия, завершив свою дифференцировку, в этот момент находится в зонах постоянной локализации. Активность матриксной металлопротеиназы-9,

увеличивающаяся с 22-й по 32-ю неделю ($p = 0,025$), при этом достоверно превышающая таковую группы сравнения ($p = 0,0007$), существенно понижается в последующие сроки, о чем свидетельствует уменьшение ($p = 0,0007$) ИЭ ММР-9 по отношению к аналогам группы сравнения начиная с 33-й недели (рис. 2 а, б). Таким образом, повышенная активность ММР-9 в ВГЗ на 22–32 неделях при ВМ сочетается с досрочно завершающейся редукцией герминативного матрикса.

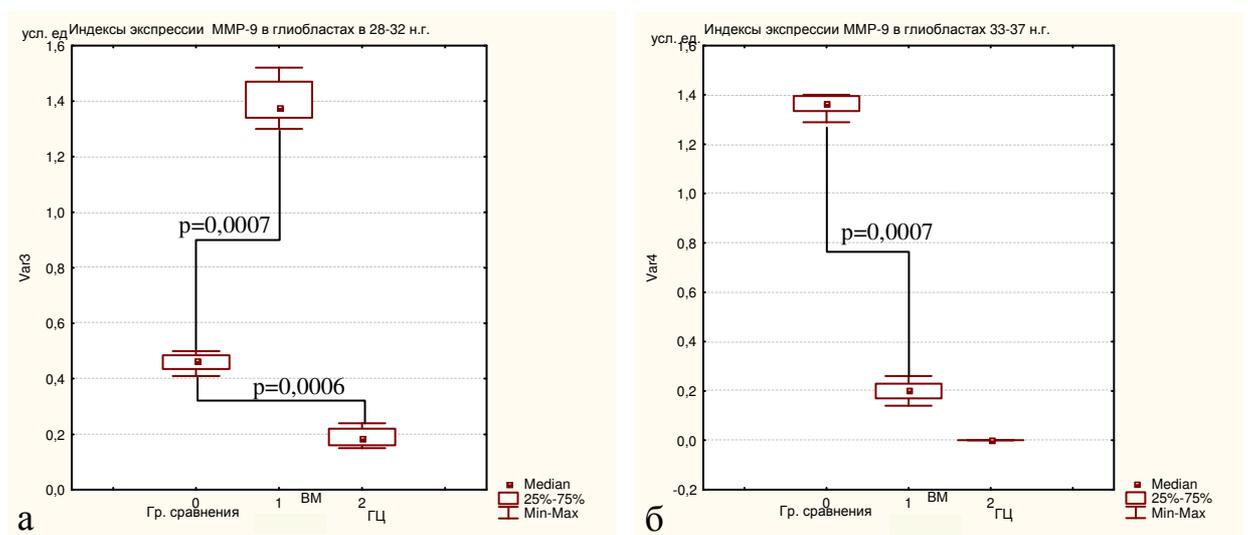


Рис. 2. Индекс экспрессии ММР-9 в глиобластах вентрикулярной герминативной зоны у живо- и мертворожденных при гидроцефалиях: постгеморрагической в 28-32 (а) и связанной с аномалией развития Сильвиева водопровода в 33–40 (б) недель гестации - в группах сравнения и при вентрикуломегалии (ВМ), в усл. ед.

Экспрессия виментина в стенках сосудов ВГЗ становится сопоставимой с аналогом группы сравнения только с 38-й недели (рис. 3 а, б), что наряду с отсутствием экспрессии десмина в тех же структурах позволяет убедиться в ретардации дифференцировки сосудов, включая формирование артериол и венул в перивентрикулярной области, несмотря на опережающее завершение редукции герминативного матрикса.

Экспрессия рилина в кортикальных нейронах Кахаля–Ретциуса при ВМ понижена по отношению к аналогам группы сравнения как в 22–27 недель (p

= 0,009), так и в последующем (рис. 4 а, б), что сочетается с замедлением темпа гирификации полушарий головного мозга и ретардацией дифференцировки коркового представительства двигательного анализатора.

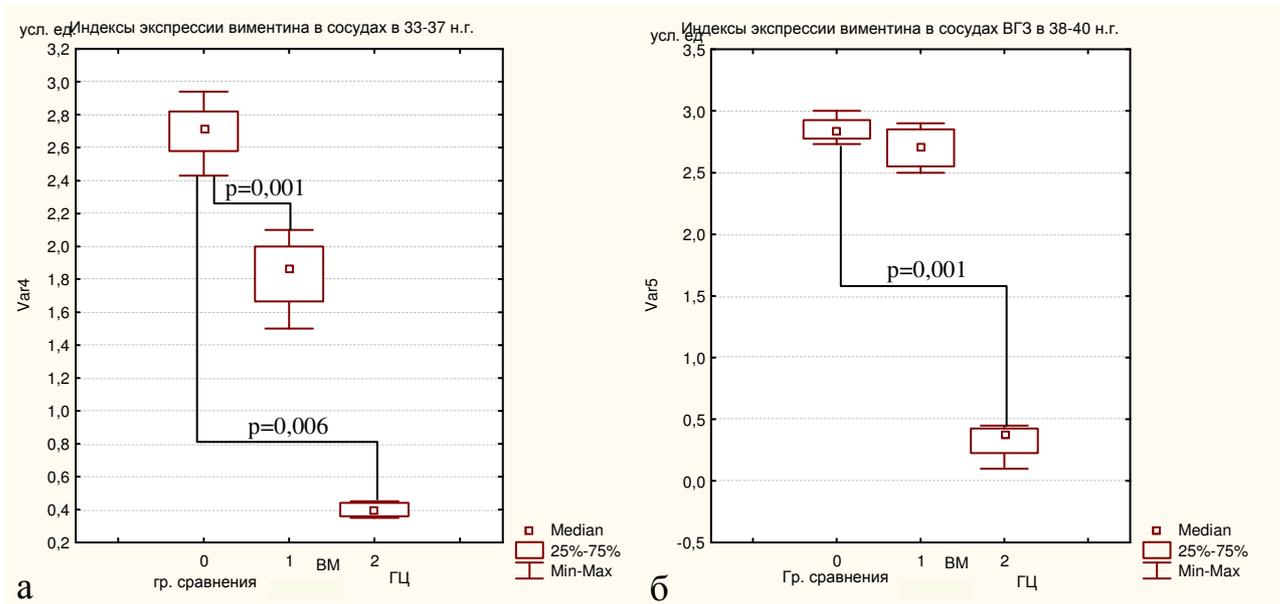


Рис. 3. Индекс экспрессии виментина в сосудах перивентрикулярной области у живо- и мертворожденных группы сравнения, при VM и ГЦ: а) связанной с аномалией развития силвиева водопровода в 33-37 недель гестации, б) поствоспалительной в 38-40 недель, в усл. ед.

