

16. Kotter W. C. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed // *Neurology*. - 1992. - Vol. 42. - P. 6-16.
17. Kruger R., Kuhn W., Muller T. et al. A503 Promutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease // *Nat. Genet.* - 1998. - 18. - P. 106-108.
18. Lucking C. B., Abbas N., Durr A. et al. Homozygous deletions in parkin gene in European and North African families with autosomal recessive juvenile parkinsonism // *Lancet*. - 1998. - Vol. 352. - P. 1355-1356.
19. Marsden C. D. Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. - 1994. - Vol. 57. - P. 672-681.
20. Nambuayashi H., Yokoshi M., Liuka R., Nagatsu T. Juvenile parkinsonism // *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 49 / Eds P. J. Vinken, G. W. Bruyn, H. L. Klawans. - Amsterdam: El-sevier Science Publishers, 1986. - P. 153-165.
21. Nussbaum R., Polymeropoulos M. Genetics of Parkinson's disease // *Hum. Mol. Genet.* - 1997. - 6. - P. 1687-1697.
22. Ogawa N., Miyazaki L., Tanaka K. et al. Dopamine D2 receptor mediated antioxidant and neuroprotective effects of ropinrole // 13-th International Congress on Parkinson's Disease. - Vancouver, 1999.
23. Polymeropoulos M. Autosomal-dominant Parkinson's disease and α -synuclein // *Ann. Neurol.* - 1998. - 44. (Suppl.) - S.63-S.64.
24. Polymeropoulos M., Lavedan C., Leroy E. et al. Mutation in the α -synuclein in Parkinson's disease // *Science*. - 1997. - 276. - P. 2045-2048.
25. Rinne U. K. A five year double blind study with cabergoline versus levodopa in the treatment of early Parkinson's disease // *Ibid*.
26. Schneider J., Gearing M., Robbins R. et al. Apolipoprotein E genotype in diverse neurodegenerative disorders // *Ann. Neurol.* - 1995. - 38. - P. 131-135.
27. Smith L. An appraisal of the antiparkinsonian activity of pir-ibedil in MPTP-treated common marmosets // *Mov. Disord.* - 1996.-Vol. 11. - P. 125-135.
28. Takakashi H., Ohama E., Suzuki S. et al. Familial juvenile parkinsonism: clinical and pathologic study in a family // *Neurology*. - 1994. - Vol. 44. - P. 437-441.
29. Truelle J. L. Piribedil, dopaminergic agonist. Prolonged clinical and electrophysiological study in 60 parkinsonian patients // *Nouv. Presse Med.* - 1977. - Vol. 6. - P. 2987-2990.
30. Veldman B., Wijn A., Knoers N. et al. Genetic and envirowmental risk factors in Parkinson's disease // *Clin. Neur. And Neurosur.* - 1998. - 100. - P. 15-26.
31. Wzolek Z., Pfeiffer B., Fulgham et al. Western Nebraska family (family D) with autosomal-dominant parkinsonism // *Neurology*. - 1995. - 45. - P. 502-505.
32. Yamamura Y., Arihito K., Kohriyama T. et al. Early-onset parkinsonism with diurnal fluctuation: clinical and pathological studies // *Rinsho Shinkeigaku*. - 1973. - Vol. 33. - P. 491 - 496.
33. Zagorovskaya T.B., Illarionovskiy S.N., Miklina N.I. et al. Studies of the alpha-synuclein gene in Russian families with autosomal-dominant Parkinson's disease // *Mov. Disord.* - 2000. - 15 (Suppl. 3). - P. 197.

МЕХАНИЗМЫ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ И ПРОФИЛАКТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

М.В.Пантелеева

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Общей анестезией называют изменение физиологического состояния, характеризующиеся обратимой утратой сознания, полной аналгезией, амнезией и некоторой степенью миорелаксации [3,7].

Существует большое количество веществ, способных вызвать общую анестезию: инертные газы (ксенон), простые неорганические соединения (закись азота), галогенированные углеводороды (галотан), сложные органические соединения (барбитураты). Анестетики реализуют свое действие посредством различных механизмов. Каждое из наркотических веществ обладает отличительной особенностью воздействия на организм. Различные компоненты анестезии опосредуются влиянием анестетиков на различные уровни центральной нервной системы. Например, утрата сознания и амнезия обусловлена действием препаратов на кору больших полушарий, в то время как подавление целенаправленной реакции на боль - влиянием на ствол головного мозга и спинной мозг [7,22,37]. Внутренние механизмы общей анестезии (обратимая потеря сознания и болевой чувствительности) до конца не выяснены.

Анестетики могут блокировать проведение нервного импульса, предупреждая открытие ионных каналов, изменяя ток натрия или способствуя их неактивному состоянию. Анестетические агенты по-разному влияют на состояние натриевых, калиевых, кальциевых каналов, причем существует определенная корреляция между степенью жирорастворимости препарата и его способностью блокировать натриевые каналы [7,22]. Общая анестезия может действовать посредством снижения синаптической передачи, в то время как импульс в пресинаптических нервных окончаниях остается прежним. Это объясняется существованием двух механизмов: первый - анестетические агенты, вызывая хроническую деполяризацию, могут уменьшать количество высвобождающегося за время прохождения импульса трансмиттера с помощью механизма, сходного с пресинаптическим угнетением; второй - анестетики могут вмешиваться в движение пузырьков и их слияние с постсинаптической мембраной. Принято считать, что анестетики усиливают торможение, блокируя послания между периферической и центральной нервной системой в основном на уровне таламуса. Действуют на сенсомоторную модулирующую систему, отключая возбуждение [51].

Существует несколько теорий действия ингаляционных анестетиков: липоидная, пограничного натяжения, нарушения окислительных процессов, коагуляционная, водных микрокристаллов. На макроскопическом уровне не существует единой области мозга, где реализуют свое действие ингаляционные анестетики. Согласно унитарной гипотезе механизм всех ингаляционных анестетиков на молекулярном уровне одинаков. Мощность анестетика находится в прямой зависимости от его жирорастворимости (правило Мейера-Овертона). Анестетики могут блокировать проведение, предупреждая открытие каналов, изменяя ток натрия или способствуя их неактивному состоянию [3,7,22].

