

На правах рукописи

Максимишин Сергей Валентинович

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРЫ
БОЛЬШОГО МОЗГА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕРФТОРАНА
(экспериментально-клиническое исследование)

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология
14.00.37 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск - 2004

Работа выполнена в Омской государственной медицинской академии (кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, центральная научно-исследовательская лаборатория), НИИ Общей реаниматологии РАМН

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор В.В.Семченко,
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН,
профессор В.В.Мороз

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор А.С.Пуликов
доктор медицинских наук, профессор В.Е.Шипаков

Ведущее учреждение:

Пермская государственная медицинская академия

Защита состоится «_____» _____ 2004 г.
в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при
Сибирском государственном медицинском университете МЗ РФ по адресу
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «_____» _____ 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

А.В.Герасимов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Выяснение закономерностей структурно-функциональных изменений головного мозга при острой ишемии является важной проблемой современной нейроморфологии. Более глубокое системное изучение реакции мозга на острую ишемию необходимо для теоретического обоснования целенаправленной коррекции механизмов пато- и саногенеза в процессе реабилитации больных в постишемическом периоде (Боголепов Н.Н., 1979; Аврущенко М.Ш., 1994; Семенов В.Н., Гурвич А.М., 1994; Неговский В.А., Мороз В.В., 1999; Самойлов М.О., 1999; Семченко В.В. и др., 1999; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Kuroda S., Siesjo B.K., 1997; Iadecola C., 1999; Neumar R.W., 2000; Leker R.R., Shohami E., 2002 Narayan R.K. et al., 2002).

Одной из основных причин ишемического повреждения головного мозга человека является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу (ишемический инсульт) (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001). По своему медико-социальному значению ОНМК остается одной из актуальных проблем современной медицины. Это связано с неуклонно возрастающей частотой и тяжестью ОНМК, сложностью диагностики, высокими показателями смертности и инвалидизации больных во всех странах мира. Заболеваемость инсультом составляет 2,5-3 случая на 1000 населения в год, смертность – 1 случай на 1000 населения в год. Летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35%, увеличиваясь на 12-15% к концу первого года после перенесенного инсульта. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин инвалидизации и составляет 3,2 на 10000 населения (Верещагин Н.В., 1993).

Внедрение новых методов нейровизуализации (прежде всего компьютерной и магнитно-резонансной томографии) принципиально изменило подходы к постановке диагноза ОНМК, трансформировало тактику ведения больных на всех этапах заболевания. Тем не менее конечные результаты лечения этой категории больных, в силу особенностей повреждения и восстановления головного мозга, остаются неудовлетворительными, требуют дальнейшего изучения закономерностей структурно-функциональной реорганизации и функционирования поврежденного мозга, а также поиска новых нейропротекторных препаратов (Хлуновский А.Н., Старченко А.А., 1999; White V.C. et al., 2000). Особое значение при этом имеет изучение структурно-функционального состояния коры большого мозга, которая обеспечивает высшие функции ЦНС и обладает высокой чувствительностью к ишемии (Семченко В.В. и др., 1999).

Согласно доминирующей в настоящее время концепции, центральное место в повреждении нейронов мозга при острой ишемии занимают прогрессирующее нарушение внутриклеточного кальциевого гомеостаза, механизмы эксайтотоксичности и окислительный стресс,

которые у больных с ОНМК реализуются на фоне вторичных нарушений микроциркуляции и в конечном итоге активируют механизмы некроза и апоптоза (Siesjo B.K. et al., 1995; Кос R.K. et al., 1999; Shohami E. et al., 1999; Katsura K. et al., 2000; Kulkarni M., Armstead W.M., 2000; Lewen A. et al., 2000). При ОНМК формируется своеобразный «порочный круг» патологических механизмов, разорвать который можно только воздействуя на все его звенья при нормализации церебральной и системной гемодинамики (Плотников М.Б. и др., 1991, 1994; Рыжов А.И., Логвинов С.В., 1991; Баркаган З.С., 1992; Логвинов С.В. и др., 1994; Попова Л.М., 1994; Семенов В.Н., Гурвич А.М., 1994; Золотокрылина Е.С., 1999; Семченко В.В. и др., 1999; Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Пугаченко Н.В., 2000; Астахов А.А., Бубнова И.Д., 2001; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Neumann-Haefelin T. et al., 2000).

Перспективным в этом плане является системное использование в качестве средства инфузионно-трансфузионной терапии перфторана (Мороз В.В., 1995), который обладает выраженной газотранспортной функцией, положительным влиянием на микроциркуляцию, реологические свойства крови и системную гемодинамику, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, противоишемическим, кардиопротекторным, действием и повышает иммунологическую реактивность организма (Белоярцев Ф.Ф., 1984; Голубев А.М., 1993; Усенко Л.В. и др., 2000). Кузнецова И.Н., Гербут К.А., 1987; Хонда К. и др., 1993; Мороз В.В., 1995; Хрупкин В.И. и др., 1997; Усенко Л.В. и др., 2000).

Имеются лишь единичные фрагментарные работы по использованию перфторана в практике лечения больных с ОНМК по ишемическому типу.

В связи с этим с позиций доказательной медицины необходимо изучение влияния этого препарата на структурно-функциональную организацию головного мозга для обоснования его клинического применения в комплексной схеме интенсивной терапии ОНМК.

Цель исследования. Изучить влияние перфторана на структурно-функциональные изменения коры большого мозга при острой ишемии для обоснования его использования в комплексном лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Задачи:

1. Изучить структурно-функциональные изменения коры большого мозга белых крыс в постишемическом периоде без использования и с использованием перфторана.

2. Оценить неврологический статус и биоэлектрическую активность головного мозга пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу без использования и с использованием перфторана.

3. Определить основные закономерности изменения гемодинамики, гемостаза, системы транспорта кислорода у пациентов с острым

нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу без использования и с использованием перфторана.

Научная новизна.

Впервые в эксперименте выявлено положительное влияние перфторана на ангио-, цито- и синаптоархитектонику коры большого мозга при острой ишемии. Выявлены структурно-функциональные механизмы нейропротекторного действия препарата и обосновано его положительное влияние на психоневрологический статус животных в постишемическом периоде. У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу впервые показано положительное влияние перфторана на психоневрологический статус, магнитно-резонансную томографическую картину ишемического инсульта, гемодинамику, гемостаз, систему транспорта кислорода.

Практическая ценность. Результаты проведенного исследования показали целесообразность включения в комплексную терапию ОНМК по ишемическому типу кровезаменителя с газотранспортной функцией – перфторана. Оптимальным временем для начала использования перфторана являются первые 6 часов с момента начала заболевания. Применение перфторана в эти сроки улучшает микроциркуляцию головного мозга, предотвращает повреждение и гибель нейронов, межнейронных синаптических контактов, улучшает прогноз и исход ОНМК по ишемическому типу.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах гистологии, цитологии и эмбриологии Омской государственной медицинской академии при изучении разделов «Нервная ткань» и «Органы нервной системы», анестезиологии и реаниматологии с курсом скорой медицинской помощи последипломного образования Омской государственной медицинской академии при изучении разделов «Постреанимационная болезнь» и «Профилактика и лечение ишемических повреждений мозга»; использованы при написании монографий: Алексеева Г.В., Гурвич А.М., Семченко В.В. Постреанимационная энцефалопатия (патогенез, клиника, профилактика и лечение): 2-е изд., доп. и перераб. – Омск: Омская областная типография, 2002. - 152с.; 3-е изд., доп. и перераб., 2003. – 152 с.; Семченко В.В., Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Говорова Н.В., Щербаков П.Н. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. – Омск-Надым: Омская областная типография, 2003. – 168 с.; внедрены в практическую работу отделений реанимации и интенсивной терапии МУЗ городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1 г.Омска, МУЗ городская клиническая больница скорой медицинской помощи №2 г.Омска, МУЗ городская клиническая больница №1 г.Омска.