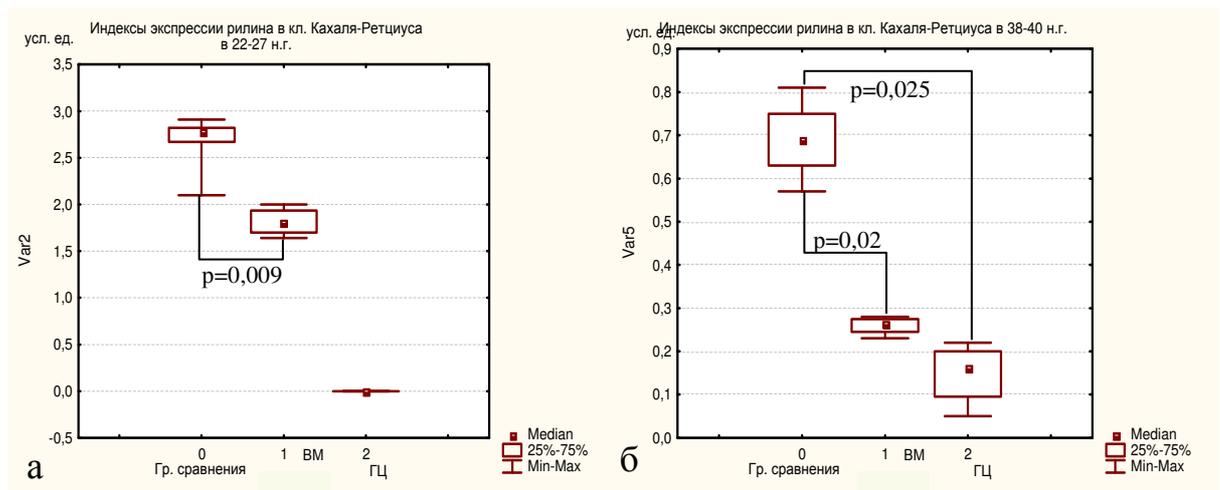


Рис. 4. Индекс экспрессии рилина в нейронах Кахалья-Ретциуса молекулярного (I) слоя коры поля № 6 у живо- и мертворожденных в группе сравнения, при VM и ГЦ а) связанной с аномалией развития силвиева водопровода в 22-27 недель, б) поствоспалительной в 38-40 недель гестации, в усл. ед.

Морфологическое исследование вещества головного мозга живо- и мертворожденных с ВМ показало, что данное состояние вентрикулярной системы сопровождается равномерным кровоснабжением ВГЗ за счет капилляров, ранним началом и ускоренной редукцией ВГЗ на фоне ретардации дифференцировки моторной коры. Структурные особенности вещества головного мозга взаимосвязаны с особенностями местной экспрессии ряда белков и желатиназы-В (ММР-9). Снижение синтеза рилина в кортикальных нейронах Кахаля–Ретциуса ($p = 0,009$), десмина ($p = 0,006$) и виментина ($p = 0,017$) в стенках сосудов перивентрикулярной области сочетается с компенсаторным увеличением экспрессии S-100 в глиальных астроцитах ($p = 0,0007$), ММР-9 - в клетках зародышевого матрикса ($p = 0,0007$) и элементах интермедиарной зоны ($p = 0,0007$). Доказательством подобного соотношения ИГХ-маркеров в веществе головного мозга служат результаты корреляционного анализа, раскрывшие положительную взаимосвязь экспрессии виментина и десмина ($r = 0,6$) начиная с 33-й недели гестации, S-100 и ММР-9 ($r = 0,7$) с 22-й по 32-ю неделю, отрицательную взаимосвязь экспрессии ММР-9 и рилина ($r = -0,5$) независимо от гестационного возраста живо- и мертворожденных.

Гидроцефалия, сопряженная с аномалией строения силвиева водопровода, составила 33% (10) всех наблюдений внутренней водянки головного мозга. В 7 (70%) из них встретилось расщепление водопровода мозга, в 2 (20%) – стеноз его дистального отдела, в 1 (10%) – агенезия на фоне генетически подтвержденного синдрома Патау. В 100% случаев (10) аномалия строения силвиева водопровода сочеталась с другими врожденными пороками развития ЦНС.

Аномалии строения силвиева водопровода сопровождались нарушением оттока цереброспинальной жидкости и ее накоплением в проксимально расположенном отделе вентрикулярной системы, равномерной дилатацией полостей боковых и III желудочков, атрофией

неокортекса. Последняя подтверждена достоверным ($p = 0,003$) уменьшением толщины корковой пластинки и площади поперечного сечения ядер нейронов ($p = 0,003$) по отношению к аналогам группы сравнения.

Гистологически-мономорфная структура герминативного матрикса при отсутствии признаков зонального расположения глиобластов и результаты гистометрии ВГЗ (отсутствие достоверных различий между показателями ее ширины) в различных регионах вентрикулярной системы в разные сроки гестации позволили установить, что ремоделирование перивентрикулярной области при ГЦ, обусловленной аномалиями развития силвиева водопровода, практически не происходит. Изменения в неокортексе проявляются его незрелостью в виде нарушения подразделения молекулярного, или плексиморфного, слоя (I) на подслои, отсутствием признаков дифференцировки II–VI слоев, замещенных единым мономорфным блоком клеток, а также запоздалой, только с 33-й недели гестации, дифференцировкой пирамидных клеток Беца. На ультраструктурном уровне в нейронах коры выявлена гипоплазия органелл в цитоплазме нейронов: митохондрий, элементов гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГЭР), фибрилл в дендритных отростках.

У живо- и мертворожденных детей с ГЦ на фоне аномалий развития силвиева водопровода выявлены нарушения гирификации коры больших полушарий: микрополигирия – 55,6% (9) и нарушения последовательности формирования рельефа коры в виде несвоевременного появления и асимметрии борозд первого порядка – 44,4% (4). Отек паренхимы мозга, выявленный во всех отделах вентрикулярной системы, наиболее выражен в ВГЗ. Нарушая ликворный механизм трофики мозговой паренхимы, отек способствует повреждению нейронов и нейроглии – набуханию, некробиозу, некрозу и формированию зон опустошения с последующим глиозом белого вещества и неокортекса, о чем свидетельствует увеличение экспрессии S-100 в клетках белого вещества и коры пропорционально гестационному возрасту

живо- и мертворожденных, а также достоверность различий ($p = 0,006$) между значениями индексов экспрессии глиального белка в мозговой паренхиме при ГЦ и в группе сравнения (рис. 5 а, б).

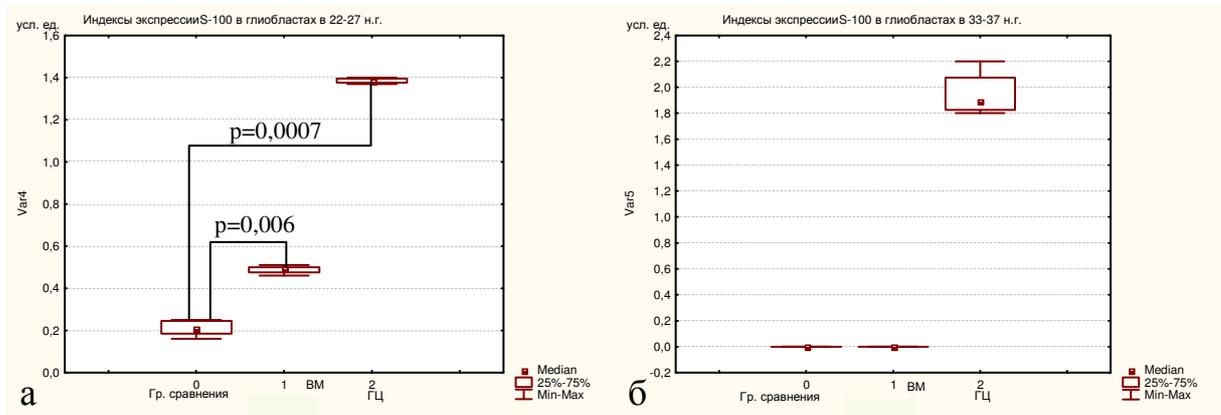


Рис. 5. Индекс экспрессии глиального белка S-100 в глиобластах ВГЗ при ВМ, ГЦ, связанной с аномалиями развития водопровода мозга, и в группе сравнения у живо- и мертворожденных в 22–27 (а) и 33–37 (б) недель гестации, в усл. ед.