Различные препараты, назначаемые внутрь, внутримышечно или внутривенно вызывают анестезию или потенцируют ее. Поддержание общей анестезии можно осуществить с помощью методики тотальной внутривенной анестезии. К этой группе препаратов относятся: барбитураты, бензодиазепины, опиоиды, кетамин, этомидат, пропофол, дроперидол. Как показывают результаты инструментальных исследований, регистрация соматосенсорных потенциалов у животных позволяет выявить четыре способа действия анестетических препаратов. Препараты первой группы, используемые в настоящее время для индукции и поддержания общей анестезии, препятствуют передаче информации в кору головного мозга на уровне ядер переключающих нейронов таламуса. Анестетики второй группы, представителями которых являются пропофол и этомидат, действуют путем блокирования поступления информации в кору головного мозга. Препараты третьей (бензодиазепины) и четвертой (альфа2-агонисты) групп нарушают передачу сенсорных сигналов на уровне таламуса и коры, в результате чего исчезает согласованность клеточных ответов на этих уровнях. При анестезии происходит расширение одного или нескольких мест с гидрофобными характеристиками растворимости. Анестетики оказывают влияние на липидные и протеиновые места мембраны, а также на синаптическую передачу. Наиболее чувствительными к этому влиянию является высвобождение и взаимодействие нейротрансмиттеров, а наиболее уязвимыми синапсами - синапсы в переднебоковом таламусе. Но вне зависимости от группы анестетических средств возникает депрессия синаптической передачи [7,22,232438].

Барбитураты угнетают ретикулярную активирующую систему. Наиболее распространенным анестетиком во всем мире остается тиопентал. Препарат имеет сильное гипнотическое действие, но слабый анальгетический эффект. Тиопентал понижает уровень церебрального метаболизма, отмечается вторичное уменьшение мозгового кровотока. Бензодиазепины взаимодействуют со специфическими рецепторами центральной нервной системы, особенно в коре больших полушарий. Связывание бензодиазепинов с рецепторами усиливает ингибирующее действие нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляной кислоты). Кетамин оказывает многостороннее влияние на центральную нервную систему, в отличие от барбитуратов, вызывающих депрессию ретикулярной активирующей системы, кетамин функционально разобщает или диссоциирует таламус и лимбическую кору. В то время как некоторые нейроны головного мозга функционально подавлены, другие наоборот, находятся в состоянии тонического возбуждения. Параллельно стимуляции мозгового кровотока, увеличивается потребление головным мозгом кислорода и увеличивается внутричерепное давление. Этомидат и пропофол (дериват фенола) угнетают

ретикулярную активирующую систему и имитируют ингибирующие эффекты гамма-аминомасляной кислоты. При использовании этих препаратов снижается метаболическая потребность головного мозга, мозговой кровотока и внутричерепное давление. Дроперидол - антагонист дофаминовых рецепторов. В центральной нервной системе оказывает влияние на хеморецепторы триггерной зоны продолговатого мозга и хвостатое ядро, а также действует на передачу нервного импульса, опосредованного норадреналином и гамма-аминомасляной кислотой. Дроперидол вызывает снижение мозгового кровотока и внутричерепного давления, однако не снижает потребности головного мозга в кислороде [7,38,41].

Введение в организм наркотических веществ сопровождается изменениями со стороны всех жизненно важных органов и систем. Степень этих изменений зависит от множества факторов: физико-химических, фармакодинамических свойств анестетика, его концентрации, длительности действия, характера заболевания, возрастных и индивидуальных особенностей организма пациента [61,35,48]. Реакция человеческого организма на операционную травму, наркоз представляет собой универсальный ответ биологической системы на стрессорное воздействие. Стресс-реакция развивается в ответ на действие необычных по качеству, силе или продолжительности раздражителей, путем активации двух ведущих реализующих стресс систем - гипоталамо-симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизо-кортикоадреналовой, сопровождающейся увеличенным поступлением в циркуляцию их гуморальных продуктов - катехоламинов и глюкокортикоидов. В момент операционной травмы, прежде всего, развивается активация мозгового слоя надпочечников и симпатической нервной системы, что проявляется повышением уровня катехоламинов в крови [23,36,58]. Сигналом для запуска стресс-реакции может служить некое стереотипное и биологически важное изменение внутренней среды клетки, организма. Таким сигналом может явиться смещение прооксидантно-антиоксидантного равновесия в направлении активации процесса перекисного окисления липидов в биологических мембранах и жидкостях. Активация ПОЛ представляет собой универсальное следствие воздействия на живую систему разнообразных экстремальных агентов, результат усиления окислительного катаболизма сложных органических структур. Возбуждение высших вегетативных центров приводит к активации адренергической и гипофизарно-адреналовой систем, что сразу проявляется биохимическими сдвигами мобилизации основных путей обмена. В организме существует два основных пути обмена кислорода. 1. Оксидазный, связанный с окислением энергетических субстратов и реализующийся конечным звеном дыхательной цепи цитохромоксидазой. При этом кислород присоединяет к себе 4 электрона, в результате такого восстановления образуется вода. Оксидазный путь не предусматривает включение кислорода в молекулу окисляемого субстрата, в нормальных условиях он сопряжен с ресинтезом АТФ и является главным источником энергии в живых системах. 2. оксигеназный - предполагает включение одного или двух атомов кислорода в молекулу субстрата, чему способствуют ферменты оксигеназы. При этом необходимо присутствие донаторов электронов НАД. Н, НАДФ.Н и т.д. [10,38]. С другой стороны при работе ферментов-оксидаз возможно прямое восстановление кислорода одним или двумя электронами с образованием весьма токсичных супероксидного аниона и перекиси водорода соответственно. Обладая высокой реакционной способностью, активные формы кислорода взаимодействуют с пиримидиновыми основаниями (ДНК), дезоксирибозой, аминокислотами, образуя радикальные продукты. Реагируя с белками, вызывают нарушение метилирования, образование перекисных групп и сшивок, снижение количества тиольных групп. Реагируя с углеводами - приводят к образованию токсичных альдегидов. Активные формы кислорода инициируют цепную реакцию перекисного окисления липидов с образованием перекисей, гидроперекисей, альдегидов, кетонов и других соединений, обладающих цитотоксичными, мутагенными и канцерогенными свойствами. Взаимодействуя с мембранами, активные формы кислорода вызывают перекисное окисление липидов с потерей компонентов мембран, конформационные изменения белков, угнетение мембраносвязывающих ферментов. Повышение проницаемости, нарушение биоэнергетических процессов и метаболических связей. В настоящее время известно более 10 ферментов, локализованных в различных участках клетки, которые могут катализировать эти реакции. Наиболее распространенным примером оксигеназного пути использования кислорода является система микросомального окисления, содержащая цитохром Р-450. Образование активных форм кислорода может происходить и в митохондриях, где по пути следования электронов к

цитохром оксидазе может возникать сброс одного электрона на кислород [5, 30,34,52]. Различными авторами отмечены факторы, которые могут способствовать переключению использования кислорода с оксидазного пути на оксигеназный:

