

*На правах рукописи*

Бутин Андрей Александрович

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
МИКРОСОСУДИСТОЙ СЕТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ  
КРЫС В ПОСТИШЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ  
ПЕРФТОРАНОМ**

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск - 2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор Валерий Васильевич Семченко

Официальные оппоненты:  
доктор медицинских наук, профессор Ирина Владимировна Суходоло  
кандидат медицинских наук Анатолий Владимирович Солонский

Ведущее учреждение:  
ГОУ ВПО «Новосибирская государственная медицинская академия  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «16» февраля 2006 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете Расздрава 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 «\_\_» \_\_\_\_\_ 2005 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

А.В.Герасимов

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Выяснение закономерностей структурно-функциональных изменений микрососудов головного мозга в постишемическом периоде является важной проблемой современной нейроморфологии. Это связано с тем, что более глубокое системное изучение реакции микрососудов мозга на острую ишемию необходимо для теоретического обоснования целенаправленной коррекции механизмов пато- и саногенеза в процессе реабилитации больных, перенесших ишемию мозга той или иной этиологии (Боголепов Н.Н., 1979; Семченко В.В. и др., 1999; Крылов В.В. и др., 2000; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Кузин А.В. и др., 2004; Leker R.R., Shohami E., 2002; Mark K.S., Davis T.P., 2002).

Одной из основных причин ишемического повреждения головного мозга человека является острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (ишемический инсульт) (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001), которое по своему медико-социальному значению остается одной из актуальных проблем современной медицины (Новицкий Н.А., 1995; Dodet V., 1990; Weber O., 1990). Конечные результаты лечения этой категории больных, в силу особенностей повреждения и восстановления головного мозга, остаются неудовлетворительными. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин инвалидизации и составляет 3,2 на 10000 населения (Верещагин Н.В., 1993).

Поэтому требуется дальнейшее изучение закономерностей развития и взаимоотношения процессов пато- и саногенеза поврежденного мозга, а также поиск 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 микроциркуляторной сети головного мозга, от которого зависит исход постишемического периода (Семченко В.В. и др., 1999). Это связано с тем, что у больных с острым нарушением мозгового кровообращения основные патогенетические механизмы повреждения нейронов (прогрессирующее нарушение внутриклеточного кальциевого гомеостаза, эксайтотоксичность и окислительный стресс) 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).

Известно, что после острой ишемии в головном мозге формируется своеобразный «порочный круг» патологических механизмов, разорвать который можно только воздействуя на все его звенья и только при условии нормализации церебральной и системной гемодинамики (Плотников М.Б. и др., 1994; Попова Л.М., 1994; Золотокрылина Е.С., 1999; Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Астахов А.А., Бубнова И.Д., 2001; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Кошев В.И. и др., 2004). Поэтому

регуляцию структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла необходимо рассматривать как составную часть любого комплексного лечебного воздействия на мозг (Крылов В.В. и др., 2000; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Гурвич А.И. и др., 2003; Кузин А.В. и др., 2004; Кошев В.И. и др., 2004; Lipton P., 1999).

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; Кузнецова И.Н., Гербут К.А., 1987; Голубев А.М., 1993; Хонда К. и др., 1993; Мороз В.В., 1995; Хрупкин В.И. и др., 1997; Усенко Л.В. и др., 2000; Максимишин С.В., 2004).

Для патогенетического обоснования применяемых и разработки новых методов лечения вообще и перфторана в частности необходимо иметь четкое представление о структурно-функциональном состоянии всех уровней кровообращения мозга и его регуляции. Особое значение при этом имеет информация об общих закономерностях и специфических особенностях реакции сосудистой сети мозга на ишемию в зависимости от ее типа и продолжительности (Ikeda K. et al., 1997; Lipton P., 1999; Mark K.S., Davis T.P., 2002).

Имеются исследования, в которых проведено изучение структурно-функционального состояния капилляров при различных экспериментальных моделях локальной, тотальной транзиторной, полной и неполной ишемии головного мозга. Показана высокая чувствительность капилляров к ишемии, выявлены типовые реакции эндотелиальных клеток на ишемию, особенности реакции капилляров различных отделов головного мозга на ишемию (Семченко В.В. и др., 1999; Thomas D.G., 1992; Thomas W.S. et al., 1993; Dirnagl U. et al., 1994; Pluta R. et al., 1994; Plateel M. et al., 1995; Lipton P., 1999).

Однако основная масса современных исследований посвящена решению узкоспецифических проблем и ограничивается незначительными временными интервалами после ишемического воздействия. Мало работ, касающихся изучения закономерностей нарушения и восстановления микроциркуляции после полной ишемии головного мозга, вызванной нарушением кровотока в магистральных артериях. Необходимость проведения подобных работ диктуется увеличением частоты ишемических и геморрагических инсультов (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001), наличием осложнений после сосудистых и кардиохирургических операций (Миербеков Е.М., Флеров Е.Ф., 1997; Newman S. et al., 1990), терминальных состояний (Неговский В.А. и др., 1987; Алексеева Г.В. и др., 2003). Особенно мало работ по

сравнительному анализу закономерностей изменения микроциркуляторной сети различных отделов головного мозга в постишемическом периоде. Практически нет работ, определяющих эффективность использования перфторана для нормализации микроциркуляции мозга в постишемическом периоде.

**Цель исследования.** Изучить закономерности структурно-функциональных изменений микроциркуляторного русла головного мозга в постишемическом периоде и патогенетически обосновать использование перфторана для их коррекции.

**Задачи исследования:**

1. Изучить динамику проходимости и пространственной реорганизации микроциркуляторной сети различных отделов головного мозга белых крыс (сенсомоторная кора большого мозга, прилежащие участки белого вещества и таламус) в течение 30 суток после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий.

2. Дать сравнительную характеристику ультраструктурных изменений микроциркуляторной сети сенсомоторной коры большого мозга белых крыс в динамике постишемического периода.

3. Изучить особенности структурно-функциональных изменений микроциркуляторной сети различных отделов головного мозга белых крыс в постишемическом периоде при использовании перфторана.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. 20-минутная окклюзия общих сонных артерий приводит к генерализованным диффузно-очаговым изменениям проходимости, пространственной организации и ультраструктуры микрососудистой сети сенсомоторной коры большого мозга, таламуса и белого вещества, которые отличаются степенью выраженности, имеют неодинаковую природу в динамике постишемического периода и приводят к длительной дисфункции компенсаторных и пластических механизмов восстановления микроциркуляции.