Положения, выносимые на защиту:

1. Использование перфторана в раннем постишемическом периоде более быстро восстанавливает ориентировочно-исследовательскую

деятельность и эмоциональное состояние экспериментальных животных, улучшает микроциркуляцию, снижает содержание необратимо поврежденных нейронов и синапсов, уменьшает дефицит их общей численной плотности в коре большого мозга экспериментальных животных.

2. Включение перфторана в комплексную интенсивную терапию пациентов с ОНМК по ишемическому типу улучшает общее состояние организма, нормализует психоневрологический статус, МРТ картину головного мозга, гемодинамику, гемостаз, систему транспорта кислорода и сокращает срок пребывания пациентов в отделении реанимации.

Апробация. Материалы диссертационной работы представлены на выездном пленуме Межведомственного Научного совета по проблемам скорой медицинской помощи РАМН и Минздрава России (Москва-Омск 2000), научно-практической конференции «Сосудистые заболевания головного и спинного мозга» (Омск, 2000), научной конференции «Морфологические основы гистогенеза и регенерации тканей» (Санкт-Петербург, 2001), XXXV юбилейной межвузовской научной конференции «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины» (Тюмень, 2001), Российской научной конференции «Организация и пластичность коры больших полушарий головного мозга» (Москва, 2001), 4-й Международной конференции по функциональной нейроморфологии "Колосовские чтения 2002" (Санкт-Петербург, 2002), IV конгрессе международной ассоциации морфологов (Санкт-Петербург, 2002), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы базовой и клинической фармакологии» (Омск, 2002), на выездных заседаниях проблемных комиссий «Гипоксия критических состояний», «Гипоксия мозга» РАМН (Омск, 2002), VIII Всероссийском съезде анестезиологов и реаниматологов (Омск, 2002), международной научной конференции «Критические технологии в реаниматологии» (Москва, 2003), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии» (Омск, 2003), Всероссийской научной конференции «Реактивность и пластичность гистологических структур в нормальных, экспериментальных и патологических условиях» (Оренбург, 2003), научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии и нейрохирургии» (Омск, 2003).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, получено удостоверение Омского областного ВОИР на рационализаторское предложение.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 230 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и результатов внедрения в практику. Фактические данные иллюстрированы

49 рисунками и 27 таблицами. Список литературы включает 301 источник (183 отечественных и 118 иностранных авторов). Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

I. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

1. Экспериментальное исследование.

Экспериментальная модель. Исследование проведено на 102 беспородных белых крысах самцах массой 200-250 г под ингаляционным эфирным наркозом с соблюдением принципов гуманного обращения с экспериментальными животными (Приложение к приказу МЗ СССР от 1977 г.) и в соответствии с рекомендациями Международного комитета по науке о лабораторных животных, поддержанных ВОЗ. Животные находились в виварии Омской государственной академии при стандартных условиях.

Общие сонные артерии пережимались лигатурами до полного прекращения кровотока на 20 минут (Плотников М.Б., Ваизова О.Е., 1994; Пугаченко Н.В., 2000). Одновременно проводилась катетеризация правой подключичной вены с целью измерения ЦВД и последующего введения препаратов. По истечении 20 минут ишемии лигатуры убирались. После восстановления кровотока в общих сонных артериях животным группы I (n=25) в катетеризированную подключичную вену вводили физиологический раствор хлорида натрия в дозе 20 мл/кг, а животным группы II - перфторана в дозе 20 мл/кг (n=25). Затем подключичный катетер удалялся, рана на шее послойно ушивалась. Все хирургические манипуляции выполнялись в асептических условиях. После выхода из наркоза животные помещались в клетку, где содержались до взятия материала. В качестве контроля использовались интактные наркотизированные крысы (n=10). Животные выводились из эксперимента под ингаляционным эфирным наркозом.

Определение психоневрологического статуса. Ориентировочно-исследовательскую деятельность и эмоциональный статус животных изучали с помощью теста открытого поля. Наблюдения за животными проводились в утренние часы, в течение 3 минут. Учитывали число пересеченных квадратов (горизонтальную активность), количество вставаний на задние лапы (вертикальная активность), заглядывание в норки, продолжительность умывания и чесания (груминг), число дефекаций по количеству болосов и уринаций, латентный период (время нахождения в центральном квадрате и общую неподвижность) (Буреш Я. и др., 1991). Закономерности изменения ориентировочно-исследовательской деятельности и эмоционального статуса у экспериментальных животных изучались в динамике постишемического периода.

Морфологическое исследование коры большого мозга. Материал для морфологического исследования забирали через 1, 3, 7, 14 и 30 суток после острой ишемии. Головной мозг фиксировали путем транскардиальной перфузии смеси 4% раствора параформальдегида, 1% раствора глутарового альдегида, 5% раствора сахарозы на 0,1 М фосфатном буфере (рН=7,4) в течение 15-20 минут под давлением 90 мм рт.ст. После перфузии мозг извлекали и дофиксировали в аналогичной смеси фиксатора при +4°C в течение одних суток. Затем материал промывали в фосфатном буфере и готовили светооптические (заклучали в парафин) и электронномикроскопические препараты (заклучали в смесь эпона и аралдита). Для электронномикроскопического исследования выделяли сенсомоторную область коры (СМК) большого мозга (поля Fpa и Fpp) с использованием стереотаксических атласов мозга взрослой крысы (Светухина В.М., 1962; Paxinos G., Watson Ch., 1982). Затем ориентированные в виде пирамид кусочки СМК (по 5 кусочков на случай) обрабатывали для осмий – уранилацетат – цитрат свинцового контрастирования с использованием методики, принятой в лаборатории ультраструктуры и патоморфологии института молекулярной биологии научного центра «Вектор» МЗ РФ (зав. лабораторией доктор биологических наук Е.И.Рябчикова).

Для электронной микроскопии использовали ультратонкие (70-100 нм) срезы верхнего этажа СМК (I-III слои), а для световой – тонкие серийные фронтальные срезы всего мозга на уровне СМК. Срезы для светооптического исследования помещали на предметные стекла и окрашивали 0,1% толуидиновым синим.