1. Избыток катехоламинов и продуктов их неполного окисления при стрессе. 2. Избыток восстановленных пиридиннуклеотидов, доноров электронов при ишемии, гипоксии и реоксигенации. Влияние препаратов, используемых в анестезиологии, на ПОЛ может быть различным. Первое – прямое воздействие на скорость окисления, второе – опосредованное влияние на свободнорадикальное окисление путем изменения метаболизма, уровня гормонов в крови, кровоснабжения тканей и органов. Установлено, что окислительные процессы в организме стимулируются гормонами симпатoadреналовой системы (катехоламинами), реализуется этот эффект через В-адренорецепторы. Считают, что основным местом приложения являются В1-адренорецепторы. Как известно катехоламины относятся к липолитическим гормонам, т. е., стимулирующим липолиз. На поверхности адипоцитов имеются специфические рецепторные участки для приложения их действия. Для катехоламинов в жировой ткани человека имеются два вида рецепторов: L- и В-. С взаимодействия катехоламинов с В-рецепторами начинается цепь ц-АМФ-зависимых липолитических реакций. В результате гидролиза триглицеридов образуются глицерин и незэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), которые затем транспортируются в кровяное русло. Концентрация НЭЖК в крови является важным фактором регуляции клеточного механизма. Стимуляция L- адренорецепторов жировой ткани человека приводит к антилиполитическому эффекту. Механизм активации L- адренорецепторов и действия L- агонистов недостаточно изучен. Однако установлено, что важную роль здесь играет перераспределение ионов кальция. Транспорт кальция в клетку увеличивается в присутствии L-агонистов. Сама операционная травма вызывает нарушение кровообращения в тканях и органах и приводит к соответствующим сдвигам: происходит гормональная активация по типу стресс-синдрома, наблюдаются расстройства водно-электролитного баланса, развивается интоксикация, повышается катаболизм. Перечисленные факторы могут оказывать значительное влияние на течение свободнорадикальных процессов в организме, непосредственно активируя образование свободных радикалов или создавая для этого благоприятные условия, например, путем подавления защитных механизмов, вызывая гиперлипидемию [8,21,31,43]. Опасность инициации ПОЛ возрастает в условия стресса, к которым относится операционная травма, и при использовании для анестезии, обогащенной кислородом газовой смеси. Во время анестезии на фоне ингаляции обогащенной кислородом смеси происходит увеличение интенсивности расщепления глюкозы по пентозофосфатному пути, генерирующему энергию в виде НАДФ.Н, что способствует более быстрому накоплению весьма токсичных супероксиданиона и перекиси водорода. Кислород способен повышать активность симпатoadреналовой системы, что ведет к повышению уровня липидных фракций крови. В период общей анестезии, на фоне гипервентиляции отмечались значительные, по отношению к исходным данным, изменения показателей кислородного баланса: уменьшение артериовенозной разности по кислороду, снижение емкости буферных систем крови на фоне накопления кислых продуктов обмена, что свидетельствует о тканевой гипоксии в этот период и подтверждает данные о вазоконстриктивном действии кислорода. Таким образом, возникающая при изменении микрососудов и нарушениях общей гемодинамики дисгемия мозга приводит к развитию ишемического каскада метаболических реакций [7,24,47]. Недостаток кислорода стимулирует переход энергетического метаболизма клеток мозга на анаэробный гликолиз, в результате снижается синтез АТФ. В клетках накапливается высокотоксичный продукт - молочная кислота, снижается рН, изменяется активность ферментов клеточных мембран. В процессе развития ишемии нарушаются механизмы синаптической передачи, накапливается внеклеточная фракция ГАМК и глутамат, снижается синтез дофамина при одновременном увеличении продукции серотонина. Все это приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, развитию вазоспазма и внутрисосудистого стаза, усугубляющих ишемию. В процессе развития ишемии мозговой ткани важное значение имеют токсическое воздействие на клетку избыточного накопления возбуждающих аминокислот (эксайтотоксичность), лавинообразное поступление в клетки ионов кальция, распад клеточных мембран, накопление свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов [5,9,25,49].

Угнетающее влияние анестетиков на дыхание известно с давних пор, когда глубина, характер и частота дыхания оценивались как основные клинические признаки

глубины анестезии. Все ингаляционные анестетики, внутривенные, опиоидные анальгетики угнетают дыхание и снижают чувствительность к углекислому газу. Уже в небольших концентрациях ингаляционные анестетики нарушают функцию центра, управляющего вентиляцией в условиях гипоксии. Во время анестезии угнетаются и другие респираторные реакции, такие как пробуждение в ответ на обструкцию дыхательных путей и кашель. Дыхание во время анестезии имеет тенденцию к регулярности без вставочных вдохов, наблюдаемых при бодрствовании. Газообмен во время анестезии ухудшается, и транспорт кислорода может уменьшаться при снижении сердечного выброса. Однако снижение уровня метаболизма имеет тенденцию к компенсации сокращения доставки кислорода снижением парциального давления углекислого газа. Гипервентиляция уменьшает доставку кислорода, сдвигая кривую диссоциации оксигемоглобина влево. Сопутствующая вазоконстрикция приводит к дальнейшему ухудшению оксигенации тканей. Поддержание нормального артериального рН весьма существенного для функционирования клеток и респираторная система обеспечивает средства быстрой регуляции путем контроля элиминации очень важной кислоты - угольной [3,6,9, 19,27,39].

По данным экспериментальных исследований все анестетики угнетают миокардиальную функцию в изолированном сердце, но клинически депрессивный эффект может уменьшаться или усиливаться, в результате влияние на минутный объем сердца может значительно варьировать. Так, например, тиопентал угнетает сократимость миокарда, вызывает периферическую вазодилатацию, особенно при применении больших доз. Тиопентал снижает артериальное давление, может уменьшать или увеличивать частоту сердечных сокращений. Пропофол в большей степени, чем тиопентал снижает артериальное давление, что обусловлено в основном вазодилатацией, хотя и в некоторой степени и уменьшением минутного объема сердца [15,22,23].