2. Использование перфторана в раннем постишемическом периоде способствует более быстрому восстановлению проходимости, пространственной организации и ультраструктуры микрососудистой сети головного мозга экспериментальных животных.

**Новизна исследования.** Впервые дана комплексная оценка изменений проходимости, пространственной организации и ультраструктуры микрососудистой сети различных отделов головного мозга белых крыс в течение 30 суток после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. Показано, что динамика постишемических структурно-функциональных изменений микрососудистой сети в сенсомоторной коре большого мозга, таламусе и белом веществе существенно отличается: максимальные реактивные и деструктивные изменения капилляров и окружающей нейроглии отмечаются в коре, менее выраженные – в таламусе и незначительные – в белом веществе мозга.

Установлено, что изменения проходимости, пространственной организации и ультраструктуры микрососудистой сети изученных отделов головного мозга сопровождаются длительной дисфункцией компенсаторных и пластических механизмов восстановления микроциркуляции, в результате чего снижается способность микрососудистой сети изменять свою пространственную организацию соответственно изменениям гемодинамического фактора. Впервые выявлена роль структурно-функционального состояния микрососудистых узлов при постишемических нарушениях микроциркуляции головного мозга. Показано, что существенное изменение пространственной организации микрососудистых узлов в постишемическом периоде приводит к нарушению распределения потока крови в их зоне, разрыву этого потока на дискретные кванты (агрегаты форменных элементов), отделенные друг от друга участками плазмы. В наибольшей степени повреждаются микрососудистые узлы коры большого мозга, в которой регулируемое движение потока крови через эти образования восстанавливается только спустя 14-30 суток после острой ишемии, а в белом веществе и таламусе – соответственно через 3 и 7 суток.

Впервые доказано, что использование перфторана в раннем постишемическом периоде способствует восстановлению структурно-функционального состояния микрососудистой сети изученных отделов головного мозга. В наибольшей степени эффект перфторана проявлялся в сенсомоторной коре большого мозга.

**Практическая ценность.** Результаты проведенного исследования экспериментально доказали целесообразность включения в комплексную терапию острого нарушения мозгового кровотока по ишемическому типу перфторана – кровезаменителя с газотранспортной функцией. Раннее применение перфторана улучшает микроциркуляцию головного мозга, предотвращает повреждение и гибель эндотелиоцитов, нормализует механизмы пластичности микрососудов и микрососудистых узлов.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на 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), 4-й Международной конференции по функциональной нейроморфологии "Колосовские чтения 2002" (Санкт-Петербург, 2002), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы базовой и клинической фармакологии» (Омск, 2002), VIII Всероссийском съезде анестезиологов и реаниматологов (Омск, 2002), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии» (Омск, 2003), научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии и нейрохирургии» (Омск, 2003), всероссийской научной конференции «Морфологические науки - практической медицине» (Омск, 2004).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ.

**Объем и структура диссертации.** Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методик исследования, 3 глав собственных исследований, заключения и выводов. Общий объем диссертации составляет 198 страницы, фактические данные иллюстрированы 12 графиками и 32 микрофотографиями. Указатель литературы включает 226 источников, из них иностранных – 119. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

## **СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **I. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

#### **1.1. Экспериментальная модель**

Эксперименты проводились 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, в которых детально изложена информация об использовании лабораторных животных в экспериментальных исследованиях.

Исследование проведено на 96 беспородных белых крысах самцах массой 200-250 г под ингаляционным эфирным наркозом. При достижении хирургической стадии наркоза производился срединный разрез кожи в передней области шеи, вскрывались фасции и тупым путем сепарировались общие сонные артерии. После взятия их на лигатуры проводилось двухстороннее 20-минутное пережатие артерий. Восстановление кровотока по сонным артериям подтверждалось наличием визуальной и пальпаторной пульсации. После подтверждения восстановления кровотока по сонным артериям животным группы I (n=46) в катетеризированную подключичную вену вводили физиологический раствор хлорида натрия в дозе 20 мл/кг, а животным группы II (n=40) – перфторана в дозе 20 мл/кг. Затем подключичный катетер удалялся, рана на шее послойно ушивалась, накладывалась асептическая повязка. В качестве контроля использовались интактные наркотизированные крысы (n=10).

#### **1.2. Материал исследования**

Изучали микрососудистую сеть коркового (сенсомоторная кора) и подкоркового (вентробазальный комплекс ядер таламуса) отделов двигательного анализатора, а также белого вещества прилежащего к сенсомоторной коре большого мозга. Верификацию этих отделов проводили с помощью стереотаксического атласа мозга взрослой крысы G.Paxinos, Ch.Watson (1982). Для светооптического исследования использовались фронтальные срезы целого мозга на уровне

сенсомоторной коры (FrPaSS – frontoparietal cortex, somatosensory area и FrPaM – frontoparietal cortex, motor area) большого мозга. Для электронномикроскопического изучения сенсомоторную кору большого мозга после фиксации измельчали и заключали в эпоксидную смолу.

### 1.3. Методы исследования

#### *Светооптическое и морфометрическое исследование.*

Применяли способ перфузии сосудов головного мозга мелкодисперсной контрастной массой (Ганнушкина И.В., 1973; Шошенко К.А. с соавт., 1982; Семченко В.В., Классен Н.Н., 1984). Данный метод позволяет определить внутренний диаметр сосудов, плотность, длину сосудистой сети (Блинков С.М., Моисеев Г.Д., 1961), вычислять объём микроциркуляторного русла (Мотавкин П.А. с соавт., 1983), изучать проходимость сосудистого русла, определять плазматические и функционирующие капилляры (Мчедlishvili Г.И., 1968).

Для наливки сосудов мозга была использована среда, содержащая 4% желатина, 10% высококачественной мелкодисперсной очищенной сажи марки ПМ-50, 1% фенола, на фосфатном буфере (рН 7,4) (Классен Н.Н., Семченко В.В., 1982). Перфузию мозга проводили через восходящую часть дуги аорты при температуре наливочной среды 37,0 °С в течение 15 мин под давлением 90-100 мм рт. ст.

Материал для морфометрического исследования забирали сразу после ишемии, через 1, 3, 7, 14 и 30 сутки после острой ишемии. Головной мозг извлекали из полости черепа, фиксировали в 70° спирте, уплотняли в 96° спирте, заливали в целлоидин, изготавливали фронтальные срезы мозга толщиной 20, 40 и 200 мкм.