Структура сосудов перивентрикулярной области способствует прогрессированию отека и деструктивных изменений мозговой паренхимы при ГЦ, сопряженной с аномалиями развития водопровода мозга. Отсутствие экспрессии десмина в их стенках, подтвержденное нулевыми значениями индекса экспрессии в разные сроки гестации, свидетельствует о ретардации дифференцировки артериоларно-веноулярного звена сосудистого русла, а пониженная экспрессия виментина ($p = 0,006$) подтверждает дефицит соединительнотканного компонента в составе базальных мембран (рис. 6 а, б), что влияет на повышение проницаемости сосудов.

Корреляционный анализ позволил выявить умеренную отрицательную связь ($r = -0,6$) экспрессии виментина в сосудах и глиального белка S-100 в глиобластах перивентрикулярной области.

Нарушения дифференцировки неокортекса и гирификации полушарий головного мозга выявлены в сочетании с нулевыми значениями ИЭ рилина в

нейронах Кахаля–Ретциуса и ММР-9 в глиобластах белого вещества ГОЛОВНОГО МОЗГА.

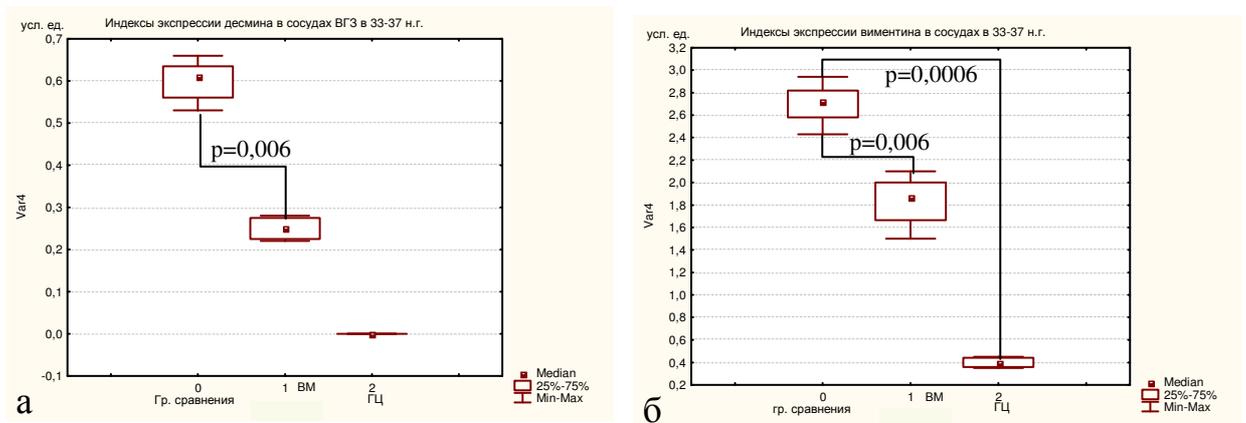


Рис. 6. Индекс экспрессии десмина (а) и виментина (б) в сосудах перивентрикулярной области у живо- и мертворожденных в 33–37 недель гестации при ГЦ, сопряженной с аномалиями развития водопровода мозга, в группе сравнения и при VM, в усл. ед.



Рис. 7. Морфогенез ГЦ, сопряженной с аномалиями развития сильвиева водопровода, у живо- и мертворожденных в 22–40 недель гестации

Таким образом, ГЦ, сопряженная с врожденными аномалиями развития сильвиева водопровода, у живо- и мертворожденных в 22–40 недель гестации характеризуется рядом морфологических признаков: микрополигирией либо несвоевременным и / или асимметричным появлением борозд, атрофией неокортекса, отсутствием морфологических признаков редукции ВГЗ в виде ее зонализации, отсутствия дифференцировки II–VI цитоархитектонических слоев, вертикальной ориентацией нейронов и нейрональных модулей, запоздалым (с 33-й недели гестации) появлением малочисленных пирамидных клеток Беца в моторной коре, отсутствия экспрессии ММР-9 в глиобластах, десмина – в сосудах перивентрикулярной области и рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса моторной коры, пониженной экспрессии виментина в сосудах перивентрикулярной области.

Постгеморрагическая гидроцефалия (12), обусловленная внутрижелудочковыми кровоизлияниями III степени (100%), диагностирована у новорожденных с ЭНМТ (25%) и ОНМТ (58,3%), гестационный возраст которых составил 22–32 недели, а продолжительность постнатальной жизни колебалась от 7 до 31 суток.

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) у глубоконедоношенных новорожденных были обусловлены перинатальной гипоксией, а фоном для реализации кровоизлияний послужила морфо-функциональная незрелость структур головного мозга. У недоношенных 33–37 недель (8,35%) и доношенных новорожденных 38–40 недель гестации (8,35%) причиной развития постгеморрагической гидроцефалии, сформировавшейся в раннем неонатальном периоде, явились ВЖК травматического генеза.

Изменения, происходящие ВГЗ на 22–27-й (неравномерная ширина, неровный наружный край, очертаниями напоминающий остроконечные лучи) и 28–32-й неделях (разреженность глиобластов, а в проекциях тел и задних рогов БЖ - появление свободных от клеток участков) обусловлены миграцией глиобластов из ВГЗ (Алиханов А.А., 2004). Данные признаки

можно отнести к морфологическим маркерам ремоделирования перивентрикулярной области. На 33–40-й неделе гестации на территории последней обнаруживаются лишь «остатки» герминативного матрикса, причем в проекциях расширенных центральных отделов и задних рогов БЖ в большем объеме, чем в области передних и нижних рогов. Динамика структурных преобразований перивентрикулярной области указывает на раннюю, но замедленную редукцию герминативного матрикса и асинхронность изменений, происходящих в ВГЗ.

Дифференцировка неокортекса поля № 6 сопоставима с таковой группы сравнения. Об этом свидетельствуют правильная стратификация коры и соответствие гестационному возрасту новорожденного структуры клеточных колонок, ансамблей и уровня дифференцировки нейронов. Морфология неокортекса в зонах повреждений характеризуется ишемическими изменениями нейронов с набуханием, некробиозом и формированием клеток - «теней», локальных некрозов и глиоза.

Экспрессия MMP-9 в глиобластах ВГЗ и интермедиарной зоны при постгеморрагической ГЦ (рис. 8) понижена по отношению к группе сравнения ($p = 0,0006$).