При светооптическом исследовании проводили общую оценку СМК и ее морфометрический анализ. Для этого в каждой серии эксперимента на фронтальных срезах при увеличении $\times 40$ с помощью микрометра (окуляр $\times 15$) на площади 126660 мкм^2 (10 полей зрения) подсчитывали количество нормохромных, гиперхромных несморщенных, гиперхромных сморщенных, гипохромных нейронов и клеток-теней (Miller M.W., Potempa G., 1990). С помощью микрометра определяли продольный (D1) и поперечный (D2) диаметры тела нейронов, высчитывали средний диаметр нейронов (Dcp). Для определения численной плотности нейронов в единице объема ($N_v, 1 \text{ мм}^3$) использовалась формула: $N_v = N_s \times T / (D_{cp} + T)$, где N_s - численной плотности нейронов в единице площади, T – толщина среза, толщина определялась методом перефокусировки (Блинков С.М., Глезер И.И., 1964; Автандилов Г.Г., 1984).

Для электронномикроскопического исследования ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме “Ultracut-E” (фирма Reichert-Jung). Срезы помещали на сетки без подложки и контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Просмотр и фотографирование препаратов производили на электронном микроскопе “Hitachi-600H”.

Проводили обзорную оценку состояния микрососудов, нейропиля и клеток. Для морфометрического исследования СМК в каждом случае фотографировали по 50 полей зрения нейропиля при увеличении 7000-25000. Дальнейший анализ проводили на сканированных электроннограммах при конечном увеличении 30000 с помощью компьютерной программы Adobe Photoshop 6.0. Численная плотность изученных структур (N_s) пересчитывалась на 100 мкм^2 нейропиля.

Измерялись следующие параметры: 1) площадь сечения аксонной терминали; 2) периметр аксонной терминали; 3) число аксонных терминалей на микрофотографии; 4) суммарная площадь сечения митохондрий в аксонной терминали; 5) периметр митохондрий в аксонной терминали; 6) число митохондрий в аксонной терминали; 7) площадь сечения постсинаптического уплотнения; 8) периметр постсинаптического уплотнения; 9) длина постсинаптического уплотнения; 10) толщина (ширина) постсинаптического уплотнения; 11) площадь сечения шипика; 12) периметр шипика; 13) число шипиков. Стереологический анализ проводили на основе измерения перечисленных выше линейных и плоскостных параметров. Оценивались следующие стереологические показатели: 1) объемная плотность (V_v); 2) поверхностная плотность (S_v); 3) численная плотность (N_v). Указанные стереологические параметры вычисляли для аксонных терминалей, митохондрий в аксонных терминалях, постсинаптических уплотнений и шипиков (Mayhew T. M., 1979, 1992). Кроме того, подсчитывалось процентное соотношение выпуклых, вогнутых и плоских синапсов, «перфорированных» и «неперфорированных» синапсов (Семченко В.В. и др., 1995).

2. Клиническое исследование.

Группы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения больных с ОНМК по ишемическому типу в МУЗ БСМП №1 г. Омска. По степени тяжести выделяли пациентов со среднетяжелым ($n=40$) и тяжелым ($n=40$) ОНМК. Для проспективного анализа влияния перфторана на течение ОНМК путем рандомизации (случайные числа) среди больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами ОНМК формировали группу I ($n=30$), в комплексном лечении которой использовали традиционные инфузионные среды, и группу II ($n=10$), для лечения которой кроме традиционных инфузионных сред применяли перфторан. Перфторан вводили в дозе 6-8 мл/кг в первые 6 часов, через 2 и 5 суток от начала развития инсульта.

Определение психоневрологического статуса у пациентов с ОНМК проводилось с использованием 60-бальной Скандинавской шкалы (Scandinavian Stroke Study Group, 1985).

Инструментальные методы исследования пациентов с ОНМК. ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении с использованием усилителя биопотенциалов УБФ 4-03, самописца Н-338-4П, визуальный контроль осуществляли на индикаторе ОС 8-01.

Для оценки показателей центральной гемодинамики использовали монитор анестезиолога-реаниматолога компьютеризированный для гемодинамического мониторинга МАРГ 10-01 «Микролюкс», аппараты для реографии 4РГ-2М и Р-4-02. Рассчитывали ударный объем сердца (УО, мл), минутный объем кровообращения (МОК, мл/мин), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин}\times\text{сек}\times\text{см}^{-5}$). Сердечный индекс (СИ, $\text{л}\times\text{мин}^{-1}/\text{м}^2$) и индекс доставки кислорода (ИДК $\text{мл}\times\text{мин}^{-1}/\text{м}^2$) определяли с помощью монитора МАРГ 10-01 «Микролюкс» и пакета компьютерных программ «Кентавр» фирмы «Микролюкс».

Для оценки газового состава крови и КОС применяли анализатор рН/газов крови Rapid lab 248 фирмы «Bayer». Определяли pO_2 и pCO_2 (мм рт. ст.), рН, АВ и ВЕ (мм/л) и концентрацию молочной кислоты (мм/л).

Магнитно-резонансную томографию головного мозга осуществляли на магнитно-резонансном томографе фирмы Bruker «Tomikon S50» с напряженностью магнитного поля 0,5 Тесла. МРТ выполнялась по стандартной методике на основе протоколов, разработанных фирмой «Bruker». Программа включала в себя исследование в трех проекциях с получением T1 и T2 взвешенных изображений.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ "STATISTICA-5" (Боровиков В.Н., 2001; Реброва О.Ю., 2001) и EXCEL, согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных (Гланц С., 1998). После определения основных статистических характеристик изучаемых параметров (средняя, медиана, квартили, дисперсия, стандартное отклонение, стандартная ошибка, асимметрия и эксцесс) проводили тест на нормальность распределения. В зависимости от распределения использовали параметрические и непараметрические методы статистики. При нормальном распределении использовали дисперсионный анализ, t-критерий для зависимых и независимых выборок. Степень связи между двумя переменными устанавливали с помощью корреляции Пирсона и линейного регрессионного анализа. Во всех остальных случаях применяли критерии Вальда-Вольфовица, Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса и медианный тест, критерий знаков и W-критерий Вилкоксона парных сравнений, а также ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Степень связи между двумя переменными устанавливали с помощью корреляции Спирмена и логистического регрессионного анализа. При множественном сравнении использовали поправку Бонферрони.

Количественный материал представлен в виде графиков и таблиц. Во всех случаях при сравнении групп предпочтение отдавалось наиболее чувствительному из использованных критериев. В зависимости от метода исследования в таблицах материал был представлен как среднее \pm стандартное отклонение средней ($M\pm s$) (параметрический анализ) или как медиана \pm среднее квартильное отклонение ($Me\pm Q$) или как Me и $Q_1 - Q_2$

(непараметрический анализ). $Q = \frac{1}{2} (Q_1 - Me) + (Me - Q_2)$, где Q_1 – верхний квартиль, Q_2 – нижний квартиль (Урбах В.Ю., 1963; Гланц С., 1998).

Все эксперименты и исследования выполнены на базе Омской государственной медицинской академии (ЦНИЛ, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, кафедра патофизиологии), частично в лаборатории ультраструктуры и патоморфологии института молекулярной биологии научного центра «Вектор» МЗ РФ (зав. лабораторией доктор биол. наук Е.И.Рябчикова) и в центре экстренной неврологии МУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1 г.Омска. Экспериментальная часть работы выполнена при участии заочного аспиранта кафедры гистологии ОГМА А.А.Бутина, и врача исследователя Д.Д.Поташова.

II. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Структурно-функциональная организация сенсомоторной коры большого мозга белых крыс при острой ишемии без использования и с использованием перфторана

Психоневрологический статус. В раннем постишемическом периоде у экспериментальных животных группы I и II было выявлено угнетение сознания вплоть до глубокой комы. Неврологические проявления постишемической энцефалопатии отмечались у 87% животных. Общая летальность в течение всего эксперимента составила 47,4%. В группе I летальность составила 53,7, а группе II – 39,0% ($p < 0,01$, здесь и ниже приводится критерий Колмогорова-Смирнова - К-С). Наибольшая летальность отмечалась в первые 3 суток после ишемии.

В группе I после ишемии у 25,8% выживших крыс наблюдалось спонтанное двигательное возбуждение и у 8,1% - спонтанные судорожные пароксизмы. Пик высокой двигательной активности приходился на 3-и сутки постишемического периода. В группе II – соответственно у 19,5 и 4,5% животных, что было статистически значимо ниже, чем в группе I ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Это свидетельствовало о том, что после ишемии у исходно высокопороговых крыс без использования перфторана более значительно повышалась судорожная готовность мозга.

В течение первых суток постишемического периода поведение крыс обеих групп было однообразным и обедненным. Животные становились малоподвижными, исследовательская активность у них была очень незначительной. Число пробежек и пересечение квадратов снизилось в 1,8 раза ($p < 0,01$), при этом уменьшилось количество вертикальных стоек. Возросла длительность латентного периода. Крысы затрачивали в 2 раза больше времени ($p < 0,01$), по сравнению со здоровыми животными, для того, чтобы покинуть ярко освещенную центральную площадку. Животные проявляли нерешительность и страх при пересечении черты,

отделявшей площадку от остального поля. Доминирующим актом поведения у крыс являлись реакции чистки (груминг), выраженность которого отражает повышенный уровень «тревожности» в поведении животных. Интенсивность и продолжительность груминговых движений превышала контрольные значения в 2,8 раза ($p < 0,01$).

Через 3 суток после ишемии животные группы I были возбуждены и проявляли высокую двигательную активность. Активация поведения происходила за счет увеличения как горизонтального, так и вертикального компонентов, роста числа перемещений и вертикальных стоек. Уменьшилось время полной неподвижности животных ($p < 0,05$). Продолжительность латентного периода снизилась ($p < 0,05$), но оставалась выше, чем у контрольных животных ($p < 0,05$). Использование перфторана приводило к статистически значимому снижению проявлений двигательной гиперактивности за счет всех компонентов – горизонтального ($p < 0,05$) и вертикального ($p < 0,01$). При этом продолжительность латентного периода у этих животных статистически значимо не отличалась от таковой контрольных животных ($p < 0,05$). У животных группы I сохранялся более высокий уровень эмоциональной напряженности – продолжительность и интенсивность груминга возросли и превышали показатели контроля в 4,2 раза ($p < 0,01$), увеличилось число дефекаций ($p < 0,05$).

Через 7 суток большинство элементов исследовательского поведения крыс группы II соответствовали показателям группы здоровых животных. У животных группы I достижение целесообразного поведенческого результата было затруднено, что подтверждалось частым переключением ориентировочно-исследовательской деятельности на другой вид моторной активности – груминг. Продолжительность груминга по-прежнему превышала уровень контроля ($p < 0,05$).

Через 14 суток после ишемии у крыс группы I отмечалось вторичное снижение ориентировочно-исследовательской деятельности. Число пробежек и заглядываний в норки стало ниже, чем у интактных животных ($p < 0,01$). Животные этой группы дольше находились в состоянии неподвижности ($p < 0,05$). При этом уровень «тревожности» крыс возрастал. Ориентировочно-исследовательские реакции в 2,5 раза чаще, чем у животных группы I сменялись другими видами деятельности ($p < 0,01$). Для животных группы II подобные изменения не были характерны.

Через 30 суток у животных группы I сохранялись нарушения эмоционального статуса, а у животных группы II все показатели были на уровне контрольных животных.

Таким образом, использование перфторана в первые 6 часов после острой ишемии головного мозга уменьшало проявления нарушений ориентировочно-исследовательской деятельности и эмоционального статуса животных в постишемическом периоде.

Ангиоархитектоника СМК. В СМК животных группы I, где перфторан не использовался, выявлялись выраженные ультраструктурные признаки повреждения всех элементов сосудистой стенки, гипоперфузия была обусловлена альтерацией сосудистой стенки и отеком-набуханием элементов гематоэнцефалического барьера, имелись структурные признаки значительной дисфункции системы регуляции агрегатного состояния крови и значительного нарушения микроциркуляции.

Инфузия перфторана в первые 6 часов после ишемии (группа II) приводила к уменьшению на 15,6% ($p < 0,05$, К-С) площади очагов вторичного незаполнения капилляров, на 21,4% ($p < 0,01$) площади периваскулярного отека. При этом снижалась степень адгезии форменных элементов крови к сосудистому эндотелию, уменьшались проявления ишемического повреждения, отека эндотелиоцитов, снижалось количество плазматических капилляров на 34,7% ($p < 0,01$), увеличивалась устойчивость эритроцитов к гемолизу. Все это вероятно связано с тем, что перфторан уменьшает вязкость системы "эритроциты-плазма-эмульсия", стабилизирует трансмембранный градиент K^+ , Ca^{2+} , H^+ и воды, повышает устойчивость клеточных мембран к действию осмотических и химических повреждающих агентов, уменьшает гемолиз и степень агрегации эритроцитов (Мороз В.В., 1994; Усенко Л.В. и др., 2000).

Кроме уменьшения деструктивных изменений, использование перфторана усиливало компенсаторно-восстановительные процессы на уровне микрососудов мозга в отдаленном постишемическом периоде, что проявлялось более быстрым восстановлением ультраструктуры поврежденных капилляров и новообразованием капилляров на базе уже существующих. Особенно это было характерно для капилляров, в которых сохранилась базальная мембрана и перициты. На этом каркасе образовывался новый пласт эндотелия, замещавший погибшие эндотелиальные клетки.

Таким образом, перфторан способствовал значительному улучшению микроциркуляции коры большого мозга после острой ишемии.

Цитоархитектоника СМК. После 20-минутной острой ишемии развивалось диффузно-очаговое ишемическое повреждение сенсомоторной коры. Имели место: острое набухание нейронов, различные проявления гидропической дистрофии нервных клеток, очаговый и тотальный хроматолиз, появление клеток-теней, эктопия ядер, гиперхроматоз, гомогенизация ядра и цитоплазмы, распад ядра и ядрышка, кардиоцитолитический сморщивание гиперхромных клеток, нейронофагия.

Через 1 и 3 суток после ишемии в верхнем этаже СМК животных группы I (без перфторана) содержание гиперхромных нейронов увеличилось до 70% от общего количества нейронов. Затем через 7 суток их содержание уменьшалось на 17%, через 14 суток - на 10% и через 30 суток - на 18% (соответственно - $p < 0,005$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ в сравнении с

предыдущим сроком, К-С). При этом содержание сморщенных нейронов достигало максимального уровня (22%) через 3 суток и сохранялось на этом уровне через 7 (19%) и 14 (17%) суток после ишемии. Статистически значимое снижение содержания сморщенных нейронов (до 8%) отмечалось только через 30 суток после ишемии ($p < 0,01$, критерий К-С) (рис. 1 а, б).