Центральная нервная система является основной мишенью для большинства современных анестетиков. Анестетики оказывают прямое токсическое действие и опосредованно изменяют мозговой кровоток. Изучение влияния препаратов для анестезии на церебральную гемодинамику вызывает интерес по нескольким причинам. Нарушение регуляции мозгового кровотока при их применении может привести к повышению внутричерепного объема крови и спровоцировать опасное увеличение внутричерепного давления. Увеличение мозгового кровообращения может быть связано с повышением нейрональной активности мозга под влиянием некоторых анестетиков. Ряд препаратов анестезии обладают выраженным гипотензивным действием. При возникновении системной гипотензии и редукции мозгового кровотока не связанного со снижением метаболического запроса, может появиться опасность ишемии мозга [22, 31,43]. Большинство ингаляционных анестетиков оказывают прямое действие на тонус церебральных сосудов, вызывая дозозависимое увеличение мозгового кровотока. Исключение составляет закись азота, механизм действия которой до конца не ясен [7,22,48]. Внутривенные анестетики обладают противоположным действием на тонус мозговых сосудов. Вызывая снижение метаболизма мозга, они оказывают опосредованное вазоконстриктивное действие. В то же время, присущее многим из них выраженное гипотензивное действие несет опасность гипоперфузии мозга. Гипотензия, гипоперфузия могут спровоцировать отек мозговой ткани (цитогенный отек). В этой связи очень важно знать насколько сохраняется баланс между потребностью и доставкой кислорода, сохраняется ли адекватная регуляция мозгового кровотока при применении тех или иных анестетиков. Весьма вероятно, что уровень концентрации углекислого газа в ткани мозга, является одним из субстратов, обеспечивающих обратную связь механизма регуляции мозгового кровообращения. CO₂ свободно проникает из крови в центральную нервную систему и увеличивает экстрацеллюлярную концентрацию ионов водорода. Изменение мозгового кровотока наблюдается через 1-2 минуты после изменения артериального парциального давления углекислого газа, а равновесие устанавливается через 10-12 минут. При увеличении мозгового кровотока вследствие гиперкапнии ускоряется элиминация CO₂ из мозга. Длительная гиперкапния приводит к хронической адаптации мозгового кровотока и приблизительно через 24 часа мозговой кровоток восстанавливается до исходного уровня. При рCO₂ 70 мм. рт. ст. развивается максимальная вазодилатация, дальнейшее увеличение рCO₂ артериальной крови не вызывает изменения мозгового кровотока. Максимальное снижение мозгового кровотока наблюдается при рCO₂ 20 мм. рт. ст., достигая ишемического порога для нормального

функционирования нейронов (20 мл./100 г/мин). При этом формируется энергетическая недостаточность, дестабилизация мембран нейронов и выброс нейротрансмиттеров (глутамата), а развивающийся лактат-ацидоз способствует глияльной активации с последующим формированием некроза и апоптоза клеток в очагах ишемии [6,8,27,33,43]. Величина мозгового кровотока прямо пропорциональна перфузионному давлению, которое зависит от сердечного выброса, и обратно пропорциональна сопротивлению мозговых сосудов. Постоянство перфузии мозговой ткани регулирует система ауторегуляции, контролирующая приток крови к различным отделам головного мозга в пределах системного артериального давления от 60 до 150 мм. рт. ст. Регуляторные процессы, обеспечивающие адекватное кровоснабжение головного мозга в различных жизненных ситуациях подразделяются на три вида феноменов: 1. суммарный мозговой кровоток остается практически неизменным при разных условиях, вызывающих изменения притока или оттока крови от черепа. Так неизменность кровотока через мозг в целом наблюдается в нормальных физиологических условиях при колебаниях среднего артериального давления от 50 до 160 мм. рт. ст.; 2. величина суммарного мозгового кровотока существенно изменяется при сдвигах содержания некоторых веществ в циркулирующей крови, с целью поддержания их неизменной концентрации во внутренней среде мозга. Наилучший уровень парциального давления углекислого газа в ткани мозга сохраняется при колебаниях этого показателя в артериальной крови от 30 до 60 мм. рт. ст.; 3. нарушение ауторегуляции мозгового кровотока может способствовать вторичному повреждению мозга, а именно повышение артериального давления ведет к отеку мозга (вазогенный отек) [9,26,33,39]. Кровоснабжение головного мозга на тканевом уровне представляет весьма пеструю картину, постоянно флюктуирующих по величине, мелких участков нервной ткани с различным кровенаполнением. Размер эти участков варьирует от значительных по размеру зон, охватывающих несколько функциональных образований головного мозга до отдельных нейрональных ансамблей. Причем наблюдается тесная корреляция между показателями функциональной активности и кровоснабжением нервной ткани. Наличие этих трех феноменов позволяет сделать заключение о существовании, по крайней мере, двух видов регуляции сосудистой системы головного мозга. Первый вид регуляции состоит в обеспечении независимой доставки питательных веществ к головному мозгу при изменении в определенных пределах физических показателей системной гемодинамики химизма крови; второй - в обеспечении необходимого притока питательных веществ и удалении продуктов жизнедеятельности при изменении функциональной активности элементов нервной системы. Интегративными показателями, свидетельствующими об эффективности функционирования всех регуляторных компонентов мозгового кровотока, является показатель реактивности, то есть способности системы адаптироваться к изменяющимся условиям функционирования с целью оптимизации ее деятельности [322,45,51]. Считается, что эффекты препаратов для анестезии на ауторегуляцию мозгового кровотока складываются в основном из прямого и непрямого воздействия. Непрямой эффект обусловлен влиянием анестетиков на метаболизм мозговой ткани. Прямой эффект связан с непосредственным действием анестетиков на тонус мозговых сосудов. Установлено, что все ингаляционные анестетики вызывают церебральную вазодилатацию (прямой эффект), следовательно, усиливают мозговой кровоток. Таким образом, во время ингаляционной анестезии фактически нарушается ауторегуляция мозгового кровотока, с другой стороны, эти препараты снижают метаболизм мозга (непрямой эффект), что в нормальных физиологических условиях сопровождается снижением мозгового кровотока за счет церебральной вазоконстрикции [23,25,39]. Внутривенные анестетики обладают противоположным действием на тонус церебральных сосудов. Наиболее изучено действие барбитуратов. Тиопентал в основном обладает непрямым действием на мозговую ткань, снижая метаболизм мозга. Но также доказано, что тиопентал является выраженным вазоконстриктором. Этомидат обладает сходными с барбитуратами влиянием на мозговой кровоток. Скорость потребления кислорода и мозговой кровотоки снижаются на 30-50%, а сопротивление мозговых сосудов возрастает до 200%. Таким образом, цереброваскулярная активность не нарушается. Диприван подавляет биоэлектрическую активность мозга, вызывая снижение потребления мозгом кислорода. При анестезии пропофолом CO₂ реактивность сохраняется, но становится несколько ограниченной. Снижается мозговой кровоток и внутричерепное давление. Ауторегуляция мозгового кровотока вероятнее всего не страдает. Кетамин вызывает увеличение мозгового кровотока [7,13,45].