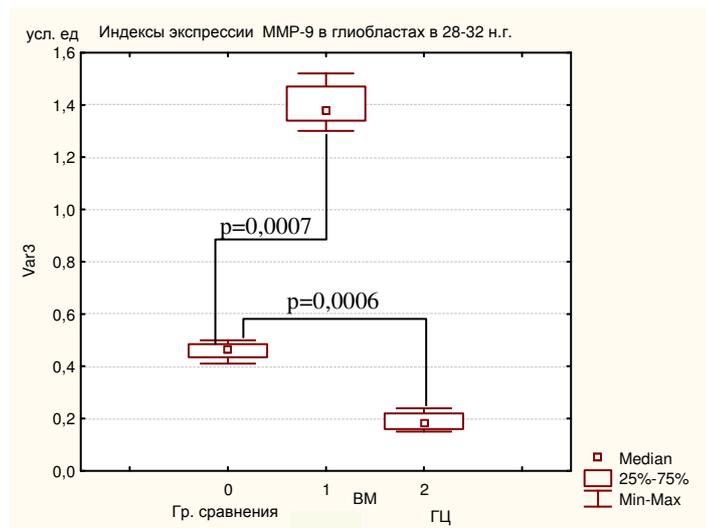


Рис. 8. Индекс экспрессии MMP-9 в глиобластах перивентрикулярной области у живо- и мертворожденных в 28–32 недели гестации при постгеморрагической ГЦ, в группе сравнения и при ВМ, в усл. ед.

Факторами, нарушающими синтез матриксной металлопротеиназы-9, являются перивентрикулярный отек мозговой паренхимы, особенно выраженный в перивентрикулярной области, субэпендимальные и периваскулярные геморрагии, способствующие повреждению части фермент-синтезирующих клеток глии. Недостаточная экспрессия ММР-9 в глиобластах ВГЗ и интермедиарной зоны сочетается с ретардацией редукции герминативного матрикса.

С повреждением участков вещества головного мозга (локальные некрозы, заместительный глиоз) связано повышение ($p = 0,006$) экспрессии глиального белка S-100 в глиобластах ВГЗ и интермедиарной зоны, а также появление специфического нейроглиального белка в неокортексе. Экспрессия виментина и десмина в сосудах перивентрикулярной области, а также рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса у детей с постгеморрагической гидроцефалией сопоставима с аналогами группы сравнения.

Из изложенного следует, что постгеморрагическую гидроцефалию у живо- и мертворожденных детей, реализующуюся на фоне ВЖК III степени, характеризует совокупность морфологических признаков, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики указанной патологии: рано стартовая, в 22–27 недель гестации, но замедленная редукция ВГЗ, соответствие гирификации, дифференцировки нейронов, гисто- и цитоархитектоники моторной коры гестационному возрасту живо- и мертворожденных, пониженная экспрессия ММР-9 в глиобластах ВГЗ и интермедиарной зоны, физиологическая экспрессия рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса, виментина и десмина в сосудах перивентрикулярной области, повышенная экспрессии S-100 в глиобластах ВГЗ.



Рис. 9. Морфогенез постгеморрагической ГЦ у живо- и мертворожденных в 22–40 недель гестации

Поствоспалительная ГЦ (11), согласно результатам проведенного исследования, в основном диагностирована у детей в гестационном возрасте 22–27 недель (73%). В более поздние сроки частота встречаемости указанной патологии составила 9% в 33–37 и 18% - в 38–40 недель.

Иммуногистохимическая идентификация возбудителя воспалительного процесса позволила выявить в головном мозге у всех представителей данной подгруппы ДНК-содержащие вирусы – ВПГ-II типа, Эпштейна – Барр и цитомегаловирусы (ЦМВ). В 27,3% наблюдений (3) выявлены *Chlamydiae thrachomatis* и *Chlamydiae suis*. У 5 новорожденных (45,5%) этиология поствоспалительной гидроцефалии носила сочетанный характер,

обусловленный одновременным присутствием двух и более возбудителей из перечисленных.

Структурные изменения мозговой паренхимы у живо- и мертворожденных детей с поствоспалительной ГЦ обнаруживались на фоне равномерной дилатации всех отделов БЖ, III, IV желудочков и водопровода мозга вследствие нарушения оттока спинномозговой жидкости на уровне апертур IV желудочка, что выявлено путем инъекции в вентрикулярную систему головного мозга раствора желатина, маркированного черной тушью.

Персистирование инфекции в ЦНС плодов явилось причиной ряда макроскопических (грязно-серый колорит и дряблая консистенция мозговой паренхимы, отек и гиперемия сосудов мягкой мозговой оболочки) и микроскопических (распространенный глиоз субкортикального белого вещества, «стирающий» границу с неокортексом, субкортикальная лейкомаляция в стадии резорбции, фрагментарная петрификация тел нейронов и аксонов, смешанноклеточная воспалительная инфильтрация перивентрикулярной области, ворсин сосудистого сплетения и мягкой мозговой оболочки) изменений со стороны головного мозга. Кроме того, при поствоспалительной ГЦ выявлена ретардация дифференцировки коры, о чем свидетельствуют ее структурные особенности: отсутствие подразделения молекулярного (I) слоя на подслои, укороченные вертикальные колонки нейронов наружного зернистого (II) слоя, объединяющие от 2 до 4 клеток независимо от срока гестации, отсроченная до 33-й недели дифференцировка пирамидного (III) и внутреннего зернистого (IV) слоев, замедленный на 3–5 недель по отношению к группе сравнения темп формирования отдельных постоянных борозд первого порядка – поясной, теменно-затылочной (24 недели), височных нижней и верхней, центральной, обонятельных, возвратной (25 недель), зрительных, постцентральной, лобных верхней и нижней и прецентральной (27–28 недель).

Особенности ремоделирования перивентрикулярной области (раннее, на 22–27-й неделе, начало редукции ВГЗ с продолжением в последующие недели пренатального онтогенеза и неполным завершением к концу неонатального периода в проекциях задних и нижних рогов БЖ) свидетельствуют о замедлении редукции герминативного матрикса, несмотря на раннюю манифестацию этого процесса.

Выявленные структурные особенности вещества головного мозга детей с поствоспалительной гидроцефалией взаимосвязаны с определенным характером местной экспрессии нейронально-глиальных белков и желатиназы-B: достоверное по отношению к группе сравнения ($p = 0,025$) и вентрикуломегалии ($p = 0,049$) понижение экспрессии рилина в клетках Кахаля–Ретциуса (рис. 4б) сочетается с замедлением дифференцировки неокортекса; увеличение экспрессии глиального белка S-100 в глиобластах ВГЗ (рис. 10), интермедиарной зоны и неокортекса - с тотальным либо субтотальным глиозом. О замедлении дифференцировки артериолярного и веноулярного звеньев сосудистого русла перивентрикулярной области свидетельствует достоверное снижение экспрессии виментина ($p = 0,01$) и отсутствие экспрессии десмина в сосудах в разные сроки гестации.