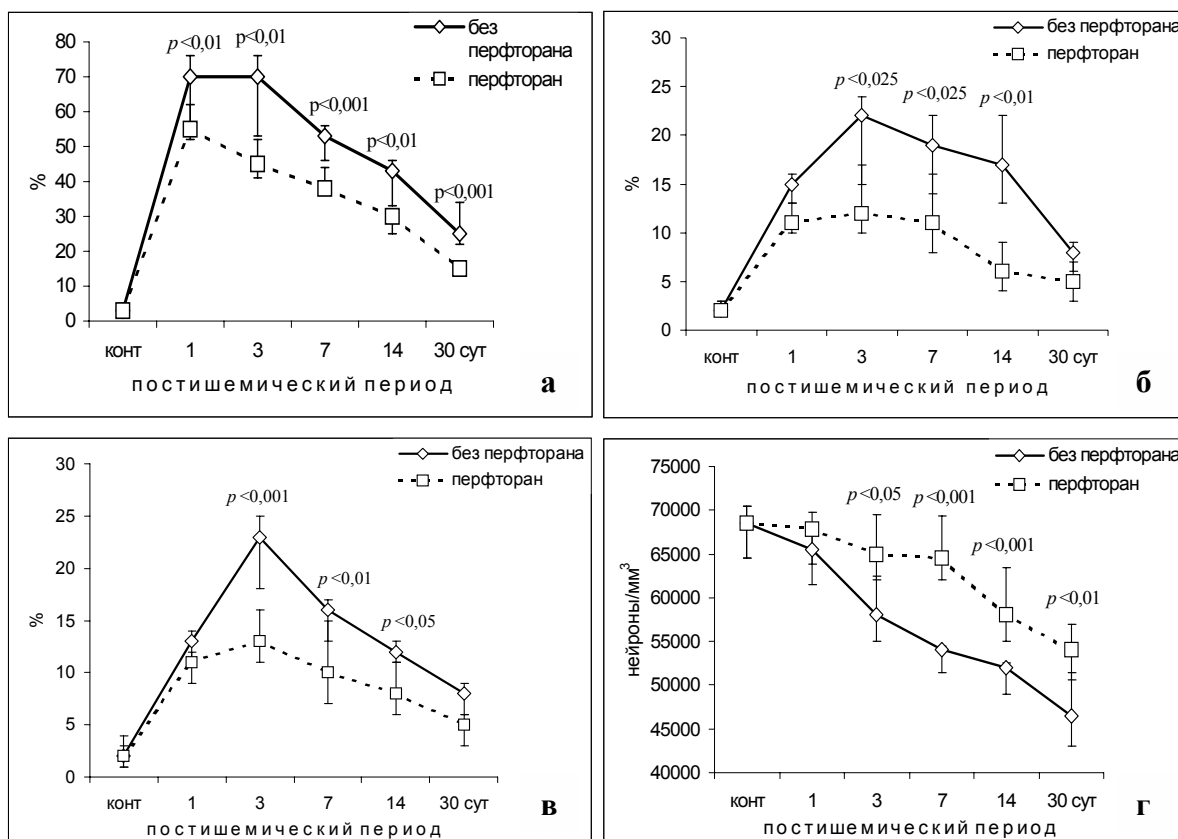


Рис. 1. Содержание гиперхромных (а), гиперхромных сморщенных (б), гипохромных (тотальный хроматолиз, клетки-тени) (в) и общая численная плотность нейронов (г) в верхнем этаже сенсомоторной коры большого мозга белых крыс группы I (без перфторана) и II (с перфтораном) в постишемическом периоде. Статистическая значимость различий для независимых выборок (парный критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$. Данные представлены как медиана и квартили.

Максимальное содержание (23%) нейронов с крайней степенью хроматолиза и клеток-теней в СМК у животных группы I было отмечено через 3 суток после ишемии, а через 7 суток выявлялось статистически значимое ($p < 0,005$, критерий К-С) снижение их содержания на 7%. Через 30 суток содержание подобных нейронов было на уровне 8%, что выше контрольного уровня ($p < 0,001$, критерий К-С) (рис. 1 в).

У животных группы I общая численная плотность нейронов верхнего этажа СМК имела тенденцию к уменьшению (на 4,4%) уже через 1 сутки после ишемии ($p < 0,05$, критерий К-С). Через 3 суток дефицит нейронов составил 15,3, 7 суток – 21,2, 14 суток – 24,1 и 30 суток – 32,1% ($p < 0,001$,

критерий К-С). При этом, по данным дисперсионного анализа, общая плотность нейронов значительно различалась между разными участками СМК ($p < 0,01$, Краскел-Уоллис), что свидетельствовало о наличии очагов выпадения нейронов.

По данным дисперсионного анализа (Краскел-Уоллис), в сравнении с группой I, инфузия перфторана у животных группы II приводила к появлению статистически значимых различий содержания гиперхромных ($p < 0,01$), гиперхромных сморщенных ($p < 0,01$), необратимо измененных гипохромных (тотальный хроматоз, клетки-тени) ($p < 0,01$) нейронов и общей численной плотности нейронов ($p < 0,01$) СМК в постишемическом периоде.

Парный сравнительный анализ независимых выборок (критерий К-С) показал, что максимальные различия содержания гиперхромных нейронов в СМК у животных разных групп были через 3 суток (25%, $p < 0,01$), сморщенных нейронов – 3-14 суток (10-11%, $p < 0,025$), необратимо измененных гипохромных нейронов – 3 суток (10%, $p < 0,001$) после ишемии (рис. 1 а-в). Максимальное различие (19,4%, $p < 0,001$) общей численной плотности нейронов в группах I и II было выявлено через 7 суток после ишемии.

У животных группы II уже через 3 суток после введения перфторана появлялись нейроны со структурными признаками высокой функциональной активности и проявлениями внутриклеточной репаративной регенерации (гиперплазия структурных компонентов), а у животных группы I появление подобных нейронов отмечалось только через 7 и 14 суток.

Использование перфторана приводило к тому, что у животных группы II не было выявлено статистически значимых различий общей численной плотности между разными участками СМК ($p > 0,05$, Краскел-Уоллис), что свидетельствовало об отсутствии очагов выпадения нейронов.

Таким образом, использование перфторана в раннем постишемическом периоде уменьшало содержание реактивно и необратимо измененных нейронов, что наиболее контрастно проявлялось в первые 7 суток, и способствовало сохранению популяции нейронов верхнего этажа СМК большого мозга белых крыс в более отдаленном периоде (14, 30 суток) (рис. 1).

Синаптоархитектоника СМК. После острой 20-минутной ишемии в нейропиле СМК животных обеих групп было выявлено увеличение содержания деструктивно измененных синапсов (светлый тип деструкции), уменьшение общей численной плотности синапсов и реорганизация сохранившихся синаптических устройств. Однако динамика и степень этих изменений существенно отличались (рис. 2).