На фотографиях, полученных с тонких фронтальных срезов (20 и 40 мкм), с помощью компьютерной программы Photoshop 6.0 проводили морфометрическую оценку микрососудистой сети по методу С.М.Блинкова, Г.Д.Моисеева (1961). Для оценки состояния микрососудистых бифуркаций (узлов) использовали подход, разработанный В.А.Гловым (1995). Общее состояние сосудистой сети головного мозга оценивалось на толстых срезах (200 мкм).

Расчеты производили на площади микрофотографии, соответствующей площади окулярной сетки, равной 0,046 мм<sup>2</sup>, использованной в работе С.М.Блинкова, Г.Д.Моисеева (1961). Подсчитывали число открытых (срезанных) концов капилляров ( $N_c$ ), определяли численную плотность ( $n_c$ ) открытых концов капилляров на 1 мм<sup>2</sup> плоскости среза, длину капилляров микрососудистой сети ( $L_o$ ) в единице объема (мм/мм<sup>3</sup>), объёмную плотность капилляров ( $V$ ) микрососудистой сети (мм<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup>). С помощью программы Photoshop 6.0 определяли внутренний диаметр капилляров ( $D$ ), степень искривления капилляров, численную плотность микрососудистых узлов и параметры, отражающие их конфигурацию (диаметры составляющих сосудов и углы между ними).



Часть материала окрашивали гематоксилин-эозином и тионином (по Нисслию) (Меркулов Г.А., 1961). На этом материале проводили обзорную оценку состояния ткани мозга в постишемическом периоде.

**Электронномикроскопическое исследование.** Для изучения ультраструктуры микрососудов в постишемическом периоде головной мозг экспериментальных животных фиксировали иммерсионным и перфузионным (контроль) способами смесью 4% раствора параформальдегида, 1% раствора глутарового альдегида, 5% раствора сахарозы на 0,1 М фосфатном буфере (рН - 7,4) в течение 3 часов. Материал забирали сразу после ишемии, через 5, 30, 90 минут, 6 часов, 1, 3, 7, 14 и 30 суток после острой ишемии. Выделяли сенсомоторную кору (СМК), промывали в фосфатном буфере, контрастировали в 1% растворе четырехоксида осмия и заключали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие (70-100 нм) и полутонкие (около 1000 мкм) срезы готовили на ультрамикротоме УМТП-4 и «Ultracut-E» (фирма Reichert-Jung). Ультратонкие срезы помещали на сетки и контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца с использованием методики, принятой в лаборатории ультраструктуры и патоморфологии института молекулярной биологии научного центра «Вектор» МЗ РФ (зав. лабораторией доктор биол. наук Е.И.Рябчикова).

Просмотр и фотографирование ультратонких срезов производили на электронных микроскопах «ЭМВ-100ЛМ» и «Hitachi-600Н» при увеличении 7000-25000.

#### **1.4. Статистический анализ**

Полученные в работе количественные данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа (Лакин Г.Ф., 1980; Славин М.Б., 1989) с привлечением программ "EXCEL" и "Statistica-6" (Боровиков В., 2001; Реброва О.Ю., 2002), согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных (Гланц С., 1998).

Различия между независимыми выборками определяли с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса и критерия Колмогорова-Смирнова. Для категориальных переменных применяли Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и точный критерий Фишера. Графически материал представлен как медиана  $\pm$  среднее квартильное отклонение ( $Me \pm Q$ ) (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) и частично в лаборатории ультраструктуры и патоморфологии института молекулярной биологии научного центра «Вектор» МЗ РФ (зав. лабораторией доктор биологических наук Е.И.Рябчикова). Эксперимент выполнен совместно с канд. мед. наук С.В.Максимишиным и врачом Д.Д.Поташовым.

## II. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 2.1. Структурно-функциональное состояние микрососудистой сети различных отделов головного мозга белых крыс в постишемическом периоде

Микрососудистая сеть головного мозга белых крыс является сложной многоуровневой системой, представленной совокупностью микрососудистых узлов (МСУ), соединенных между собой микрососудами (мелкие артерии, артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры, вены, мелкие вены).

В сенсомоторной коре (СМК), таламусе и белом веществе мозга контрольных животных контрастный раствор туши равномерно заполнял все микрососуды и МСУ микрососудистой сети. При этом сосуды характеризовались прямолинейностью хода, ровными четкими контурами. Степень васкуляризации изученных отделов головного мозга существенно различалась. Наибольшая плотность капиллярной сети (число свободных концов капилляров {ед.} –  $n_c$ ) была характерна для СМК –  $775 \pm 58$  ед./мм<sup>2</sup>, в таламусе выявлялось  $445 \pm 35$  ед./мм<sup>2</sup>, а в белом веществе –  $255 \pm 25$  ед./мм<sup>2</sup> (медиана  $\pm$  среднее квартильное отклонение ( $Me \pm Q$ )).

По данным дисперсионного анализа (ANOVA Краскела-Уоллиса – K-W), 20-минутная ишемия головного мозга, вызванная двусторонней окклюзией общих сонных артерий, приводила к статистически значимому изменению всех изученных показателей, характеризующих проходимость и пространственную организацию микрососудистой сети СМК и таламуса животных группы I, а в белом веществе – только плотности, диаметра и длины микрососудов (табл. 1).

Максимальные изменения всех изученных параметров были найдены в СМК через 1 и 3 сутки после ишемии. В этом отделе мозга очаговые нарушения проходимости микрососудов отмечались на протяжении всего изученного постишемического периода (табл. 2).

В таламусе существенное восстановление проходимости и пространственной организации микрососудов отмечалось уже через 7 суток после ишемии, а в белом веществе – через 3 суток (табл. 2).

В мозге контрольных животных преобладала ( $67,5\%$ ,  $\chi^2=12,8$ ,  $p=0,02$ ) конфигурация МСУ, для которой было характерно примерное равенство внутренних диаметров составляющих их микрососудов ( $d_1 = d_2 = d_3$ ), а образуемые в бифуркации углы соответствовали следующей комбинации:  $\varphi_1 \approx \varphi_3$ ,  $\varphi_1 > 90$ ,  $\varphi_2 > 90$ ,  $\varphi_3 > 90$ , но  $\varphi_1$  и  $\varphi_3 > \varphi_2$ , при минимальном отклонении осей симметрии микрососудов от плоскости симметрии МСУ.