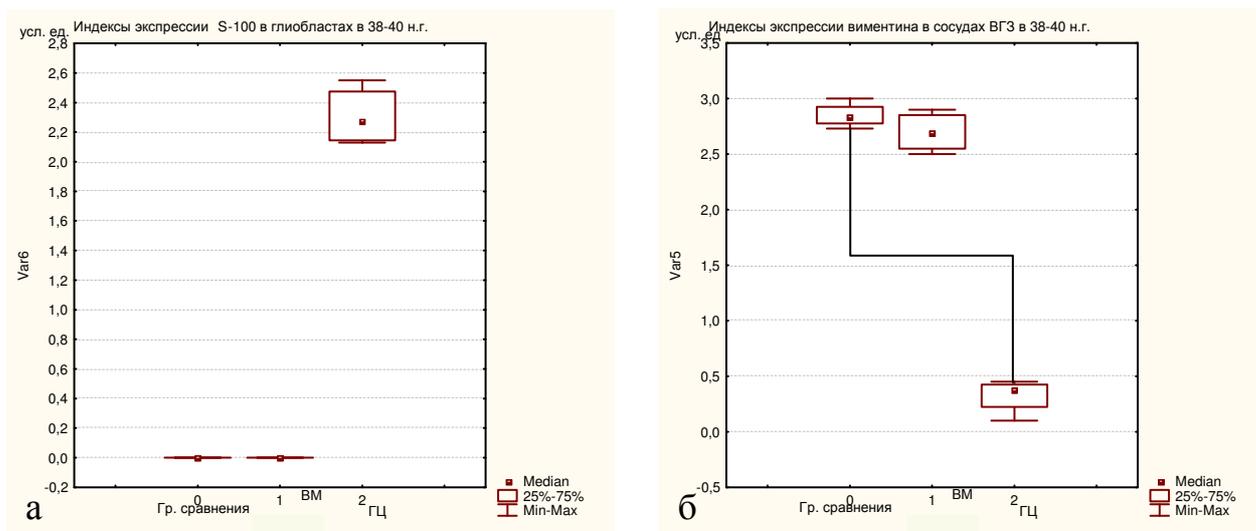


Рис. 10. Индекс экспрессии S-100 в глиобластах (а) и виментина в сосудах (б) перивентрикулярной области у живорожденных и мертворожденных в 38–40 недель гестации при поствоспалительной ГЦ, в группе сравнения и при ВМ, в усл. ед.

Экспрессия ММР-9 в глиобластах ВГЗ и интермедиарной зоны в 22–27 недель повышена по отношению к группе сравнения ($p = 0,014$), что вполне может способствовать раннему началу ее редукции. Дальнейшее (28–37-я недели) достоверное ($p = 0,036$) уменьшение экспрессии желатиназы-В вплоть до отсутствия ММР-9-иммунореактивности идентичных клеток в 38–40 недель гестации сочетается с замедлением редукции ВГЗ и незавершенностью последней в неонатальном периоде.



Рис. 11. Морфогенез поствоспалительной ГЦу живо- и мертворожденных в 22–40 недель гестации

Таким образом, поствоспалительная ГЦ характеризуется замедлением редукции ВГЗ, несмотря на ее раннее (в 22–27 недель) начало, ретардацией гирификации головного мозга, дифференцировки цитоархитектонических слоев и нейронов неокортекса в связи с прогрессивным понижением экспрессии рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса, виментина в сосудах перивентрикулярной области, MMP-9 в клетках белого вещества головного мозга. У живо- и мертворожденных с поствоспалительной ГЦ установлена прямая корреляционная связь экспрессии MMP-9 в глиобластах и рилина - в нейронах Кахаля–Ретциуса: отрицательная ($r = -0,7$) у живо- и мертворожденных 22–27 недель гестации и положительная в последующем. Кроме того, выявленная отрицательная взаимосвязь экспрессии S-100 и MMP-9 ($r = -0,8$), S-100 и рилина ($r = -0,7$) свидетельствует о дисхронии ВГЗ и неокортекса по ретардантному типу.

На основании комплексного морфологического изучения регионарных особенностей ВГЗ и неокортекса поля № 6 у живо- и мертворожденных в 22–40 недель гестации с дилатацией вентрикулярной системы головного мозга выявлены структурные особенности и механизмы морфогенеза, позволяющие дифференцировать ГЦ различной этиологии. Гидроцефалия, сопряженная с аномалиями развития сильвиева водопровода, характеризуется нарушениями редукции вентрикулярной герминативной зоны и дифференцировки неокортекса поля №6, что связано с отсутствием экспрессии MMP-9 в глиобластах белого вещества и рилина в кортикальных нейронах Кахаля–Ретциуса, вероятно, обусловленным генетическим фактором. Поствоспалительная ГЦ отличается ретардацией редукции ВГЗ и дифференцировки неокортекса поля № 6, что сочетается с уменьшением экспрессии MMP-9 в глиобластах и рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса, обусловленным цитопатическим и цитотоксическим действием

инфекционного фактора на клеточные структуры головного мозга. При постгеморрагической ГЦ неокортекс живо- и мертворожденных детей структурно соответствует таковому группы сравнения и сочетается с физиологической экспрессией рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса. Замедление редукции ВГЗ взаимосвязано с уменьшением экспрессии ММР-9 в глиобластах, обусловленным ВЖК с последующей блокадой ликвороотводящих путей.

ВЫВОДЫ

1. Гестационные преобразования вентрикулярной герминативной зоны у живо- и мертворожденных без дилатации вентрикулярной системы осуществляются в 4 этапа: I (22–27 недель) – субэпендимальной васкуляризации и количественного равновесия гипер- и эухромных глиобластов, II (28–32 недели) – равномерной васкуляризации и доминирования гиперхромных глиобластов, III (33–37 недель) – очагового расположения глиобластов с максимальной васкуляризацией дистальных отделов герминативного матрикса, IV (38–40 недель) – завершения редукции. Формирование неокортекса поля № 6 происходит последовательно в три этапа: I (22–27 недель) - дифференцировки I, II, III слоев и дендритных отростков; II (28–32 недели) – дифференцировки IV слоя и единичных пирамидных клеток Беца в III и V слоях; III (33–40 недель) – дифференцировки V и VI слоев и очаговых скоплений клеток Беца в III и V цитоархитектонических слоях.

2. Гестационные структурные преобразования герминативного матрикса в различных зонах вентрикулярной системы и неокортекса поля № 6 при отсутствии дилатации вентрикулярной системы осуществляются при сбалансированной экспрессии S-100 в глиобластах вентрикулярной герминативной и интермедиарной зон, ММР-9 в аналогичных клетках и рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса. Дифференцировка сосудов

перивентрикулярной области сопровождается экспрессией десмина и виментина в их составе.

3. Вентрикуломегалия характеризуется замедлением темпа гирификации головного мозга на 2,5 недели, ретардацией разделения молекулярного (I) слоя на клеточный и редкоклеточный подслои и дифференцировки III слоя неокортекса (33–37 недель), ускоренной редукцией вентрикулярной герминативной зоны в области центральных отделов и задних рогов боковых желудочков, компенсаторной гиперплазией митохондрий и элементов гранулярной эндоплазматической сети в глиобластах герминативного матрикса и нейронах неокортекса.