У животных группы I через 1 сутки содержание деструктивно измененных синапсов составило 28% от всех синапсов, а у животных

группы II – 20%, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$, критерий К-С). На этом уровне различия между группами по данному показателю сохранялись через 3 и 7 суток, а через 14 и 30 суток – уменьшались до 2-3% (рис. 2 а).

Общая численная плотность синапсов у животных группы I через 1 сутки после ишемии снижалась на 24,4% ($p < 0,001$, критерий К-С), а группы II – только на 13,2% ($p < 0,01$, критерий К-С), что статистически значимо ниже на 11,2% ($p < 0,001$, критерий К-С). Через 3 суток дефицит синапсов СМК у животных группы I достигал своего максимума (38,3%, $p < 0,001$, критерий К-С), что на 22,3% ($p < 0,001$, критерий К-С) выше, чем в группе с перфтораном. Более высокой общей численной плотностью синапсов в группе II была через 7 и 14 суток после ишемии. Через 30 суток значимых различий выявлено не было (рис. 2 б). Все это свидетельствовало о сохранении при использовании перфторана популяции межнейронных синапсов СМК в постиншемическом периоде.

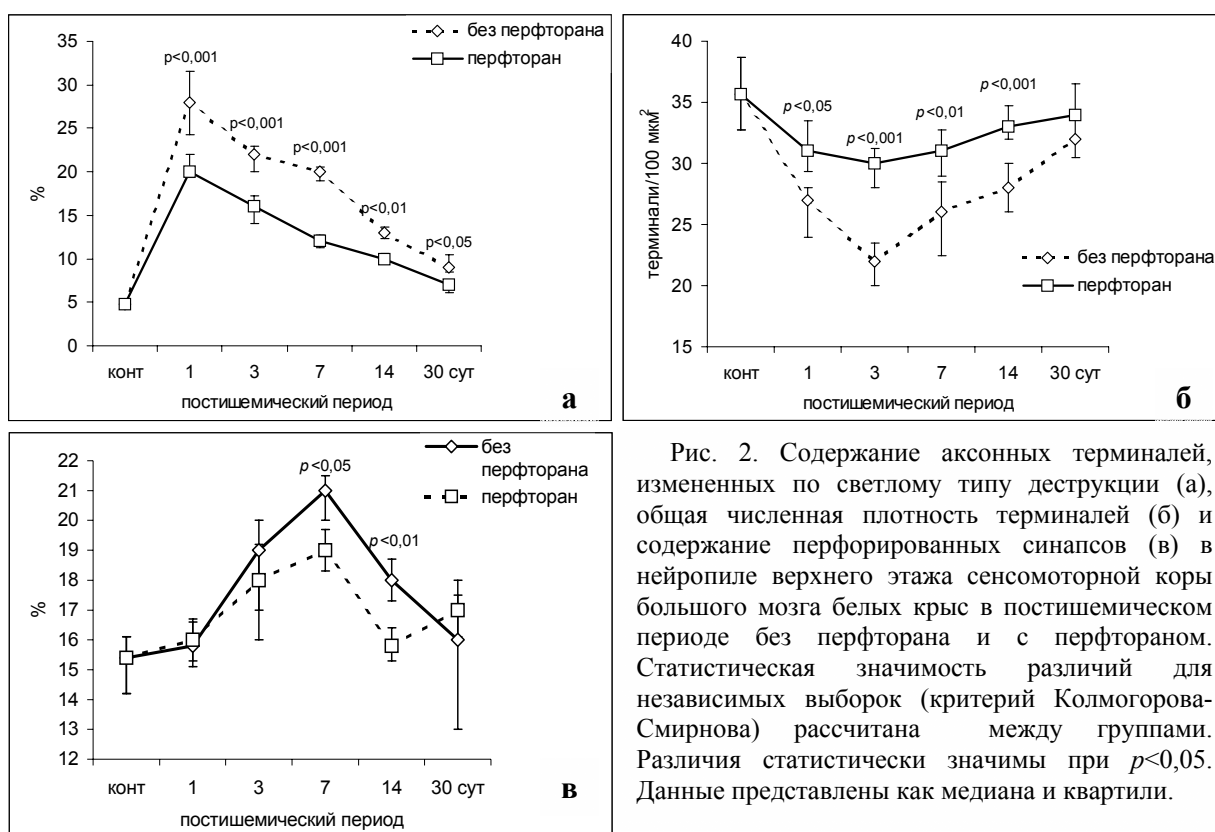


Рис. 2. Содержание аксонных терминалей, измененных по светлому типу деструкции (а), общая численная плотность терминалей (б) и содержание перфорированных синапсов (в) в нейропиле верхнего этажа сенсомоторной коры большого мозга белых крыс в постиншемическом периоде без перфторана и с перфтораном. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами. Различия статистически значимы при $p < 0,05$. Данные представлены как медиана и квартили.

У животных группы I сохранившиеся синапсы подвергались выраженной компенсаторной реорганизации в постиншемическом периоде. Об этом свидетельствовало прогрессивное увеличение содержания перфорированных синапсов через 3 суток на 23,4%, а через 7 суток – на 36,4%. На фоне использования перфторана содержание перфорированных синапсов в этот период увеличивалось только на 16,9 и 23,4%, что было статистически значимо ниже, чем у животных без перфторана (соответственно - $p < 0,05$ и $p < 0,01$, критерий К-С).

Таким образом, при использовании перфторана в раннем постишемическом периоде сохранялись уже существующие нейронные цепи и снижалась вероятность их патологической реорганизации. Все это обеспечивало более полноценную структурно-функциональную реабилитацию поврежденного мозга.

2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу без использования и с использованием перфторана

Неврологический статус. У пациентов со среднетяжелой формой ОНМК первое (через 6 часов после травмы) введение перфторана приводило к статистически значимому ($p=0,04$, здесь и далее - t-критерий для независимых выборок) улучшению функции кисти (баллы по Скандинавской шкале - $3,7\pm 1,6 \rightarrow 5,1\pm 2,8$). После второго (через 2 суток) введения перфторана улучшалась функция руки ($4,8\pm 1,6 \rightarrow 5,8\pm 1,5$, $p=0,04$). После третьего введения препарата положительная динамика сохранялась, стабилизировалось общее состояние больных, что выразилось в регрессе очаговой неврологической симптоматики и увеличении общего количества баллов по Скандинавской шкале на 6,3% (в сравнении с началом лечения).

У пациентов с тяжелой формой ОНМК первое введение перфторана приводило к статистически значимому улучшению речи ($6,3\pm 2,6 \rightarrow 7,3\pm 3,6$, $p=0,02$), функции руки ($3,2\pm 1,9 \rightarrow 4,6\pm 2,2$, $p=0,03$) и ноги ($3,9\pm 1,8 \rightarrow 4,8\pm 1,9$, $p=0,045$). После второго введения перфторана улучшались функции кисти ($3,5\pm 1,4 \rightarrow 4,6\pm 2,3$, $p=0,03$) и стопы ($1,3\pm 0,3 \rightarrow 1,8\pm 0,5$, $p=0,04$), при статистически значимом увеличении общего количества баллов по Скандинавской шкале ($31,2\pm 3,8 \rightarrow 39,1\pm 3,8$, $p=0,02$). После третьего введения препарата отмечалось улучшение сознания ($3,8\pm 1,2 \rightarrow 4,6\pm 1,1$, $p=0,04$), а общее количество баллов увеличивалось с $32,4\pm 1,6$ до $40,2\pm 1,5$ ($p=0,04$).