Под осложнениями анестезии следует понимать потерю управляемости анестезией, создающую непосредственную или потенциальную угрозу для жизни больного. Информация о типе, частоте и исходе осложнения обеспечивается исследованием летальности, инвалидизации и клинических инцидентов. По крайней мере, одно внутриоперационное осложнение отмечается у 9% оперируемых пациентов. Риск возрастает с увеличением длительности операции. Наиболее частыми осложнениями во время анестезии являются аритмия, гипотензия, побочные реакции на вводимые препараты и неадекватная вентиляция легких. Эти осложнения служат основной причиной анестезиологической летальности, предотвратимой остановки сердца и возникновением стойких неврологических осложнений. В частности гипотензия и гипоксемия постоянно играют роль в неблагоприятном для пациента исходе анестезии [7,22,23]. Аритмии описаны как наиболее часто встречающиеся критические инциденты. Брадикардия и тахикардия во время анестезии могут определяться как любой сердечный ритм с частотой менее 60 или более 100 уд/мин. соответственно. Большинство интраоперационных аритмий обусловлено фармакологическими или физиологическими альтерациями автономного тонуса, и, следовательно, потенциально предотвратимы или легко устранимы путем коррекции провоцирующего фактора. Синусовая брадикардия возникает в миоatriальном узле. Она часто наблюдается у здоровых пациентов при анестезии и связана с применением опиоидов или глубокого уровня анестезии. Брадикардия имеет клиническое значение, если она сопровождается экстрасистолой или снижением сердечного выброса. Синусовая тахикардия возникает при симпатической нервной стимуляции, являясь нормальной физиологической реакцией. Она наблюдается у большинства пациентов в тот или иной период подготовки и проведения операции, а также после операции. Симпатический тонус чаще всего повышается вследствие гипоксемии, неадекватной анестезии, гиповолемии, гипотензии. Гипотензия при анестезии у здоровых пациентов может определяться как среднее артериальное давление ниже 60 мм. рт. ст. определение систолического кровяного давления на 25% ниже дооперационного уровня указывает на гипотензию, особенно у пациентов, имевших исходную гипертензию. Гипотензия является следствием снижения сердечного выброса или системного сосудистого сопротивления (вазодилатация). Гипотензия при анестезии бывает многофакторной, причем часто ее причинным фактором является гиповолемия. Поскольку большинство анестетиков снижает и системное сосудистое сопротивление и сократимость миокарда, их относительная передозировка может вызвать значительную гипотензию, особенно у гиповолемичных людей [22,23,51]. Неврологические проблемы проявляются, как правило, в послеоперационный период, но их возникновение обычно бывает интраоперационным. По имеющимся данным частота периферических повреждений составляет примерно 1:1000 [23]. Причинным фактором чаще всего является небрежное позиционирование больного. Диапазон повреждений центральной нервной системы весьма широк: от минимальной дисфункции до инсульта и даже смерти. Их механизмом обычно являются гипоксемия и (или) гипотензия. В результате различных факторов, действующих во время оперативного вмешательства, запускается ишемический каскад метаболических реакций [5,16,34].

Основной целью общей анестезии является поддержание баланса между запросом и потреблением кислорода мозговой тканью, которая достигается путем контроля среднего артериального давления и внутричерепного давления [23,26]. Диагностика внутричерепной гипертензии основывается на доплерографических паттернах «затрудненной перфузии», устанавливаемых на основании следующих признаков: снижение средней и диастолической линейной скорости кровотока и повышения пульсового индекса [2,11,26]. Для контроля за течением анестезии различными авторами проводилось определение кислотно-основного состояния и напряжения кислорода крови. Нарушения, зафиксированные в буферных системах при различных видах анестезии, идентичны: респираторный ацидоз, увеличение парциального напряжения углекислого газа и снижение сатурации O₂. В связи с повышением сродства гемоглобина к кислороду, которое зависит от величины pH, затрудняется отдача кислорода к тканям, что приводит к развитию тканевой гипоксии Т.о., гипоксия смешанного характера сопровождает операцию и наркоз на всех этапах и способствует активации процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов. Необходимо обратить внимание на то, что действие большинства анестетиков осуществляется через изменение физико-химических свойств биомембран, которые в свою очередь страдают при ускорении свободнорадикального процесса. Нельзя не

учитывать опосредованное действие анестетиков на ПОЛ. Влияя на кровообращение, обмен веществ, опиатные рецепторы и их лиганды, влияя на уровень гормонов и действуя на другие факторы, анестетики существенно изменяют регуляцию свободнорадикального процесса в организме. Наибольшее усиление образования продуктов ПОЛ наблюдается при восстановлении микроциркуляции в ишемизированных органах и тканях, что имеет место при восстановлении микроциркуляции во время операции и анестезии. Возможными причинами активации ПОЛ ишемизированных тканей является небольшое остаточное количество кислорода в тканях после прекращения кровотока, накопление в условиях ишемии двухвалентного железа, АДФ, НАДФ-Н, нарушение сопряжения между окислением и фосфорилированием, которое создает условия для образования активных форм кислорода и, прежде всего, супероксидрадикала. Головной мозг весьма чувствителен к гиперпродукции свободных радикалов, к так называемому «окислительному стрессу», так как все факторы ему препятствующие находятся в крови и в условиях ишемии не достигают нейрональных структур, в которых на фоне колоссального энергопотребления обнаруживается наиболее высокое во всем организме фосфолипидов – главного субстрата перекисного окисления, активирующегося при ишемии, олеиновой кислоты, железа, низкое содержание витамина А, отсутствие каталазы и церулоплазмينا. В силу этих причин, именно окислительный стресс, ведущий к гиперпродукции свободных радикалов и повреждению мембран, в результате активации фосфолипазного гидролиза, играет в патогенезе ишемии мозга особенно важную роль [19,65,76]. Так основным фактором, повреждающим митохондриальные, плазматические и микросомальные мембраны, является высокоактивный гидроксильный радикал ОН. Повышенная продукция свободных радикалов, инициируемая арахидоновой кислотой при ишемии мозга, является одной из причин длительного спазма сосудов и срыва церебральной ауторегуляции, а также прогрессирования постишемического отека и набухания за счет дезинтеграции нейронов и повреждения мембранных насосов [27,35].

Природа создала защитный механизм, функционирующий в клетке и предохраняющий мембраны от избыточного перекисления. Условно можно выделить 3 системы антиоксидантной защиты клетки. Первая ступень - антикислородная, ограничивающая парциальное давление кислорода в тканях. Она способна блокировать дыхательные ферменты и группы соединений, депонирующих избыточный кислород. И имеет решающее значение, обеспечивая надежность последующих ступеней. Здесь участвует супероксиддисмутаза, которая восстанавливает и перекисляет супероксиданион в перекись водорода. Причем эффективность фермента возрастает в присутствии таких ферментов как глутатион-пероксидаза и глутатион-редуктаза. Вторая ступень - антирадикальная, которая направлена на ингибирование уже образовавшихся свободных радикалов, путем их инактивации или разрушения. Антиоксидантным эффектом обладают мочевины, стероидные гормоны, викасол, токоферол, аскорбиновая кислота. Наибольшее значение среди неферментных антиоксидантов имеет витамин Е, особенно альфа-токоферол. Он является основным внутриклеточным антиоксидантом, при этом он связывается с мембранным участком клетки и задерживает ПОЛ на стадии обрыва цепи. Альфа-токоферол находится в большей своей части в местах скопления активных метаболитов кислорода. Вступая в реакцию с радикалами, а он является самым сильным акцептором супероксиданиона, витамин Е предохраняет ПНЖК от перекисления. Третья ступень защиты - антиперикисная, ответственная за разрушение уже образовавшихся перекисей. В антиперикисной защите участвуют глутатион, тиоловые соединения (цистеин, цистеамин), SH-группы белков [19,24,50]. Влияние соединений с тиольными группами на процесс ПОЛ зависит от функциональной активности глутатион пероксидазы. В присутствии этого фермента переводят перекисные соединения в спирты, при этом образуется вода и формируется дисульфидная связь. Наиболее быстрым альтернативным путем коррекции гипоксии является сукцинатоксидазное окисление. Активация сукцинатоксидазного окисления достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшение проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клеток. Таким образом, наиболее эффективным путем коррекции гипоксических нарушений в организме является комплексная активация дыхательной цепи: активация альтернативного сукцинатоксидазного окисления, стимуляция НАД - зависимого окисления и подавление радикальных процессов в клетке. В условиях гипоксии при резком снижении активности НАД - зависимых ферментов цикла Кребса, остро встает необходимость активации альтернативных НАД - метаболических

потоков, и, прежде всего, окисляющего янтарную кислоту сукцинатдегидрогеназного шунта. В процессе функционирования биологических объектов вырабатываются вещества из группы радикалов, обладающие антиоксидантным действием, которые называют стабильными радикалами. Такие радикалы не могут отрывать атомы водорода от большинства молекул, входящих в состав клетки. Но они могут совершать эту операцию с особыми молекулами, имеющими слабо связанные атомы водорода. Последний класс химических соединений получил название антиоксидантов, поскольку механизм их действия основан на торможении свободнорадикальных процессов в тканях. Время жизни таких радикалов достаточно велико. Существующая в организме физиологическая антиоксидантная система представляет собой совокупную иерархию защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем, направленных на сохранение и поддержание в пределах нормы реакций организма, в том числе, в условиях ишемии и стресса. Она включает систему внутриклеточных антиокислительных ферментных систем, противодействующих окислительному стрессу и обезвреживающих активные формы кислорода. К антиокислительным внутриклеточным ферментам относятся, прежде всего, супероксиддисмутаза, осуществляющая инактивацию супероксидного радикала, и каталаза, разлагающая пероксид водорода. Перекисное окисление липидов в фосфолипидных структурах биологических мембран плохо устраняется системой супероксиддисмутаза - каталаза. Детоксикация в этих структурах осуществляется главным образом ферментами системы глутатиона, прежде всего глутатионредуктазой, глутатионпероксидазой и глутатионтрансферазой. Наряду с антиоксидантными ферментами к числу высокомолекулярных антиоксидантов следует отнести сывороточный альбумин, гаптоглобин, трансферрин, ферритин, связывающие высокоактивные ионы, но слабо проникающие через мембраны [13,19,41]. Контроль свободнорадикального окисления в головном мозге осуществляется также некоторыми нейропептидами. Так, введение АКТГ вызывает длительное снижение продуктов перекисного окисления липидов в мозге и крови и активирует супероксидперехватывающие системы головного мозга. Основные механизмы действия антиоксидантов основаны на стимуляции естественных ферментных систем. Известные к настоящему времени биологические и химически синтезированные антиоксиданты подразделяются на жирорастворимые и водорастворимые. Жирорастворимые антиоксиданты локализуются там, где расположены субстраты - мишени атаки свободных радикалов и пероксидов, наиболее уязвимые для процессов перекисного окисления биологические структуры. К числу таких структур относятся биологические мембраны и липопротеины крови, а мишенями в них являются ненасыщенные жирные кислоты. Среди жирорастворимых антиоксидантов наиболее известен альфа - токоферол. Из водорастворимых антиоксидантов наиболее известным является глутатион, играющий ключевую роль в защите клеток от активного кислорода. Второй по значимости среди водорастворимых антиоксидантов - система аскорбиновой кислоты, играющей наиболее важную роль в антиоксидантной защите головного мозга. Наиболее адекватным синергистом и практически повсеместным спутником аскорбиновой кислоты является система физиологически активных фенольных соединений. Количество известных фенольных соединений превышает 20 тысяч. В значительных количествах они встречаются во всех живых растительных организмах, составляя 1-2% биомассы [1,8,19,32,40].

При длительных экстремальных воздействиях, к которым относится и наркоз, может происходить истощение эндогенных антиоксидантов, что обусловлено повышением их потребления и снижением поступления из-за нарушений микроциркуляции. Это диктует необходимость применения их аналогов - антиоксидантов. Они представлены соединениями различной химической природы: витаминами А, В, С, К, Е, серосодержащие препараты (унитиол, тиосульфат натрия), фенолы. Заместительная антиоксидантная терапия при общей анестезии позволяет активнее способствовать сохранению стабильности клеточных мембран, которая является непременным условием функционирования клеток и всего организма. Кроме того, имеются соединения, которые могут выступать в роли катализаторов или ингибиторов окисления. К таким соединениям можно отнести различные препараты, используемые для проведения общего обезболивания. Наиболее полно изучено действие барбитуратов. С начала 70-х годов появились сообщения об их способности защищать головной мозг от ишемии. Считается, что защитное действие тиопентала на мозг в основном обусловлено его непрямым действием на мозговой кровоток за счет выраженного снижения метаболизма мозга. Доказано, что тиопентал является выраженным церебральным вазоконстриктором.

Кетамин вызывает увеличение мозгового кровотока, но этот нежелательный эффект значительно снижается при совместном применении реланиума и фентанила. Однако, у больных с исходной внутричерепной гипертензией, несмотря на введение этих препаратов, имеется значительный риск повышения внутричерепного давления и ухудшение перфузии мозга. В ходе диприван - фентаниловой анестезии, несмотря на, значительное снижение линейной скорости кровотока, и системного артериального давления ауторегуляция мозгового кровотока не нарушается. Напротив ауторегуляторный ответ при такой анестезии улучшается за счет выраженного вазоконстриктивного действия дипривана [8,15,29].

Возможности коррекции ишемических и гипоксических повреждений головного мозга зависят от двух составляющих: во-первых, это глубина воздействия патогенетических факторов (расстройства обмена энергии, нарушение синтеза и обмена транмиттеров и нейромедиаторов, вне - и внутриклеточные электролитные нарушения и тесно связанная с ними глубина вне - и внутриклеточного нейронального и глиального отека, нарушение микроциркуляции и пр.); во-вторых - возможности реституции (т.е. процессов восстановления обратимо поврежденной структуры) за счет активации в условиях стресса как механизмов поддержания жизнедеятельности и функциональной активности отдельных нейроглиальных комплексов, так и гомеостаза мозга и организма в целом [19]. Особенно важным представляется адекватное функционирование реституционных механизмов именно в условиях ишемии и гипоксии, в большинстве случаев, отражающихся на деятельности многих органов и систем, когда поддержание церебрального гомеостаза является возможным только при сохранении адекватного функционирования сердечно - сосудистой, дыхательной и детоксицирующей систем. Реституционные процессы могут происходить в глиальных и нервных клетках, в структурных элементах дистрофически измененных органов и тканей и осуществляется благодаря восстановлению проницаемости и возбудимости мембран, нормализации внутриклеточных восстановительных процессов и активации ферментативных систем, следствием чего является нормализация биоэнергетической и белковосинтезирующей деятельности. Реституционным механизмам способствуют: ликвидация гипоксии за счет усиления кровотока, нормализация ауторегуляции, уменьшение отека за счет нормализации микроциркуляции, проницаемости сосудистых стенок, восстановление структурной целостности эндотелиоцитов и местной регуляции водно-солевого обмена, стабилизация нейрометаболизма, восстановление адекватных нейродинамических процессов между сегментарными и супraseгментарными уровнями ЦНС [14,19,53].

Нейропротекция (син: цитопротекция, метаболическая защита головного мозга), может использоваться на догоспитальном этапе и при появлении первых признаков ишемии. Нейропротективная терапия сложна и разнообразна и отражает разнообразие механизмов ишемического повреждения ткани мозга. Практически для каждого этапа ишемического каскада был разработан и прошел испытание хотя бы один препарат [14,28,42,53]. Выделяют первичную нейропротекцию, направленную на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, свободнорадикальных механизмов, и вторичную, направленную на уменьшение выраженности отдельных последствий ишемии (блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, усиление трофического обеспечения) [14].

К настоящему времени имеется значительный арсенал различных фармакологических средств и методов, способных в определенной степени корректировать свободнорадикальный процесс. К ингибиторам СРП относят истинные антиоксиданты и соединения, косвенно тормозящие перекисное окисление липидов. В литературе есть сведения о высокой эффективности предоперационного применения витамина Е, который взаимодействуя с пероксирадикалом, приводит к обрыву цепной реакции ПОЛ и позволяет сократить число послеоперационных осложнений [4]. С целью коррекции процессов ПОЛ в клинической практике используют комбинацию токоферола и арахидена (смесь ПНЖК), позволяющую стабилизировать течение процессов перекисидации. Для регуляции процессов ПОЛ применяются унитиол, сирепар, дибунол, цитохром. Появление в последние годы естественных антиоксидантов – производных тиоктовой и янтарной кислот позволяет повысить эффективность антиоксидантной защиты мозга, в том числе и при оперативных вмешательствах [1,21]. Использование нейропротекторов комбинированного ряда (инстенон) так же снижает риск послеоперационных осложнений общего обезболивания. Из физических методов

используется гемосорбция, гипербарическая оксигенация, ультрафиолетовое облучение крови, низкоинтенсивное лазерное излучение

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Лобачева Г.В., Величкин А. В. и др. Противоишемическая защита головного мозга и миокарда после радикальной коррекции врожденных пороков синего типа в условиях искусственного кровообращения и гипотермии с использованием ингибиторов в свободно-радикальных процессах. // Грудная хирургия. 2000. №1. с. 42-46.
2. Борисенко В.В., Никитин Ю.М., Жагалко В.Л. и др. Транскраниальная доплерография. Методика исследования и диагностические возможности. // Обзор зарубежной литературы. Медицинский русский журнал 1988. Т.9 с.19.
3. Бунятян А. А., Рябов Г.А., Маневич А. З. Анестезиология и реаниматология. // М. «Медицина» 1984. с. 512.
4. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема. // Фармакология и токсикология.-1985. Т. 48. № 4. с. 9-20.
5. Ганнушкина Н. В. Физиология и патофизиология мозгового кровообращения и сосудистые заболевания нервной системы. – М. «Медицина» 1975. с. 66-105.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М. Медицина. 2001.-с. 328.
7. Дж. Эдвард Морган-мл., Мэгид С. Михаил. Клиническая анестезиология: книга 1-я /пер. с англ./ - М. «Бином» 1998. с. 431.
8. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней - М. «Медицина» 1982. с.432.
9. Жирмунская Е. А. Клиническая электроэнцефалография.- М. «Мэйби» 1991. с.77.
10. Журавель С. В. Сравнительный анализ эффективности современных электроэнцефалографических методов оценки глубины общей анестезии при разных видах анестезиологического пособия. // Дис. ...канд. мед. наук. –Москва 1998. с 123.
11. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс - общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы. // Ж. невролог. и психиатр. -1996.-Т.96. №2. с.111-114.
12. Карлов В.А., Стулин И.Д., Богин Ю.И. Ультразвуковая и тепловизионная диагностика сосудистых поражений нервной системы. М. «Медицина» 1986. с.176.
13. Кунцевич Г.И., Кайдаш А. Н., Тер-Хачатурова И.Е. Роль транскраниального УЗДС в оценке изменений кровотока в артериях основания мозга у больных пороками сердца. // Визуализация в клинике 1997. №10. с. 7-14.
14. Лобов М.А., Котов С.В., Рудакова И.Г. Патофизиологические, патогенетические и терапевтические аспекты хронической ишемии головного мозга. // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10 №25 (169). с. 1156-1158.
15. Никитин Ю.М., Труханов А. И. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний.- Москва «Видар» 1998. с. 432.
16. Ратнер А.Ю. Нарушения мозгового кровообращения у детей. Казань.1990. с.309.
17. Румянцева С.А., Врублевский О.П., Гридчик И.Е. Антиоксиданты в лечении острого поражения головного мозга. // Рус. мед. журнал. 1999.- 7. № 1. с. 42-45.
18. Скворцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы. // Невролог. журн.-2001.-Т. 6. № 3.-с.4-9.
19. Федин И.А., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения. // Лечение нервных болезней. 2001. № 2.
20. Храпов К.Н. Влияние некоторых методов общей анестезии на мозговой кровоток и цереброваскулярную реактивность по данным транскраниальной доплерографии. // Дис. ...канд. мед. наук. – С. Петербург.1997. с. 115.
21. Шнайдер М.А., Шнайдер В.А. Неврологические осложнения общей анестезии: миф или реальность? // Материалы Международной конференции «Клинические нейронауки: нейрофизиология, неврология, нейрохирургия» 2003. с. 105-107.
22. Эйтенхед А.Р., Смит Г. Руководство по анестезиологии /пер. с англ./ - М «Медицина» 1999. Т.1. С. 488.
23. Эйтенхед А.Р., Смит Г. Руководство по анестезиологии /пер. с англ./ - М. «Медицина» 1999. Т.2. С. 552.
24. Aaslid R., Lindegaard K.F., Sornberg W., Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. //Stroke 1989 Vol 20 #1 p. 45-52.
25. Adcock K.H., Ntdelen J., Loenneker T., Martin E., Walliamann T., Wagner B.P. Neuroprotection of creatine supplementation in neonatal rats transient cerebral hypoxia-ischemia// Dev Neurosci 2002. 24 (5) p. 382-388.
26. Barcer J. Cerebral circulation on intracranial pressure and the pharmacophysiology of anesthetic agents. // Int. Anesthesiol. Clin.1982. Vol 20 #1 p. 77-87.
27. Blokhina O., Virolainen E., Fagerstendt K.V. Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen deprivation stress a Review. //Ann Bot (Lond) 2002. Oct, 91 (2) p.179-194.
28. Chan P.H. In Cellular Ailioxilant Defense Mechanisms (Chow C.K. ed.) Boca Raton FL, CRC Press 1988. p. 89-109.

29. Chong K. Y., Gelb A. W. Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of commonly used anaesthetics.// Acad. Med. Singapore-1994. Vol 23 Suppl 6 p. 145-149.
30. Ciller C.A. Transcranial Doppler monitoring of cerebral blood velocity during craniotomy.// Neurosurg. 1989. Vol 25 #5 p. 769-776.
31. Cooper D., Stokes K.Y., Tailor A., Granger D.N. Oxidativ stress promotes blood cell endothelial cttl interactions in the microcirculation.//Cardiovasc Tjxicol 2002. 2(3) p.165-180.
32. Cooperberg E.F., Rudnev I.N., Lavrentev A.V. Evaluation of hemodynamic effects of extracranial-intracranial arterial bypass in unilateral internal carotid artery occlusion. // Cardiovascular Surg.1993. V.1 #6 p. 704-708.
33. dAgincourt L. Doppler harnesses flow in pediatric imaging.// Diagnostic imaging 1986. March p. 94-99.
33. Deeg K.H., Wehner S. Singer H. Pulsed Doppler sonography in the anterior cerebral arteries and the truncus coeliacus in infants with coarctation of the aorta in comparison to a healthy control group.//Klin. Pediatr. 1987. Bd 199 p. 411-423.
34. Dix T.A., Aikens J. Mechanisms and biological relevans of lipid peroxidation initiation.// Chem. Res. Toxicol.-1993. Vol 6 # 1. p. 2-18.
35. Fisher M., Tokano K. Ballier's clinical neurology, cerebrovascular disease (Hachinski V. ed) London 1995. p. 279-296.
36. Frost E.A. Inhalation anaesthetic agents in neurosurgery. // Br. J. Anaest. 1984. Vol 56 Suppl 1 p. 47-56.
37. Ginberg M.D. Models of cerebral ischemia in the rodent. In Cerebral Ischemia and Resuscitation (Schurr A., Rigorb.M eds.) Boca Raton FL CRC Press 1990. p. 1-15.
38. Hallenbeck J.M. In Mechanisms of Secondary Brain damage in Cerebral Ischemia and Trauma/ New York 1996. p. 27-31.
39. Hunter C.J., Blood A.B., White C.R. Role of nitric oxide in hypoxic cerebral vasodilatation in the ovine fetus.//J. Physiol 2003. Mar 28.
40. Iadecola C. Mechanisms of cerebral Ischemic damage. In Cerebral Ischemia (Wolfgang Walz ed) New Jersey, Totowa, Humana Press 1999. p. 3-33.
41. Kapinya K.J., Harms C., Blei K., Katchanov J.// Role of HAD (P)H⁺ quinine oxidoriductiase in the progression of neuronal cell death in vitro and following cerebral ischemia in vivo.// J. Neurochem 2003. Mar 84(5) p. 1028-1039.
42. Khan J.Y., Black S. M. Developmental Changes in Murin Brain Antioxidant enzymes.//Pediatr. Rez 2003. Mar 19.
43. Lyden P.D. CABA and Neuroprotection. In Neuroprotective Agents and cerebral Ischemia. (Green R., Cross A.R eds.) New York. Academic 1997. p. 27-45.
44. Magistretti P. J. Coupling of cerebral blood flow and metabolism. In Primer of Cerebrovascular Diseases (Welch K.M.A., Reis D., Caplan L.R., Siesjo B.K., Weir B. eds.) San Diego . Academic Press 1997 p. 70-75. .
45. Meldrum B.S. excitotoxicity in ischemia: An overview. In Cerebrovasc. Dis. – 16th Research Conf, New York. Raven Press 1989. p. 47-60.
46. Orgogozo J.M., Dartigues J.F. Acute Brain Ischemia. Medical and surgical Therapy. New York, Raven Press 1986. p. 282-289.
47. Pierce E.C., Lambertson C.J., Dentch S. et al. Cerebral circulation and metabolism during thiopental anaesthesia and hyperventilation in man. // J. Clin. Invest-1962 Vol 41 #9 p. 1664-1671.
48. Raub J.A., Benignus V.A. Carbon monoxid and the nervous system // Neurosci Biobehav Rev 2002 Dec 26(8) p. 925-940.
49. Smith A.L. Barbithurate protection in cerebral hypoxia.// Anaesthesiology 1977 Vol 47 #2 p. 285-289.
50. Sthephan H., Sonntag H., Schenk H.D., Kohlhausen S. Effects of «diprivan» of cerebral blood flow? cerebral consumption and cerebral vascular reactivity.//
51. Tacahashi H., Kosaka M., Watanabe Y., Nakade K., fukuyama Y.//Synthesis and neuroprotective activity of btrgenin derivatives with antioxidant activity.//Bioorg Med Chem 2003 Apr 11(8) p. 1781-1788.
52. Tappel A.L. Stadies of the mechanism of vitamin E action.// Inhibition of unsaturated fatty acid oxidation catalyzed by hematin compounds.// Arch. Biochem.-1954. Vol 50 #2 p. 473-485.
53. Wahlgren N. G. A review of earlier clinical studies on neuroprotective agents and current approaches. In Neuroprotective Agents and Cerebral Ischemia (Green A.R., Cross A.J. ed.) Acad Press LTD 1997 p.337-363.
54. Wong M.-L. Recent progress in neuroimmune interactions. In Neuroscience, Neurology and Health, WHO, Geneva 1997. p. 81-104.