4. Гидроцефалия новорожденных, сопряженная с аномалиями развития силвиева водопровода, сопровождается нарушениями формирования борозд и извилин в виде микрополигирии, асимметрии и нарушения последовательности гирификации, отсутствием признаков ремоделирования вентрикулярной герминативной зоны, ретардацией дифференцировки III–VI слоев неокортекса поля № 6.

5. Патоморфологическими особенностями поствоспалительной гидроцефалии являются ретардация гирификации головного мозга на 3 недели, раннее (22–27 недель) начало, но замедленный темп редукции вентрикулярной герминативной зоны, ретардация дифференцировки пирамидного (III) слоя (в 33–37 недель), субтотальный глиоз интермедиарной зоны, вирусная трансформация ядер нейронов (75%), лейкомаляция, фрагментарная петрификация тел нейронов и нейрональных отростков (25%).

6. Постгеморрагическая гидроцефалия характеризуется соответствием последовательности гирификации и уровня дифференцировки коры гестационному возрасту новорожденного, ранним (в 22–27 недель) началом редукции герминативного матрикса и завершением в позднем фетальном периоде, диапедезными периваскулярными геморрагиями, ишемическими некрозами нейронов с образованием бесклеточных зон в неокортексе.

7. Формирование вентрикуломегалии в пренатальном онтогенезе связано с увеличением экспрессии MMP-9 и S-100 в глиобластах герминативного матрикса и интермедиарной зоны, снижением экспрессии рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса, виментина и десмина - в стенках сосудов перивентрикулярной области.

8. Гидроцефалия новорожденных, обусловленная аномалиями развития сильвиева водопровода, реализуется при увеличении экспрессии глиального белка S-100 в глиобластах белого вещества, снижении экспрессии виментина в сосудах и нулевых значениях индексов экспрессии MMP-9 в глиобластах, рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса и десмина в перивентрикулярных сосудах.

9. Морфогенез постгеморрагической гидроцефалии связан с увеличением экспрессии глиального белка S-100 и снижением экспрессии MMP-9 в глиобластах вентрикулярной герминативной и интермедиарной зон, снижением экспрессии виментина в перивентрикулярных сосудах на фоне соответствующих группе сравнения индексов экспрессии рилина в кортикальных нейронах I слоя и десмина в стенках сосудов.

10. Поствоспалительная гидроцефалия сопровождается увеличением экспрессии глиального белка S-100 в клетках ВГЗ и интермедиарной зоны, снижением экспрессии виментина в перивентрикулярных сосудах и рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса, отсутствием экспрессии десмина в стенках сосудов. Экспрессия MMP-9 в глиобластах вентрикулярной герминативной и интермедиарной зон меняется в разные сроки гестации: увеличивается на 22-27-й, уменьшается на 28–37-й и полностью отсутствует на 38–40-й неделях.

11. К морфологическим критериям гестационной зрелости вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса у живо- и мертворожденных в 22–40 недель без дилатации вентрикулярной системы относятся такие, как завершение формирования основных борозд первого порядка на 25-й неделе, четырехэтапное структурное преобразование

вентрикулярной герминативной зоны и трехэтапное - неокортекса, максимальная экспрессия глиального белка S-100 в клетках вентрикулярной герминативной (22–27-я недели) и интермедиарной (28–32 недели) зон, рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса (22–27-я недели) и десмина в сосудах перивентрикулярной зоны (38–40-я недели), прогрессивное увеличение экспрессии ММР-9 в глиобластах белого вещества (22–37-я недели) и виментина в перивентрикулярных сосудах пропорционально сроку гестации.

12. Патоморфологическими критериями гидроцефалии, обусловленной аномалиями развития водопровода мозга, являются равномерная дилатация камер боковых и III желудочков, аномалии гирификации коры головного мозга, отсутствие модульной организации неокортекса, признаков редукции вентрикулярной герминативной зоны, экспрессии ММР-9 в клетках ВГЗ и интермедиарной зоны, а также рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса. К патоморфологическим критериям постгеморрагической гидроцефалии следует отнести соответствие гирификации головного мозга и дифференцировки неокортекса гестационному возрасту новорожденных, формирование в наружном зернистом слое (II) вертикальных колонок из 9-16 нейронов, образующих модули, снижение экспрессии ММР-9 в глиобластах вентрикулярной герминативной и интермедиарной зон, а также соответствие индекса экспрессии рилина группе сравнения. Поствоспалительную гидроцефалию отличают стеноз либо частичная облитерация сообщающихся отверстий боковых желудочков в исходе воспаления, ретардация гирификации и дифференцировки III, IV слоев неокортекса в цитоархитектоническом поле № 6, уменьшение количества нейронов в составе вертикальных клеточных колонок до 2–4, снижение экспрессии рилина в нейронах Кахаля–Ретциуса на фоне меняющейся экспрессии ММР-9 в глиобластах вентрикулярной герминативной и интермедиарной зон.

13. Основными дифференциально-диагностическими морфологическими критериями гидроцефалии независимо от

этиологического фактора являются дилатация всех камер боковых желудочков, превышающая 1,0 см, атрофия неокортекса, ретардация либо отсутствие признаков редукции вентрикулярной герминативной зоны. Вентрикуломегалию позволяют диагностировать изолированное либо сочетающееся с дилатацией центральных отделов боковых желудочков расширение задних рогов до 1,0 см, ускоренная редукция герминативного матрикса, гиперплазия нейрональных отростков, митохондрий и элементов гранулярного эндоплазматического ретикулама в нейронах и глиобластах, повышение индекса экспрессии ММР-9 в клетках вентрикулярной герминативной и интермедиарной зон.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для проведения дифференциальной диагностики гидроцефалии и вентрикуломегалии, уточнения этиологического варианта ГЦ у мертворожденных и постнатально погибших детей врачу патологоанатому рекомендуется использовать следующие материалы:

- УМТ «Алгоритм исследования головного мозга плодов и новорожденных 20-40 недель гестации с патологией центральной нервной системы» (ФС № 2008/009, 2008);

- морфологические диагностические критерии врожденной внутренней гидроцефалии с учетом этиологического фактора последней (УМТ «Морфологическая диагностика врожденной внутренней гидроцефалии», ФС № 2009/404, 2009);

- морфологические диагностические критерии вентрикуломегалии у живо- и мертворожденных (УМТ «Морфологическая диагностика вентрикуломегалии у плодов и новорожденных с ЭНМТ» (ФС № 2011/291, 2011);

- способ наливки ликворной системы головного мозга живо- и мертворожденных (патент № 2344839 от 27.01.2009г.) для определения уровня окклюзии ликвор-проводящих путей при гидроцефалии;