Применение перфторана, в сравнении с традиционной терапией ишемического инсульта, позволило уменьшить среднее пребывание пациентов в отделении нейрореанимации с $7,8\pm 2,3$ до $5,4\pm 1,2$ ($p=0,041$) и общее пребывание пациентов в стационаре с $15,2\pm 1,8$ до $11,3\pm 1,7$ суток ($p=0,033$).

Энцефалографический мониторинг. Наряду с быстрым и отчетливым регрессом неврологической симптоматики у больных при применении перфторана выявлена более выраженная положительная динамика ЭЭГ в виде уменьшения очаговых и диффузных общемозговых патологических изменений (на 20-30%, $p<0,01$).

Центральная гемодинамика и транспорт кислорода. Наиболее наглядно положительное влияние перфторана проявлялось при его

использовании у пациентов с тяжелой формой ишемического инсульта. Так, первая инфузия перфторана приводила к увеличению ударного объема на 14,2% ($p < 0,01$, здесь и далее - t-критерий Стьюдента для независимых выборок). Параллельно с увеличением ударного объема увеличивались минутный объем кровообращения (на 12,6%, $p < 0,01$) и центральное венозное давление (на 30,6%, $p < 0,001$). Данные изменения достигали максимума через 1 час после окончания инфузии перфторана. На этом фоне снижалось общее периферическое сосудистое сопротивление (на 37,7%, $p < 0,001$), частота сердечных сокращений (на 9,5%, $p < 0,05$), диастолическое давление достоверно не изменялось, но оно было ниже, чем в группе больных без перфторана (на 9,4%, $p > 0,05$). Систолическое и среднее артериальное давление снижалось незначительно. Сердечный индекс после инфузии перфторана увеличивался (на 15,6%, $p < 0,001$). Индекс доставки кислорода в группе с применением перфторана был выше (на 12,3%, $p < 0,001$), достигал нормальных значений уже через $2,1 \pm 0,6$ сутки от начала заболевания, в группе пациентов получающих традиционную инфузионную терапию нормализация индекса доставки кислорода происходила только через $5,2 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) суток.

Положительное влияние на состояние системной гемодинамики и транспорта кислорода при использовании перфторана было выражено сильнее, чем после обычной инфузионно-трансфузионной терапии ($p < 0,01$, ANOVA).

Гемостаз. У пациентов с тяжелой формой ОНМК имелись выраженные исходные нарушения в системе гемостаза. Использование перфторана у этих пациентов более значительно ($1,7 \pm 0,4$ мин \rightarrow $5,4 \pm 0,8$ мин), чем обычная интенсивная терапия ($2,1 \pm 0,6$ мин \rightarrow $3,6 \pm 0,8$ мин), увеличивало время свертывания крови ($p < 0,01$, t-критерий для зависимых выборок), но в меньшей степени снижало количество тромбоцитов в крови ($210 \pm 29 \times 10^9/\text{л}$ \rightarrow $182 \pm 21 \times 10^9/\text{л}$ и $198 \pm 32 \times 10^9/\text{л}$ \rightarrow $179 \pm 22 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$), что свидетельствовало в пользу реализации антитромбогенного действия перфторана. Снижение содержания фибриногена при использовании перфторана было статистически значимо меньше, чем при обычном лечении ($3,8 \pm 0,8$ г/л \rightarrow $2,9 \pm 0,8$ г/л и $4,1 \pm 0,8$ г/л \rightarrow $2,2 \pm 0,5$ г/л, $p < 0,01$). Протромбиновый индекс снижался уже после первого введения перфторана, а у пациентов без перфторана – только на 5-е сутки. После первого, второго и третьего введений перфторана активированное частичное тромбопластиновое время было статистически значимо выше ($p < 0,01$, ANOVA), чем без перфторана. Тромбиновое время при использовании перфторана также было выше, чем без этого препарата ($p < 0,01$, ANOVA). При использовании перфторана уже после второго сеанса из крови исчезали продукты деградации фибрина, а при обычной терапии – только на 5-е сутки лечения. Все это свидетельствует в пользу того, что при стандартной интенсивной терапии у больных с тяжелой

формой ОНМК имелась тенденция развития гиперкоагуляции, а при использовании перфторана – гипокоагуляции. Умеренная гипокоагуляция в условиях нарушения микроциркуляции мозга положительно влияет на его кровоснабжение (Семченко В.В. и др., 2003).

Таким образом, при ОНМК по ишемическому типу имеет место выраженное нарушение гемостаза (особенно при тяжелых формах), что неизбежно приводит к постишемической микроангиопатии, а положительное гемостаз-регулирующее действие перфторана реализуется посредством его гипокоагуляционного действия.

Парциального напряжения газов крови и кислотно-основное состояние (КОС). При оценке газового состава крови, КОС у больных с тяжелой формой ОНМК был выявлен метаболический ацидоз на фоне артериальной гипоксемии в стадии субкомпенсации (следствие циркуляторной и смешанной гипоксии). В результате развивался дыхательный алкалоз при наличии признаков напряжения метаболического звена компенсации нарушения КОС. Использование перфторана более значительно, чем интенсивная терапия без перфторана, увеличивало pO_2 артериальной крови, приводило к нормализации рН и показателей, характеризующих буферную систему артериальной и венозной крови ($p < 0,01$, ANOVA). Все это также свидетельствовало о целесообразности использования перфторана при лечении больных с ОНМК.

Выявленное нами положительное влияние перфторана на структурно-функциональное состояние неокортекса обусловлено, вероятно, тем, что этот препарат 1) улучшает снабжение кислородом ткани мозга через наиболее мелкие капилляры, увеличивая тем самым эффективную площадь сосудов и минутный кровоток, 2) создает условия для более быстрого и полного освобождения кислорода из эритроцитов, 3) уменьшает вязкость крови, 4) стабилизирует трансмембранный градиент K^+ , Ca^{2+} , H^+ и воды, 5) повышает устойчивость клеточных мембран к действию осмотических и токсических повреждающих агентов, 6) уменьшает гемолиз и степень агрегации эритроцитов, 7) обладает антиокислительным действием (Кокоз Ю.М. и др., 1983; Фрейдин А.А. и др., 1983; Воробьев С.И., 1993; Крылов Н.Л., Мороз В.В., 1994; Усенко Л.В., Клигуленко Е.Н., 1994, 1997, 2001).

ВЫВОДЫ

1. Использование перфторана в раннем постишемическом периоде уменьшило степень дистрофических и некробиотических изменений гемокapилляров, нейронов, их отростков и синапсов в коре большого мозга, способствовало восстановлению ориентировочно-исследовательской деятельности и эмоционального состояния экспериментальных животных, снижало летальность на 14,7%.

2. В коре мозга экспериментальных животных, которым вводили перфторан, площадь очагов вторичного незаполнения капилляров уменьшилась на 15,6%, площадь периваскулярного отека - на 21,4%, количество плазматических капилляров - на 34,7%, снизилась степень адгезии форменных элементов крови к сосудистому эндотелию, отека эндотелиоцитов, увеличилась устойчивость эритроцитов к гемолизу, активировались компенсаторно-восстановительные процессы микроциркуляторного русла.