В постишемическом периоде доля МСУ с подобной конфигурацией во всех изученных отделах головного мозга уменьшалась. Так, в СМК через 1 сутки после ишемии вышеназванные МСУ составили  $26,5\%$

( $\chi^2=33,7$ ,  $p=0,0001$ ). Преобладали МСУ, у которых  $d_1 \neq d_2 \neq d_3$ , при этом диаметры сосудов преимущественно уменьшались и происходила деформация МСУ, сопровождающаяся изменением углов бифуркации ( $\varphi_1 \neq \varphi_2 \neq \varphi_3$ ) и существенным увеличением отклонения осей симметрии микрососудов от плоскости симметрии МСУ. В этот период, вероятно, происходил срыв механизмов поддержания оптимальной конфигурации МСУ и автоматизированное перераспределение потоков крови по микрососудистому руслу СМК в течение длительного времени (до 14 суток). В СМК численная плотность МСУ восстанавливалась только через 14 суток, в таламусе это происходило через 7 суток, а в белом веществе – через 3 суток (табл. 2). В отдаленном периоде появлялись нетипичные трифуркации, что вообще не свойственно микрососудистой сети головного мозга контрольных животных и свидетельствует о выраженной патологической реорганизации МСУ (Глотов В.А., 1995).

Таблица 1

Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA Краскела-Уоллиса, К-W) показателей, характеризующих состояние проходимости микрососудистой сети различных отделов головного мозга животных группы I (без перфторана) в течение 30 суток наблюдения

Показатели	Отделы головного мозга	Значения критерия КВ и степени значимости различий	
		К-W	<i>p</i>
1. Плотность капиллярной сети	СМК	52,4	0,0001*
	Таламус	12,5	0,03*
	Белое вещество	10,5	0,04*
2. Диаметр капилляров	СМК	23,6	0,001*
	Таламус	19,8	0,004*
	Белое вещество	11,8	0,04*
3. Длина капилляров	СМК	37,52	0,0002*
	Таламус	22,11	0,002*
	Белое вещество	10,52	0,045*
4. Объемная плотность капиллярной сети	СМК	42,4	0,0001*
	Таламус	28,9	0,001*
	Белое вещество	7,05	0,08
5. Степень искривления микрососудов	СМК	12,8	0,01*
	Таламус	11,5	0,02*
	Белое вещество	5,04	0,25
6. Параметры, характеризующие МСУ ( $d_i$ , $\varphi_i$ )	СМК	12,22	0,03*
	Таламус	10,3	0,04*
	Белое вещество	7,32	0,09

Примечание. \* - наличие статистически значимых изменений признака в динамике наблюдения (30 суток после ишемии).

Таблица 2

Состояние проходимости и пространственная организация  
микрососудистой сети различных отделов головного мозга животных  
группы I (без перфторана) в течение 30 суток наблюдения

Отдел мозга	Конт-роль	Ишемия	Постишемический период				
			1 сут	3 сут	7 сут	14 сут	30 сут
I. Плотность капиллярной сети, ед./мм <sup>2</sup>							
Кора	775±68	626±116*	551±129**	573±61**	657±65*	637±75*	651±149*
Талямус	605±48	551±65	464±57*	560±41	578±34	530±61	560±41
Белое вещ-во	347±34	307±52	283±48*	287±30	324±25	329±30	337±27
II. Диаметр капилляров, мкм							
Кора	3,8±0,8	3,7±0,7	2,9±0,9*	3,2±1,1*	3,5±0,7	3,3±1,2*	3,5±1,4
Талямус	3,7±0,7	3,6±0,5	2,6±0,7**	3,1±0,8*	3,4±0,6	3,2±0,9	3,4±1,1
Белое вещ-во	3,1±0,6	3,6±0,4*	3,3±0,6	3,4±0,5	3,3±0,4	3,2±0,6	3,2±0,8
III. Длина капилляров, мм/мм <sup>3</sup>							
Кора	1550± 320	1275± 390*	1091± 380**	983±360 ***	970±220 ***	823±280 ***	870±430 ***
Талямус	1305± 270	1115± 190*	963± 190***	1071± 350*	1295± 370	1325± 190	1390 ±170
Белое вещ-во	694±145	645±130	463±123*	688±225	705±245	690±205	645±285
IV. Объемная плотность капиллярной сети, мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>							
СМК	0,017± 0,004	0,012± 0,002*	0,007± 0,001***	0,008± 0,002***	0,009± 0,003**	0,007± 0,005***	0,008± 0,006***
Талямус	0,013± 0,005	0,012± 0,004*	0,006± 0,002***	0,009± 0,004**	0,012± 0,003	0,012± 0,006	0,014± 0,004
Белое вещ-во	0,007± 0,001	0,007± 0,002	0,006± 0,003	0,007± 0,004	0,007± 0,001	0,007± 0,001	0,006± 0,002
V. Степень искривления микрососудов, ус.ед.							
СМК	0,07± 0,02	0,07± 0,02	0,13± 0,04***	0,14± 0,05***	0,12± 0,06**	0,11± 0,04**	0,12± 0,07**
Талямус	0,05± 0,01	0,05± 0,02	0,07± 0,03**	0,08± 0,06*	0,07± 0,03	0,05± 0,02	0,04± 0,02
Белое вещ-во	0,03± 0,01	0,02± 0,01	0,05± 0,01**	0,03± 0,01	0,02± 0,01	0,02± 0,01	0,02± 0,01
VI. Численная плотность микрососудистых узлов, ед./мм <sup>2</sup>							
СМК	310±62	258±52	220±45**	218±58**	250±74**	280±86	305±95
Талямус	245±45	212±35	184±52*	180±75*	225±40	240±65	256±65
Белое вещ-во	142±30	153±28	132±28*	146±40	145±45	141±35	145±28

Примечание. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана в сравнении с контролем. Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ , \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . Материал представлен как медиана ± среднее квартильное отклонение ( $Me \pm Q$ ).

В связи с патологическим изменением организации МСУ общее компенсаторное усиление кровотока в остром постишемическом периоде

(1-3 сутки) по крупным сосудам имеет ограниченное влияние на микроциркуляцию в конечном звене сосудистой сети мозга (капиллярах, венах). Не происходит включения каскада цепных реакций пространственной реорганизации, вследствие которой микрососудистая сеть принимает оптимальную конфигурацию. Реактивные и патологические изменения компонентов микрососудистой стенки и физико-химических свойств крови в раннем постишемическом периоде уменьшают потенциальные возможности пластичности микрососудистой сети головного мозга (изменение диаметра, длины, углов бифуркации сосудов в ответ на изменение гемодинамического фактора). Следовательно, в остром постишемическом периоде диаметр, длину, форму сосудов определяют патологические, а не гемодинамические факторы. Поэтому компенсаторное изменение МСУ затруднено.

По данным ультраструктурного исследования, в основе нарушения проходимости и пространственной организации микрососудистой сети головного мозга в постишемическом периоде лежат структурные изменения, затрагивающие 1) состояние форменных элементов и плазмы крови, 2) стенки микрососуда (эндотелий, базальная мембрана, перициты) и 3) сосудистых ножек астроглии.

Гемокоагуляционные расстройства проявлялись частичным и (реже) полным блокированием микроциркуляторного русла агрегатами эритроцитов, тромбоцитов, образующих претромбы, адгезией эритроцитов к люминальной поверхности эндотелиоцитов. В капиллярах эритроциты часто выстраивались в виде монетных столбиков. Нередко наблюдались протяженные эритроцитарные сладжи. При этом значительно усиливалась электронная плотность плазмы крови.

Реактивные изменения стенки микрососудов появлялись уже на ранних этапах рециркуляции (30-90 минут), а максимально проявлялись через 1-3 сутки после ишемии и характеризовались выраженным полиморфизмом. Выявлено два основных вида реакции эндотелиальных клеток на ишемию – усиление и уменьшение электронной плотности их цитоплазмы. Тинкториальные изменения эндотелиоцитов сопровождались: 1) увеличением их поверхности за счет набухания цитоплазмы или образования многочисленных выростов на люминальной поверхности; 2) вакуолизацией цитоплазмы, увеличением количества микровезикулярных структур и фагосом; 3) перераспределением органелл по цитоплазме; 4) гомогенизацией структуры цитоплазмы; 5) расширением межклеточных щелей; 6) утолщением, гомогенизацией и нарушением фибриллярной структуры базальной мембраны. В перицитах отмечалось набухание органелл, увеличение количества лизосом, фагосом, фосфолипидных включений и остаточных телец.

Сосудистые ножки периваскулярной астроглии набухали, в них определялся электронноплотный мелкозернистый, нитчатый материал и гранулы гликогена, происходили выраженные структурные нарушения органелл. В периваскулярной зоне поврежденных капилляров

наблюдались резкие деструктивные изменения отростков глиальных клеток, нейропиля и нервных клеток.

В результате просвет большинства капилляров сужался, продвижение форменных элементов крови по таким сосудам было затруднено.

Восстановление поврежденной микрососудистой сети происходило за счет механизмов внутриклеточной репаративной регенерации повреждённых структур (гипертрофия и гиперплазия органелл), а также путём замещения повреждённых эндотелиоцитов молодыми эндотелиальными клетками и образования новых капилляров, но полного восстановления ультраструктуры капилляров сенсомоторной коры большого мозга не происходит даже через 30 суток постишемического периода.

Таким образом, максимальные реактивные и патологические нарушения ультраструктуры компонентов микрососудистой сети головного мозга выявлялись через 1 и 3 сутки после ишемии. В этот период значительно увеличивалось число капилляров с резко выраженными явлениями деструкции в ядре и цитоплазме эндотелиоцитов, изменениями базальной мембраны. Особенно возрастало количество эндотелиальных клеток, изменяющихся по тёмному типу, наблюдался некроз эндотелиоцитов и отторжение участков некротически изменённых клеток в просвет капилляров.

## **2.2. Влияние раннего использования перфторана на структурно-функциональное состояние микрососудистой сети различных отделов головного мозга белых крыс в постишемическом периоде**

Сравнительный системный анализ структурно-функционального состояния микрососудистой сети различных отделов головного мозга у животных группы I и II показал, что использование перфторана в первые 6 часов после острой ишемии, оказывая значительное воздействие на гемодинамический фактор, способствует нормализации ультраструктуры, проходимости и пространственной организации микрососудистой сети (табл. 3, рис. 1).

По данным многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA), статистически значимые различия между животными группы I и II были выявлены по следующим показателям – плотность капиллярной сети СМК, таламуса и белого вещества мозга, диаметр капилляров СМК, длина капилляров СМК, таламуса и белого вещества, объемная плотность капиллярной сети СМК, таламуса и белого вещества, степень искривления микрососудов СМК и таламуса, а также параметрам, характеризующим МСУ СМК и таламуса. Наибольшие различия были найдены по показателям, характеризующим длину проходимых капилляров и их объем (табл. 3).

Направленность изменений вышеназванных показателей свидетельствовала об улучшении микроциркуляции СМК, таламуса и

белого вещества головного мозга животных группы II. Соблюдалась закономерность – более наглядно положительный эффект препарата проявлялся увеличением длины капилляров в наиболее уязвимой зоне микрососудистой сети двигательного анализатора (СМК большого мозга). Вероятно, это было связано с тем, что препарат, обладая высокой текучестью, облегчал перфузию контрастной смеси через сдавленные капилляры без непосредственного влияния на диаметр этих сосудов. Кроме того, перфторан восстанавливал пластические свойства МСУ, способствуя нормализации прохождения через них квантов крови.

Сравнение морфометрических данных, характеризующих структурно-функциональное состояние микрососудистой сети экспериментальных животных группы I и II (один признак по срокам, критерий Колмогорова-Смирнова), показало, что статистически значимые различия плотности капиллярной сети СМК большого мозга появлялись через 3 суток после ишемии и сохранялись в более отдаленном периоде. Максимальное различие (медиана на 15,4%,  $p < 0,01$ ) было выявлено через 30 суток постишемического периода. Это свидетельствует о более полном восстановлении проходимости микрососудистой сети СМК большого мозга животных группы II (рис. 1а).

Статистически значимые различия диаметра капилляров при сравнении группы I и II были найдены только в СМК большого мозга через 3, 14 и 30 суток постишемического периода. В эти сроки более низкие показатели медианы в группе II сочетались с резким уменьшением интерквартильного размаха соответственно в 3,5; 3,0; 3,6 раза.

Влияние перфторана на диаметр микрососудов таламуса и белого вещества мозга проявлялось в меньшей степени. Вероятно, это было связано с меньшей реактивностью микрососудистой сети этих отделов мозга или преобладанием других механизмов компенсации сосудистого блока (например, меньшее искривление реактивно измененных сосудов, большая проходимость и пластичность МСУ, меньшие перепады вязкости крови по ходу микрососуда и при прохождении через МСУ).

Таким образом, применение перфторана в постишемическом периоде способствует восстановлению микроциркуляции СМК большого мозга посредством нормализации величины просвета капилляров. Вероятно, это связано с комплексным воздействием препарата на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки и гемодинамический фактор.

В отличие от изменения диаметра капилляров, динамика их длины и объема (в  $1 \text{ мм}^3$  ткани мозга) при использовании перфторана у животных группы II статистически значимо отличалась от таковой животных группы I во всех изученных отделах головного мозга (рис. 1 б, в).

Таким образом, использование перфторана в постишемическом периоде облегчает перфузию сосудов микроциркуляторного русла во всех изученных отделах головного мозга. В результате этого у животных группы II выше плотность, длина и объем капилляров в единице объема ткани мозга.

Таблица 3

Результаты многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) показателей, характеризующих состояние проходимости и пространственной организации микрососудистой сети различных отделов головного мозга животных группы I (без перфторана) и II (перфторан)

Показатели	Отделы головного мозга	Критерии MANOVA и степень значимости различий		
		Wilks' Lambda	Rao's R	<i>p</i>
1. Плотность капиллярной сети	СМК	0,63	4,76	0,001*
	Талямус	0,74	2,95	0,015*
	Белое вещество	0,80	2,12	0,03*
2. Диаметр капилляров	СМК	0,71	3,18	0,01*
	Талямус	0,82	1,82	0,12
	Белое вещество	0,86	1,33	0,26
3. Длина капилляров	СМК	0,55	5,16	0,001*
	Талямус	0,64	3,25	0,004*
	Белое вещество	0,79	2,52	0,04*
4. Объемная плотность капиллярной сети	СМК	0,59	4,99	0,001*
	Талямус	0,59	3,24	0,003*
	Белое вещество	0,75	2,14	0,01*
5. Степень искривления микрососудов	СМК	0,67	3,48	0,005*
	Талямус	0,78	2,09	0,03*
	Белое вещество	0,89	0,79	0,59
6. Параметры, характеризующие МСУ ( $d_i$ , $\phi_i$ )	СМК	0,68	3,16	0,01*
	Талямус	0,74	2,15	0,04*
	Белое вещество	0,87	1,16	0,34

Примечание. \* - наличие статистически значимых различий между группами I и II по данному показателю в динамике наблюдения (в течение 30 суток после ишемии).

Кроме того, перфторан оказывал влияние на конфигурацию капилляров и МСУ. Так, в СМК большого мозга, талямусе и белом веществе животных группы II степень искривления капилляров была меньше, чем в группе I. Статистически значимые различия между группами по этому показателю в СМК были выявлены через 1, 7, 14 и 30 суток, в талямусе – через 3 и 7 суток, а в белом веществе – через 1 сутки после ишемии. В период максимального различия (30-е сутки) в СМК данный показатель в группе I превосходит таковой в группе II на 71,4% ( $p < 0,001$ ), а в талямусе – через 3-е суток на 53,9% ( $p < 0,001$ ). В группе II



уменьшался интерквартильный размах признака, что свидетельствовало о более высокой однородности степени искривления капилляров (рис. 1 г).

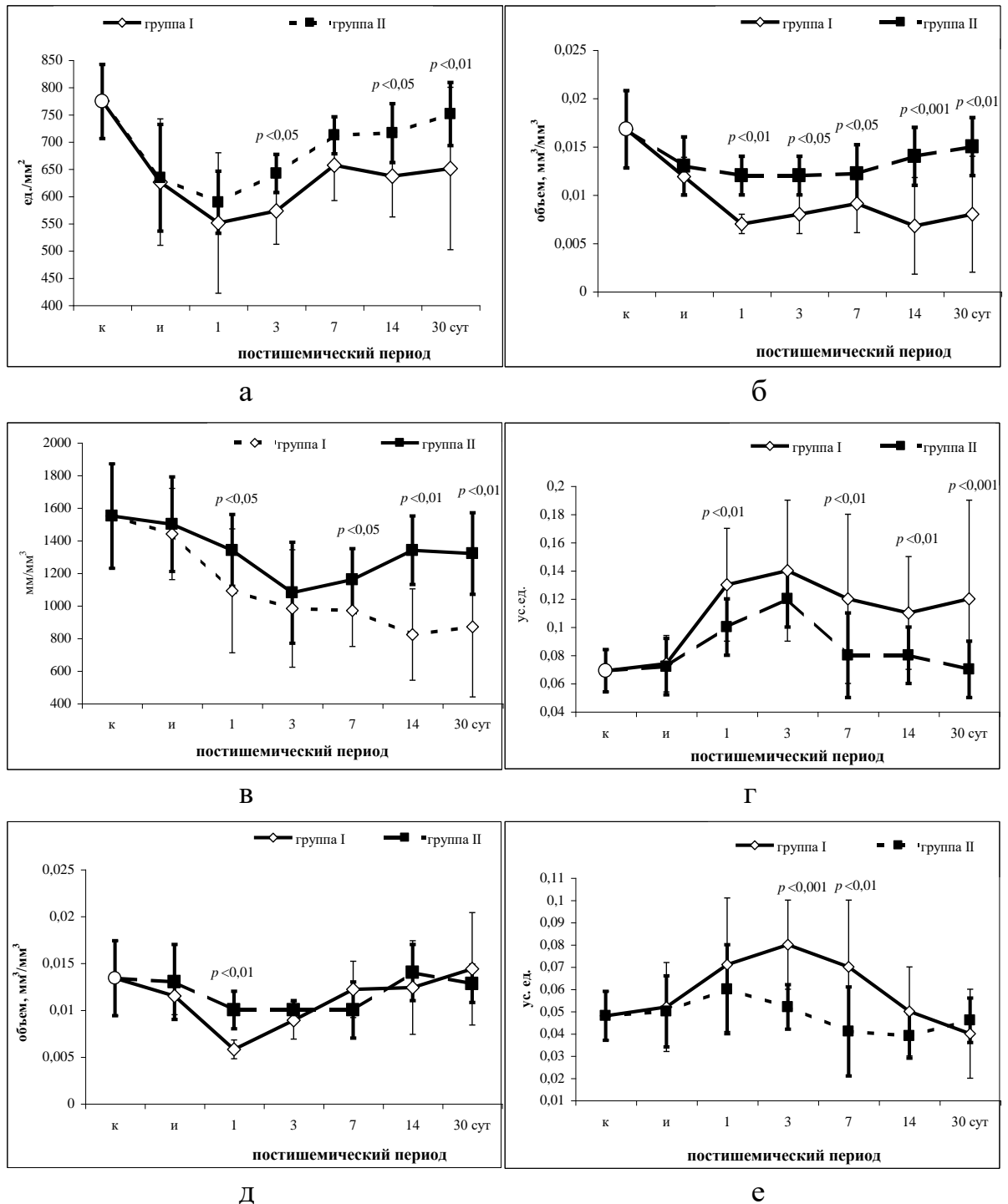


Рис. 1. Плотность (а), объем (б), длина (в) и степень искривления (г) капилляров микрососудистой сети сенсомоторной коры большого мозга, объем (д) капилляров микрососудистой сети и степень искривления капилляров (е) таламуса белых крыс группы I и II при ишемии и в постшемическом периоде. Перфузия контрастной смесью. к – контроль, и – ишемия. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами. Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ . Материал представлен как медиана  $\pm$  среднее квартильное отклонение ( $Me \pm Q$ ).

После ишемии в СМК большого мозга изменялась не только степень искривления микрососудов, но и относительное содержание искривленных капилляров. Так, через 1 сутки после ишемии содержание искривленных микрососудов в СМК животных группы II было меньше, чем в группе I на 11,0% (критерий  $\chi^2 = 3,85$ ,  $df=1$ ,  $p=0,049$ ). Через 14 и 30 суток статистически значимых различий в сравнении с контролем в группе II (по содержанию искривленных капилляров) выявлено не было, а в группе I они сохранялись.

У животных группы I содержание типичных для нормы МСУ в СМК уменьшалось в 2,6 раза ( $p<0,01$ , критерий  $\chi^2 = 15,6$ ,  $df=1$ ), а в группе II – лишь на 86,5% ( $p<0,01$ , критерий  $\chi^2 = 12,2$ ,  $df=1$ ), что было достоверно ниже, чем в группе II.

Следовательно, перфторан, сохраняя оптимальную конфигурацию МСУ, способствовал реализации компенсаторных пластических изменений их пространственной организации.

У животных группы I последнее становилось возможным в белом веществе головного мозга через 3 суток, в талямусе и СМК – начиная с 7-х суток, но даже через 30 суток после ишемии в СМК сохранялась дисфункция механизмов пластичности МСУ. У животных группы II процесс структурно-функционального восстановления МСУ в белом веществе начинался уже через 1 сутки, в СМК и талямусе – через 3 суток и на 7-е сутки в талямусе преобладали МСУ, свойственные мозгу контрольных животных. В СМК подобные изменения происходили через 14 или 30 суток, но у всех животных группы II к концу периода наблюдения основная масса МСУ восстанавливала свою форму и размеры. Использование перфторана в постишемическом периоде оказывало положительное комплексное воздействие на все звенья микрососудистой сети головного мозга. Более быстрое восстановление ультраструктуры стенки капилляров, МСУ, снижение степени реактивного искривления, образования варикозных расширений микрососудов существенно увеличивало пластичность микроциркуляторной сети в целом.

Таким образом, раннее использование перфторана способствует восстановлению структурно-функционального состояния микрососудистой сети головного мозга в постишемическом периоде. В результате снижается сопротивление движению крови через микрососуды и МСУ, увеличивается скорость кровотока, нормализуются пластические возможности микрососудистой сети. В наибольшей степени эффект перфторана проявлялся в СМК большого мозга, где без его применения отмечались максимальные реактивные и деструктивные изменения капилляров и окружающей нейроглии (отек периваскулярных ножек астроцитов).

Выявленное нами положительное влияние перфторана на структурно-функциональное состояние микрососудистой сети головного

мозга обусловлено свойствами этого препарата, раннее использование которого: 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) оказывает антиокислительное действие (Воробьев С.И., 1993; Крылов Н.Л., Мороз В.В., 1994; Усенко Л.В., Клигуленко Е.Н., 1994, 1997, 2001). В совокупности все это приводит к выраженному нейропротективному эффекту (Максимишин С.В., 2004) и нормализует микроциркуляцию головного мозга в постишемическом периоде.

## **ВЫВОДЫ**

1. После 20-минутной окклюзии общих сонных артерий в микрососудистой сети головного мозга белых крыс происходят закономерные структурно-функциональные изменения диффузно-очагового характера, выраженные в неодинаковой степени в сенсомоторной коре большого мозга, таламусе и белом веществе. Максимально выраженная редукция плотности функционирующей капиллярной сети отмечается в сенсомоторной коре большого мозга через 1 и 3 сутки, умеренная – в таламусе через 1 сутки, слабая – в белом веществе через 1 сутки постишемического периода. В течение 30 суток после ишемии плотность капиллярной сети сенсомоторной коры большого мозга до контрольного уровня не восстанавливается.

2. В первые 3 суток после ишемии основной причиной нарушения проходимости микрососудов является деформация люминальной поверхности эндотелиоцитов, стаз форменных элементов крови, отек-набухание стенки, сдавление микрососудов набухшими отростками астроцитов, а с 7-х суток – прогрессивно увеличивающееся скопление липидных капель в перипитах, умеренное набухание и пролиферация периваскулярной астроглии с накоплением в ней липидов, вторичных лизосом и увеличением содержания фибриллярных структур.

3. Нарушения проходимости, пространственной организации и ультраструктуры микрососудистой сети изученных отделов головного мозга максимально выражены через 1-3 сутки после ишемии, а затем (7-30-е сутки) постепенно регрессируют. Реактивные изменения ультраструктуры эндотелиоцитов и периваскулярной нейроглии развиваются раньше и выражены резче, чем в перипитах.

4. Структурно-функциональные изменения микрососудистой сети в постишемическом периоде сопровождаются длительной дисфункцией механизмов компенсации нарушений микроциркуляции, в результате чего снижается способность микрососудов и микрососудистых узлов изменять свою пространственную организацию соответственно

изменениям гемодинамического фактора. Особенно долго это наблюдается в сенсомоторной коре большого мозга.

5. Через 1 сутки после ишемии во всех изученных отделах головного мозга изменения гемодинамического фактора, пространственной организации микрососудов и микрососудистых узлов приводят к максимальному нарушению микроциркуляции, а в зонах микрососудистых узлов происходит разрыв потока крови на дискретные кванты (агрегаты форменных элементов), отделенные друг от друга участками плазмы. Существенным препятствием для движения потока крови является неравномерность просвета микрососудов в результате появления варикозных расширений и зон сужения. В белом веществе мозга структурно-функциональное состояние микрососудистых узлов и регулируемое движение потока крови через них восстанавливаются через 3 суток, таламусе – через 7 суток, а в сенсомоторной коре – через 14-30 суток после острой ишемии.

6. Ведущим механизмом регенерации клеточных элементов сосудистой стенки является внутриклеточная репаративная регенерация повреждённых структур, гипертрофия и гиперплазия оргanelл. Восстановление капиллярной сети мозга осуществляется также путём замещения повреждённых эндотелиоцитов молодыми эндотелиальными клетками и образования новых капилляров. Однако полного восстановления ультраструктуры капилляров сенсомоторной коры большого мозга не происходит даже через 30 суток постишемического периода.

7. Использование перфторана в раннем постишемическом периоде способствует восстановлению проходимости, пространственной организации и ультраструктуры микрососудистой сети изученных отделов головного мозга. В наибольшей степени эффект перфторана проявлялся в сенсомоторной коре большого мозга.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Коррекция процесса структурно-функционального восстановления коры большого мозга белых крыс перфтораном при моделировании ишемического инсульта / С.В.Максимишин, С.Н.Волосатов, В.В.Семченко, Д.Д.Поташов, А.А.Бутин, А.С.Хижняк, С.С.Степанов, А.Н.Цыбульников, А.П.Штаненко // Морфологические основы гистогенеза и регенерации тканей. – СПб., 2001. – С. 110-111.

2. Применение перфторана в терапии ишемического инсульта / С.В.Максимишин, А.А. Бутин, Д.Д.Поташов, А.Н.Цыбульников, А.П.Штаненко // Материалы XXXV юбилейной межвузовской научной конференции «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины». – Тюмень, 2001. – С. 15-16.

3. Оптимизация течения вертебробазилярного ишемического инсульта при применении перфторана / С.В.Максимишин, С.Н.Волосатов, В.В.Мороз, В.В.Семченко, Д.Д.Поташов, А.А. Бутин //

Актуальные вопросы базовой и клинической фармакологии : сб. науч. ст. – Омск, 2002. – С. 43-44. (Прил. к журн. «Омский науч. вестн.»; вып. 18).

4. Основные направления терапии острых нарушений мозгового кровообращения в современных условиях / И.Ю.Шухова, Н.А.Новицкий, С.В.Максимишин, З.М.Золотарева, С.Н.Волосатов, В.В.Семченко, А.А. Бутин // Актуальные вопросы базовой и клинической фармакологии : сб. науч. ст. – Омск, 2002. – С. 61-62. (Прил. к журн. «Омский науч. вестн.»; вып. 18).

5. Бутин А.А. Структурно-Функциональная характеристика сосудистого русла мозга белых крыс в зоне ишемического нарушения кровообращения / А.А. Бутин, С.С.Степанов, С.В.Максимишин // Материалы IV международная конференция по функциональной нейроморфологии: Колосовские чтения. 2002 : тез.докл. – СПб., 2002. – С. 66.

6. Изменения ультраструктуры капилляров сенсомоторной коры большого мозга после длительной двусторонней окклюзии общих сонных артерий / А.А. Бутин, С.В.Максимишин, Д.Д.Поташов, С.С.Степанов, В.В.Семченко, С.Н.Волосатов // Фундаментальные и прикладные аспекты базисной и клинической патофизиологии : материалы науч. конф. – Омск, 2002. – С. 53-60.

7. Нарушение транспорта кислорода у пациентов с локальным ишемическим повреждением головного мозга, и пути их коррекции / С.В.Максимишин, С.Н.Волосатов, В.В.Семченко, А.А.Бутин, Д.Д.Поташов // VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов : тез. докл. – Омск, 2002. – С. 167.

8. Изменения сосудистого русла большого мозга белых крыс в зоне ишемического инсульта / А.А. Бутин, С.В.Максимишин, В.В.Семченко, С.С.Степанов // VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов : тез. докл. – Омск, 2002. – С. 206.

9. Семченко В.В. Нарушения церебральной микроциркуляции и патогенетическое обоснование их коррекции в постреанимационном периоде / В.В.Семченко, С.С.Степанов, А.А. Бутин // Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии. – Омск, 2003. – С. 144-147. – (Прил. к журн. «Омский науч. вестн.»; №3(24).

10. Реакция сосудистой системы коры большого мозга на острую ишемию головного мозга / А.А. Бутин, В.В.Семченко, А.Ю.Воинов, С.С.Степанов // Неотложные состояния в неврологии и нейрохирургии : материалы ежегодной науч.- практ. конф. – Омск, 2003. – С. 7-9.

11. Бутин А.А. Закономерности изменений сосудисто-капиллярной сети коры большого мозга в ответ на острую церебральную ишемию / А.А. Бутин // Морфологические науки-практической медицине : материалы Всерос. науч. конф. – Омск, 2004. – С. 46-47. – (Прил. к журн. «Омский науч. вестн.»; №1(26).

12. Влияние 20-минутной окклюзии общих сонных артерий на реорганизацию межнейронных взаимоотношений коры большого мозга

белых крыс / С.В.Максимишин, Д.Д.Поташов, А.А. Бутин, А.Ю.Войнов // Морфологические науки-практической медицине : материалы Всерос. науч. конф. – Омск, 2004. – С. 46-47. – (Прил. к журн. «Омский науч. вестн.»; №1(26).

13. Бутин А.А. Патогенетически-обоснованные подходы медикаментозной защиты головного мозга на основании изменений церебральной микроциркуляции в постишемическом периоде / А.А. Бутин // Вестн. интенсивной терапии. – Москва, 2004. – №4. – С. 40-41.

Лицензия ЛР №

---

Подписано в печать 10.11.05

Формат 60x84/16

Бумага офсетная

П.л. – 1,0

Способ печати оперативный

Тираж 100

Издательско-полиграфический центр ОмГМА  
644099, Омск, ул. Ленина, 12; тел. 23-05-98