- способ морфологической диагностики венрикуломегалии у плодов и новорожденных (патент № 2422086 от 27.06.2011г.) по соотношению ширины герминативного матрикса к ширине неокортекса;
- способ дифференциальной диагностики венрикуломегалии и гидроцефалии у плодов и новорожденных 22–27 недель гестации (патент № 2422805 от 27.06.2011г.) по соотношению ширины герминативного матрикса к ширине неокортекса в области головки хвостатого ядра;
- способ дифференциальной диагностики венрикуломегалии и гидроцефалии у плодов и новорожденных (патент на изобретение № 2432574 от 27.10.2011г.) по процентному содержанию глиобластов венрикулярной герминативной зоны в области задних рогов, экспрессирующих глиальный белок S-100.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Морфология коры головного мозга плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела при неосложненной беременности и невынашивании гормонального генеза / Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко, Л.В. Кулида // Архив патологии. – 2000. – Т. 62. – № 4. – С. 37–41.**
2. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела / Л.П. Перетятко, Л.В. Кулида, Е.В. Проценко. – Иваново: Изд-во «Иваново», 2005. – 384 с.
3. Сравнительная морфология неокортекса плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела при неосложненной беременности и невынашивании гормонального генеза / Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко // Современные проблемы материнства и детства: сб. науч. тр., посвящ. 25-летию со дня основания НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. – Иваново: ОАО «Изд-во «Иваново», 2005. – С. 393–398.
4. Структурные особенности больших полушарий головного мозга плодов и новорожденных в зависимости от генеза гидроцефалии / Е.В. Проценко, А.Н. Губанова, Л.П. Перетятко // Современные проблемы материнства и детства сб. науч. тр., посвящ. 25-летию со дня основания НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. – Иваново, 2005. – С. 406–410.
5. Морфологические особенности неокортекса плодов и новорожденных 20-40 недель гестации в зависимости от этиологии гидроцефалии / А.Н. Губанова, Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко // Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии: сб. науч. тр. и мат-лов науч.-

практ. конф. молодых ученых, посвящ. 75-летию со дня рождения основателя института В.Н. Городкова. – Иваново: Изд-во МИК, 2007. – С. 120–122.

6. Методические подходы к патоморфологическому исследованию головного мозга плодов и новорожденных с гидроцефалией / Е.В. Проценко, А.Н. Губанова, Л.П. Перетятко // Архив патологии. – 2007. – Т. 69.–№ 6. – С. 42–44.

7. Морфология коры головного мозга плодов с вентрикуломегалией боковых желудочков / Е.В. Проценко, А.Н. Губанова, Л.П. Перетятко // Актуальные проблемы профилактики социального сиротства: сб. науч. работ и мат-лов Республиканской науч.-практ. конф. – Иваново, 2008. – С. 68–71.

8. Морфологические особенности неокортекса плодов с вентрикуломегалией задних рогов боковых желудочков головного мозга / Е.В. Проценко, А.Н. Губанова, Л.П. Перетятко // III съезд Общества детских патологоанатомов России: сб. тезисов. – СПб., 2008. – С. 108–110.

9. Морфологические особенности неокортекса плодов и новорожденных 22–27 недель гестации при постгеморрагической гидроцефалии / Е.В. Проценко, А.Н. Губанова, Л.П. Перетятко // III съезд Общества детских патологоанатомов России: сб. тезисов. – СПб., 2008. – С.46–49.

10. Морфологические особенности неокортекса плодов и новорожденных 22–27 недель гестации при постгеморрагической и поствоспалительной гидроцефалии / Е.В. Проценко, А.Н. Губанова, Л.П. Перетятко // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 540.

11. Алгоритм исследования головного мозга плодов и новорожденных 20–40 недель гестации с патологией ЦНС / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко // Молодая семья: здоровье и репродукция, медико-социально-правовая поддержка: материалы обл. науч.-практ. конф. – Ярославль-Иваново, 2009. – С. 178–179.

12. Структурные особенности неокортекса у плодов с экстремально низкой массой тела при вентрикуломегалии / М.Е. Васильева, Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко // Информационные технологии в диагностической, лечебно-профилактической и учебной работе клиник. – Тверь, 2009. – С. 60.

13. Структурные особенности герминативного матрикса у плодов и новорожденных с ЭНМТ при постгеморрагической вентрикуломегалии / М.Е. Васильева, Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко // Ежегодные Давиденковские чтения. Актуальные проблемы клинической неврологии: материалы Всерос. юбилейной науч.-практ. конф. – СПб., 2009. – С. 107–108.

14. Морфологическая характеристика неокортекса плодов и новорожденных при наследственной и поствоспалительной гидроцефалии / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения: материалы науч.-практ. конф. Ч. 1: Прил. к журн. «Вестник Российской военно-медицинской академии». – 2009. – № 1(25). – С. 290.

15. Морфологические особенности неокортекса плодов 22–28 недель гестации при наследственной гидроцефалии / М.Е. Васильева, Е.В. Проценко // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения: материалы науч.-

практ. конф. Ч. 1: Прил. к журн. «Вестник Российской военно-медицинской академии». – 2009. – № 1(25). – С. 290–291.

16. Морфология неокортекса плодов и новорожденных с ЭНМТ при дилатации тел и задних рогов боковых желудочков головного мозга / Е.В. Проценко, А.Н. Губанова, Л.П. Перетятко // Архив патологии. – 2009. – Т. 71 (№ 3). – С. 12–15.

17. Метод визуализации желудочков головного мозга плодов 22-40 недель гестации / М.Е. Васильева, Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко // Морфологические ведомости. – 2009. – № 1–2. – С. 103–105.

18. Патоморфология врожденной вентрикуломегалии / Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко, Л.В. Кулида // Архив патологии. – 2010. – Т. 72.– № 6. – С. 30–32.

19. Патоморфология головного мозга плодов и новорожденных с ЭНМТ при вентрикуломегалии / Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко, М.Е. Васильева // Актуальные вопросы педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2010. – № 1. – С. 16–19.

20. Морфологические диагностические критерии внутриутробно приобретенной вентрикуломегалии / Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко, М.Е. Васильева // Вестник морфологии. – 2010. – Т. 16 (2). – С. 353–357.

21. Морфологические изменения в тимусе и полушариях большого мозга при поствоспалительной гидроцефалии / Е.В. Проценко, Л.В. Кулида // Архив патологии. – 2010. – Т. 72.–№ 6. (прил.) – С. 73–76.

22. Алгоритм исследования головного мозга плодов и новорожденных 20–27 недель гестации с патологией центральной нервной системы / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко, Л.В. Кулида, Л.В. Круглова // Актуальные вопросы патоморфологии заболеваний и экстремальных состояний: сб. науч. тр. с междунар. участием. – Рязань-Москва, 2010. – С. 32–39.

23. Патоморфологические особенности неокортекса у плодов и новорожденных с ЭНМТ при вентрикуломегалии / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева // Актуальные проблемы педиатрии: сб. матер. XIV конгресса педиатров России с междунар. участием. – М., 2010. – С. 650.

24. Морфология герминативного матрикса плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела при врожденной вентрикуломегалии / М.Е. Васильева, Е.В. Проценко // Здоровая женщина - здоровый новорожденный: тезисы V Междисциплинарной конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2010. – № 6. – С. 80–81.

25. Морфологическая характеристика врожденной вентрикуломегалии / Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко, М.Е. Васильева // Актуальные вопросы перинатальной и акушерской патологии. – Выборг, 2010. – С. 48–51.

26. Морфологические критерии дифференциальной диагностики вентрикуломегалии и гидроцефалии у плодов 22–27 недель гестации / Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко // Актуальные вопросы педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2011. – № 2(8). – С. 170–173.