3. Применение перфторана привело к уменьшению содержания гиперхромных нейронов в коре большого мозга на 25%, а необратимо измененных нейронов - на 10%, при этом дефицит численной плотности нейронов снизился на 19,4%. После введения перфторана нейроны со структурными признаками высокой функциональной активности и проявлениями внутриклеточной репаративной регенерации (гиперплазия структурных компонентов) появлялись через 3 суток, а без перфторана - только через 7 суток.

4. Использование перфторана сопровождается снижением (в сравнении с группой без перфторана) содержания деструктивно измененных синапсов на 8,0%, дефицита общей численной плотности синапсов - на 22,3% и препятствует прогрессивному увеличению содержания перфорированных синапсов (на 13,0%) в коре большого мозга, что способствует сохранению структурно-функциональной целостности нейронной популяции коры большого мозга.

5. Включение перфторана в комплексное лечение ишемического инсульта улучшает общее состояния и неврологический статус больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу, уменьшает тяжесть очаговых неврологических расстройств, нормализует биоэлектрическую активность головного мозга, снижает среднее пребывание пациентов в отделении нейрореанимации с $7,8 \pm 2,3$ до $5,4 \pm 1,2$ суток, а общее пребывание пациентов в стационаре (центр экстренной неврологии Омской ГК БСМП №1) - с $15,2 \pm 1,8$ до $11,3 \pm 1,7$ суток.

6. Перфторан в составе комплексной интенсивной терапии больных с острым нарушением мозгового кровообращения более эффективно, чем традиционная терапия, нормализует состояние системной гемодинамики, гемостаза, газовый состав крови. Положительное лечебное действие перфторана в большей степени проявляется при тяжелых формах острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

➤ Учитывая, что ведущими нарушениями транспорта и потребления кислорода у пациентов с ОНМК по ишемическому типу являются сниженный ударный объем и сердечный индекс, повышенное периферическое сосудистое сопротивление, низкое центральное венозное давление, низкий минутный объем кровообращения, гиперкоагуляция целесообразно наряду с традиционной инфузионной терапией включить в

комплексную терапию кровезаменитель с газотранспортной функцией – перфторан.

➤ Оптимальное время для начала использования перфторана – первые 6 часов с момента начала заболевания. Инфузию перфторана целесообразно проводить трижды: в первые 6 часов от начала заболевания, на третьи и пятые сутки острого ишемического инсульта. Это позволяет в течение всего острого периода заболевания оптимизировать доставку кислорода, и создать оптимальные условия для кровоснабжения головного мозга.

➤ Оптимальная доза перфторана в схеме комплексного лечения составляет 6-8 мл/кг массы тела. Более высокая доза приводит к перегрузке большого и малого кругов кровообращения, что нежелательно для пациентов с выраженной сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, а меньшая доза не вызывает статистически значимых клинических эффектов и не улучшает неврологический статус пациентов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Основные направления фармакологической защиты мозга при ишемии (соавт. Волосатов С.Н., Алексеева Г.В.) // Организационные, диагностические и лечебные проблемы неотложных состояний. – Москва-Омск: Омская областная типография, 2000. – С. 375-379.

2. Особенности интенсивной терапии при остром нарушении мозгового кровообращения в условиях нейрореанимации (соавт. Новицкий Н.А.) // Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. – Омск: ООО “Издатель-Полиграфист”, 2000. – С. 65-69.

3. Коррекция процесса структурно-функционального восстановления коры большого мозга белых крыс перфтораном при моделировании ишемического инсульта (соавт. Волосатов С.Н., Семченко В.В.) // Морфологические основы гистогенеза и регенерации тканей. – Санкт-Петербург: Типография ВМедА., 2000. – С. 375-379.

4. Применение перфторана в терапии ишемического инсульта (соавт. Бутин А.А., Поташов Д.Д.) // Материалы XXXV юбилейной межвузовской научной конференции «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины». –Тюмень: Издательство «Вектор Бук», 2001. – С. 15-16.

5. Коррекция нарушений микроциркуляции коры большого мозга белых крыс при ишемическом инсульте (соавт. Волосатов С.Н., Семченко В.В.) // Организация и пластичность коры больших полушарий головного мозга. – М.: Москва, 2001. – С. 50-51.

6. Комплексная оценка структурно – функционального состояния головного мозга человека (соавт. Семченко В.В., Доровских Г.Н.) // Морфология. – 2002. – Т. 121, № 2-3. – С. 142-143.

7. Структурно-Функциональная характеристика сосудистого русла мозга белых крыс в зоне ишемического нарушения кровообращения

(соавт. Бутин А.А., Степанов С.С.) // Матер. IV международной конф. по функциональной нейроморфологии (Колосовские чтения, 29-31 мая 2002г., Санкт-Петербург): Тез. докл. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 66.

8. Алгоритм лечебных мероприятий при ишемическом повреждении мозга (соавт. Алексеева Г.В., Волосатов С.Н., Шелепов В.А., Новицкий Н.А., Семченко В.В.) // VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов (11-15 сентября 2002, Омск): Тез. докл. – Омск, 2002. – С.167.

9. Нарушение транспорта кислорода у пациентов с локальным ишемическим повреждением головного мозга, и пути их коррекции (соавт. Мороз В.В., Семченко В.В., Волосатов С.Н., Бутин А.А., Поташов Д.Д., Шелепов В.А.) // VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов (11-15 сентября 2002, Омск): Тез. докл. – Омск, 2002. – С.167.

10. Изменения сосудистого русла большого мозга белых крыс в зоне ишемического инсульта (соавт. Бутин А.А., Семченко В.В., Степанов С.С.) // VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов (11-15 сентября 2002, Омск): Тез. докл. – Омск, 2002. – С.206-207.

11. Влияние малых доз перфторана на процесс структурно-функционального восстановления коры большого мозга белых крыс при моделировании ишемического инсульта (соавт. Мороз В.В., Семченко В.В.) // Критические технологии в реаниматологии: Матер. междунар. конф. (17-21 марта 2003, Москва). – М.: ГУНИИ Общ. реан-и РАМН, 2003. – С.61.

12. Коррекция гемодинамических нарушений при ишемических повреждениях головного мозга тяжелой степени с помощью перфторана (соавт. Мороз В.В., Семченко В.В.) // Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии: Матер. науч.-практ. конф. (28-29 октября 2003, Омск). – Омск: Омский научный вестник, приложение №24. 2003. – С. 117-122.

13. Влияние перфторана на течение острой фазы ишемического повреждения мозга (экспериментально-клиническое исследование) (соавт. Новицкий Н.А., Мороз В.В., Семченко В.В.) // Неотложные состояния в неврологии и нейрохирургии: Матер. науч.-практ. конф. – Омск, 2003. – С. 53-56.

14. Закономерности реализации структурных механизмов пластичности в сенсомоторной коре большого мозга белых крыс в постишемическом периоде на фоне применения перфторана (соавт. Семченко В.В., Поташов Д.Д., Пилипенко Т.П.) // Морфология. – 2003. – Т. 124, №5. – С. 72.