27. Патоморфология гидроцефалии у плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела при задержке развития тимуса / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.В. Кулида // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6(14).– № 2(1). – С. 142–143.
- 28. Особенности экспрессии протеина S-100 в различных структурах головного мозга плодов и новорожденных 22-40 недель гестации при вентрикуломегалии и гидроцефалии / Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко, М.Е. Васильева // Архив патологии. – 2012. – Т. 74.– № 1. – С. 32–34.**
- 29. Патоморфология герминативного матрикса и неокортекса при вентрикуломегалии у плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела / М.Е. Васильева, Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко // Врач-аспирант. – 2012. – № 6.2 (55). – С. 277–282.**
30. Особенности экспрессии ММР-9 в структурах головного мозга плодов и новорожденных 22–40 недель гестации при вентрикуломегалии и гидроцефалии / Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко, М.Е. Васильева // Детская медицина Северо- Запада. – 2012. – Т. 3.– № 2. – С. 32–34.
31. Сравнительная морфология герминативного матрикса при вентрикуломегалии и врожденной внутренней гидроцефалии у плодов и новорожденных 22–40 недель гестации / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко // Актуальные вопросы педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2012. – С. 170–173.
32. Структурные особенности герминативного матрикса у плодов и новорожденных с ЭНМТ при вентрикуломегалии и врожденной гидроцефалии / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко // Материалы XVI Конгресса педиатров России с междунар. участием. – М., 2012. – С. 623.
33. Патоморфологическая характеристика вентрикуломегалии у плодов и новорожденных с ЭНМТ / М.Е. Васильева, Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко // Материалы V съезда Российского общества детских патологов. – СПб., 2012. – С. 197–199.
34. Патоморфология вентрикуломегалии и врожденной гидроцефалии у плодов и новорожденных с ЭНМТ / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко // Материалы VI Междунар. конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2012. – С. 123–124.
35. Морфология перивентрикулярной герминативной зоны и неокортекса у плодов и новорожденных гестационного возраста 22–40 недель / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко // II съезд детских врачей Ивановской области: сб. матер. – Иваново, 2013. – С. 69–71.
36. Ультраструктурные особенности глиобластов герминативного матрикса у плодов и новорожденных с ЭНМТ при вентрикуломегалии и гидроцефалии / М.Е. Васильева, Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2013. – Прил. 2. – С. 15–16.
- 37. Структурные изменения герминативного матрикса у плодов и новорожденных с вентрикуломегалией и врожденной гидроцефалией /**

Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко, Назаров С.Б., Малышкина А. // Архив патологии. – 2014. – Т. 76 (№ 3). – С. 9–12.

38. Морфологические изменения вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса больших полушарий головного мозга у плодов человека и новорожденных с 22-й по 40-ю недели пренатального онтогенеза / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко // Онтогенез. – 2014. – Т. 45.– № 5. – С. 349–354.

39. Критерии дифференциальной морфологической диагностики вентрикуломегалии и гидроцефалии у плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2014. – № 2(57). – С. 104–108 .

40. Ультраструктурная организация герминативного матрикса и неокортекса при вентрикуломегалии и гидроцефалии у плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко // Актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья семьи в свете «Концепции демографической политики на период до 2025 года»: сб. науч. статей. – Иваново, 2014. – С. 84–87.

41. Особенности экспрессии рилина и BDNF в неокортексе у плодов и новорожденных 22–40 недель гестации при вентрикуломегалии и гидроцефалии / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко // Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сб. науч.тр. по итогам межд.науч.-практ. конф. – СПб., 2015. – С. 141-144.

42. Структурно-функциональные особенности головного мозга новорожденных с поствоспалительной гидроцефалией / Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко//Актуальные вопросы акушерства, гинекологии неонатологии и педиатрии: сб. науч. тр., посвящ. 35-летию со дня основания института. – Иваново, 2015. – С. 144–148.

43. Особенности экспрессии рилина в головном мозге плодов и новорожденных с внутренней гидроцефалией / Е.В. Проценко, М.Е. Васильева, Л.П. Перетятко // Архив патологии. – 2016. – Т. 78.– № 1. – С. 3–7.

ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пат. 2344839 Российская Федерация, МПК А61М 1/00. Способ наливки для визуализации ликворной системы головного мозга плодов и новорожденных / Губанова А.Н., Проценко Е.В., Перетятко Л.П.; заявитель и патентообладатель Ивановский науч. – исслед. ин–т материнства и детства. – № 2007126881; заявл. 16.07.2007; опубл. 27.01.2009. Бюл. № 3. – 8с.

2. Пат. 2432574 Российская Федерация, МПК G01N33/48. Способ дифференциальной диагностики вентрикуломегалии и гидроцефалии у плодов и новорожденных / Проценко Е.В., Васильева М.Е., Перетятко Л.П., Кулида Л.В.; заявитель и патентообладатель Ивановский науч. – исслед. ин–т материнства и детства. – № 2010120333; заявл. 21.05.2010; опубл. 27.10.2011. Бюл. № 30. – 8с.

3. Пат. 2422805 Российская Федерация, МПК G01N15/ 02. Способ дифференциальной диагностики вентрикуломегалии и гидроцефалии у плодов и новорожденных 22 -27 недель гестации / Проценко Е.В., Васильева М.Е., Перетятко Л.П., Кулида Л.В.; заявитель и патентообладатель Ивановский науч. – исслед. ин–т материнства и детства. – № 2009142467; заявл. 19.11.2009; опубл. 27.06.2011. Бюл. № 18. – 8с.

4. Пат. 2422086 Российская Федерация, МПК А61В5/103. Способ морфологической диагностики вентрикуломегалии у плодов и новорожденных / Проценко Е.В., Васильева М.Е., Перетятко Л.П., Кулида Л.В.; заявитель и патентообладатель Ивановский науч. – исслед. ин–т материнства и детства. – № 2009142470; заявл. 19.11.2009; опубл. 27.06.2011. Бюл. № 18. – 6с.

Список сокращений

БЖ – боковые желудочки
 ВГЗ – вентрикулярная герминативная зона
 ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния
 ВМ – вентрикуломегалия
 ВПГ-II – вирус простого герпеса II типа
 ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
 ГМ – герминативный матрикс
 ГЦ – гидроцефалия
 ГЭР – гранулярный эндоплазматический ретикулум
 ИГХ – иммуногистохимия
 ИЭ – индекс экспрессии
 ММР-9 – матриксная металлопротеиназа-9
 НМТ – низкая масса тела
 ОНМТ – очень низкая масса тела
 ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
 ЦМВ – цитомегаловирус
 ЦНС – центральная нервная система
 ЭМ – электронная микроскопия
 ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
 S-100 – нейроспецифический глиальный белок

Проценко Елена Васильевна

**МОРФОГЕНЕЗ ВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ГЕРМИНАТИВНОЙ ЗОНЫ
И НЕОКОРТЕКСА У ЖИВО- И МЕРТВОРОЖДЕННЫХ
ПРИ ГИДРОЦЕФАЛИИ**

14.03.02 - патологическая анатомия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 28.06.2016 г. Формат 60x 84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать трафаретная.
Объем 1,0 ус. печ. л. Тираж 100 экз. Заказ 211

Адрес типографии: