

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОСТРОГО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ШАНЬКО Ю.Г.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Резюме. Представлен обзор литературы по проблеме патогенеза острого и послеоперационного повреждения головного мозга. Подчеркивается единство патогенетических механизмов при различном генезе заболевания. Показана этапность развития ишемического очага и перехода заболевания на органичный и системный уровни. Выделены основные звенья патогенетической цепи, к которым относятся: 1) эндогенная интоксикация, развивающаяся за счет протеолиза (некролиза) разрушенных тканей и экстравазальных элементов крови; 2) отек мозга (локальный, распространенный и диффузный), обуславливающий внутричерепную гипертензию; 3) сосудистый спазм, который обуславливает сужение просвета артерий и усугубление ишемии мозговой ткани; 4) дислокация и редислокация головного мозга; 5) особенности выполнения лечебных и хирургических манипуляций (интраоперационное кровотечение, выключение сосудов, тракция мозга, послеоперационная пневмоцефалия), усугубляющие локальную и диффузную ишемию мозга.

Ключевые слова: болезнь поврежденного мозга, эндогенная интоксикация, отек головного мозга, редислокация головного мозга, сосудистый спазм, пневмоцефалия.

Abstract. The review of literature devoted to the problem of pathogenesis of acute and postoperative brain damage is presented in this article. The unity of pathogenesis mechanisms in cases of different etiology of brain illness is emphasized. The stages of brain ischemic nidus development, organic and systemic transition of pathologic process are shown. The following pathogenesis mechanisms are distinguished: 1) endogenous intoxication, that develops from proteolysis (necrolysis) of damaged tissues and extravasal blood elements; 2) brain oedema (local, enlarged and diffuse), that results in intracranial hypertension; 3) vasospasm, that results in arterial clear space narrowing and brain ischemia further development; 4) dislocation and redislocation of the brain; 5) peculiarities of medical and surgical manipulations (intraoperative bleeding, vessels turn off, brain traction, postoperative pneumocephalus), that aggravate local and diffuse brain ischemia.

Всякая болезнь представляет собой цепь адаптивно-приспособительных реакций в ответ на исходное повреждение ткани, которое может носить макроструктурный, микроструктурный или функциональный характер. Развитие патофизиологических механизмов болезни в любых органах и системах, в том числе и в головном мозге, вне зависимости от этиологического фактора, протекает по общим законам острого воспаления. Концепция болезни по-

врежденного мозга, сложившаяся как результат многолетних исследований нейрофизиологов, нейрохимиков и клиницистов, рассматривает эти механизмы с позиций их единства. Но, с другой стороны, подразумеваются и определенные различия, которые зависят от характера, вида и формы повреждающего воздействия. Следовательно, значимость тех или иных патофизиологических механизмов в каждом конкретном случае будет различна [4, 10, 23, 26, 29].

Основная функция нервных клеток состоит в обеспечении информационных взаимодействий с соматическими клетками организма и

Адрес для корреспонденции: 220026, г. Минск, ул. Филатова, 9, НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. Тел.: (017) 296-40-70; факс: (017) 296-40-88; тел. моб.: 8-029-646-40-70. E-mail: Shanko_Yurii@mail.ru - Шанько Ю.Г.

непосредственно друг с другом. Такая сложная регуляторная деятельность обеспечивается не менее сложной системой химических связей. Биохимические реакции модулируются на различных уровнях физиологического процесса посредством влияния разнообразных факторов, индуцирующих те или иные формы нейро-иммуно-гормонального воздействия [4, 5].

Существует четкая специализация систем химической регуляции как на уровне синаптической передачи, так и на постсинаптическом уровне, с участием пролонгирующих, катализирующих и ингибирующих ферментов. В частности, двусторонняя коммуникация иммунной и нервной систем обеспечивается цитокинами, осуществляющими интрацеллюлярное взаимодействие различных типов клеток (нейрональных, глиальных и эндотелиальных) с иммунно-активными клетками крови (лейкоцитами, лимфоцитами и др.) [39, 40]. Модуляция противо-ишемической защитной активности обеспечивается «фактором, индуцируемым гипоксией» (Hypoxia-inducible factor, HIF-1), который участвует в формировании ответной реакции клеток при генерализованной и очаговой ишемии мозга [35, 36].

Концепция болезни поврежденного мозга базируется на наиболее простой модели – черепно-мозговой травме. Однако, как было сказано выше, общие клеточные и тканевые реакции головного мозга в ответ на повреждающее воздействие остаются сходными, вне зависимости от этиологического фактора, вызвавшего эти повреждения. Многочисленными исследованиями доказана общность патогенетических механизмов черепно-мозговой травмы, мозгового инфаркта аневризматического субарахноидального кровоизлияния и других поражений головного мозга, которые сводятся к ишемическому повреждению [5, 13-15, 29]. Подобные изменения характерны, в том числе, и для послеоперационных реакций головного мозга при открытых нейрохирургических вмешательствах, каждое из которых само по себе является серьезным травмирующим фактором [24]. Такие операции по степени тяжести своего воздействия на головной мозг (энцефалотомия, пересечение сосудов, тракция мозга, термическое воздействие и др.) сопоставимы с черепно-мозговой травмой средней степени

тяжести – ушибом головного мозга [24, 26, 29]. Это делает обоснованным, с некоторыми оговорками, рассмотрение патогенетических механизмов раннего послеоперационного периода у нейрохирургических больных, прежде всего нейроонкологического профиля, в рамках общей концепции болезни поврежденного мозга.

Первичные повреждения мозга, обычно необратимые, как правило, имеют очаговый морфологический характер (степень выраженности первичных очаговых изменений и их локализация в мозге определяют понятие совместимости с жизнью) [5, 13]. При открытых нейрохирургических вмешательствах всякая зона энцефалотомии, мозговой тракции, других видов воздействия и периваскулярные геморагии составляют очаг повреждения, который формируется на фоне имеющихся патологических изменений, обусловленных основным заболеванием [15, 24, 29].

При развитии патологических состояний происходит рассогласование различных химических систем контроля клеточного и тканевого гомеостаза, а их компоненты сами начинают оказывать повреждающее воздействие на клетку, примером чего может служить нарушение медиаторной функции глутамата и образование на его основе нейротоксических продуктов [4, 5]. Нейроны становятся объектом воздействия каскада нейродеструктивных процессов, вызывающих нарушения их структурной и функциональной целостности. Это сопровождается изменением уровня цитокинов и нейротрофических факторов, усилением экспрессии различных протекторных химических систем (антиоксидантных ферментов, протективного белка Bcl-2, ингибиторов апоптоза и др.), которые защищают целостность клеточного генома и структуры ДНК. В этих механизмах работают также и стволовые клетки, поддерживающие уровень компенсации поврежденных нейронов и глии [2, 4, 32, 36, 41, 47].

Основным фактором формирования нейродеструктивных патологий является гибель нейрона. Причинами, обуславливающими острую нейрональную деструкцию, являются эндогенные изменения, приводящие к развитию окислительного стресса. При этом важная роль принадлежит медиаторному дисбалансу с повышением уровня глутаминовой кислоты в ней-

рональных структурах, а также генетическим факторам, определяющим степень переносимости кислородного голодания, темп и выраженность развития ишемических изменений [2, 4, 5, 33, 37, 50].

Уже с 30 минуты после инициирующего воздействия включаются такие тканевые реакции, как отек и набухание в очаге первичного повреждения [13, 20, 30]. Выраженность этого процесса напрямую зависит от размеров повреждения, определяющих объем антигенного материала, подлежащего удалению, и от индивидуальной реактивности организма. Накопление воды в межклеточных пространствах мозга способствует отмыванию продуктов распада из очага некроза, снижению концентрации гистотоксических веществ и обеспечивает свободный доступ иммунокомпетентных клеток в эти очаги. По своей сути, локальный отек мозга является адаптативным саногенетическим процессом [20, 21, 26]. Одновременно начинают формироваться геморрагические очаги с распадом форменных элементов крови, образованием гемосидерина и фибрина [34, 45]. Распадающиеся некротические ткани первичного очага и локальные геморрагии приводят к формированию лейкоцитарных инфильтратов в субарахноидальных щелях и активации систем протеолиза для устранения образовавшихся антигенов.

По мере истощения адаптационных систем гистологические метаболиты начинают накапливаться. Отмечается ишемическая гоменизация клеточной цитоплазмы с гиперхроматозом ядер и изменением клеточных мембран. Развивающиеся при этом ацидоз, ионный дисбаланс, возрастание концентрации возбуждающих аминокислот, образование свободных радикалов и др. ведут к нарушению функции митохондрий, обеспечивающих энергетический обмен нейрональной ткани и поддержание внутриклеточной концентрации ионов Ca^{++} [2, 22, 44, 48]. Наиболее патогенными являются супероксидные радикалы, особенно агрессивные в отношении фосфолипидов нейронных мембран. Развертываются местные процессы эндотоксемии и эндотоксикоза [7, 19, 43]. Отмечается выброс избыточного количества глутамата (медиатора), который оказывает цитотоксическое воздействие и является основной

причиной разрушения клеточных мембран (феномен «эксайтотоксичности») [5]. Дегградацию фосфолипидных структур мембран нейронов с высвобождением жирных кислот, в том числе и ненасыщенных, за счет активации фосфолипазного гидролиза стимулирует образование свободно-радикальных соединений – кислородных и гидроксильных. Окислительные радикалы, образующиеся при ишемии-реперфузии, способствуют высвобождению цитокинов, а также высвобождению избыточных количеств глутамата пресинаптическими нервными окончаниями, что также играет патогенетическую роль. Агрессивные метаболиты кислорода и продукты перекисного окисления липидов потенцируют нейротоксический эффект глутамата и включают механизмы разрушения нервных клеток (первичный некроз и апоптоз) [1, 3, 5-7, 12].

К концу первых суток за счет диапедезной миграции нейтрофилов зона полного некроза отчетливо ограничивается валом зернистых шаров и макрофагов, содержащих гемосидерин в цитоплазме. На фоне интенсивного лейкодиапедеза появляются признаки тромбоза отдельных вен и стаз крови, сопровождающиеся выраженной плазморрагией. Вены растягиваются, стенки их разрыхляются, эндотелиальный слой разрушается. Это приводит к гиперемии, возникает риск вторичных паренхиматозных кровоизлияний. Локальное нарушение венозного оттока способствует очаговому увеличению объема мозга с его дислокацией в пределах полости черепа, нарастанию внутричерепного давления [5, 13].

Однако медленно формирующиеся внутричерепные объемные образования, например, опухоли, сами по себе приводят к дислокации головного мозга. Удаление объемного образования, которое происходит в течение относительно короткого интервала времени, первоначально обуславливает редислокацию мозга в полости черепа. Последняя, опять же, за короткий промежуток времени, уже в связи с операционной травмой, сменяется повторной дислокацией мозга в сторону, противоположную первичному очагу [23, 27, 29]. При этом основное значение имеют темпы развития смещений мозга [13], следовательно, главная роль принадлежит послеоперационной редислокации.

При субарахноидальном кровоизлиянии любого происхождения эндотелиальная оболочка артерий разрушается, и этот процесс сопровождается выходом продуктов распада в ликвор. Элементы излившейся крови через разрушенные базальные мембраны инфильтрируют нервные стволы поверхностного адвентициального сплетения артерий мозга, обуславливая, таким образом, развитие локального артериального спазма [14, 18]. В его основе лежит изменение структуры эндотелия и гладкомышечных клеток с развитием фиброза сосудистой стенки за счет качественного изменения коллагена миофибробластов, что обуславливает сужение просвета артерий и усугубление ишемии мозговой ткани. В определенной степени на формирование сосудистого спазма у оперированных больных, вероятно, оказывают влияние и хирургические манипуляции с сосудами: отделение их от поверхности опухоли, выделение, смещение, тракция и др. [15, 29].

Преимущественное повреждение артериального отдела сосудистой системы мозга характеризуется более медленным нарастанием симптоматики. Нарушение мозгового кровообращения на фоне сосудистого спазма, как и вследствие тромбоза поврежденных сосудов мозга, обуславливает вторичное расширение зоны ишемического поражения нервной ткани (penumbra) с формированием зон вторичных очаговых некрозов [5, 7, 32, 34].

При снижении уровня мозгового кровотока до 55 мл/100 г в 1 мин. начинается угнетение белкового синтеза, до 35 мл/100 г в 1 мин. – активируется анаэробный гликолиз. С уровня мозгового кровотока 20 мл/100 г в 1 мин. формируется энергетическая недостаточность, происходит дестабилизация мембран нейронов и усиливается выброс нейротрансмиттеров. Энергетический дефицит и лактат-ацидоз способствуют глиальной активации. При дальнейшем снижении кровотока формируется инфаркт мозга – некроз и апоптоз клеток в очаге ишемии. Критическим является уровень объемного мозгового кровотока в 10-15 мл/100 г в 1 мин, который обуславливает гибель и первичный некроз нервной клетки через 6-8 мин. [4, 5, 7].

Патобиохимические процессы формирования очагового поражения головного мозга включают три основных механизма: местную

циркуляторную гипоксию, нарушение электролитного баланса в системе плазма – цереброспинальная жидкость, протеолиз (некролиз) очагов первичного разрушения мозговой ткани и экстравазальных элементов крови [2, 7, 30, 44].

К ключевым механизмам необходимо отнести процессы протеолиза (некролиза), которые, сопровождаясь нарушением перекисного окисления липидов различной степени выраженности, ведут к постепенному нарастанию концентрации токсических веществ, представляющих собой метаболические яды (эндогенной интоксикации) [1, 5, 7, 12, 32]. При этом реакция тканей, граничащих с очагами деструкции, направлена на противостояние их повреждающим воздействиям, которые при неэффективности саногенетических механизмов детоксикации обуславливают прогрессирование ишемического повреждения мозга.

Развивающиеся нарушения обуславливают существенные изменения условий гомеостаза в пограничных с очагами деструкции областях мозга. По мере нарастания локальных изменений увеличивается объем очага первичного повреждения за счет отека и набухания [5, 7, 13]. Поскольку мозг располагается в замкнутой и нерастяжимой костной полости черепа, при значительном по объему антигенном раздражении физиологически целесообразная степень выраженности отека приводит к анатомическому диссонансу между сформировавшимся в патологических условиях объемом мозга и вместимостью черепной коробки [13]. На фоне смещения мозга в полости черепа и перераспределения цереброспинальной жидкости нарушается ликвородинамика, что приводит к повышению внутричерепного давления. В свою очередь этот фактор обуславливает сдавление магистральных артерий и дренирующих вен (циркуляторная гипоксия) с дальнейшим нарастанием уровня ишемического повреждения мозга [13, 16, 26].

Нейрохирургическое вмешательство само по себе оказывает воздействие на мозговую гемодинамику в связи возможным уменьшением объема циркулирующей крови (кровотечение по ходу операции), пересечением и выключением из кровотока сосудов, ретракционным повреждением стенок мозговой раны и др. [7, 15, 23, 24]. Особо следует отметить послеопе-

рационную пневмоцефалию, которая развивается за счет замещения воздухом излившейся по ходу хирургического вмешательства цереброспинальной жидкости. Наиболее массивная и тяжело протекающая пневмоцефалия наблюдается в тех случаях, когда операция проводится в положении больного «сидя» на операционном столе [31, 46]. Восстановление объема истекшего ликвора происходит уже через несколько часов, в то время как рассасывание внутричерепного воздуха происходит в течение 2-3 недель. В этом также заключается один из диссонансов, обуславливающих внутричерепную гипертензию [16, 23, 29].

По мере нарастания локальных изменений и перехода их на органнй уровень доминирующим патофизиологическим механизмом становится внутричерепная гипертензия, реализующая несоответствие анатомических условий замкнутой полости черепа адаптивным реакциям саногенеза [13, 26].

Расстройства системоорганизующих функций ЦНС вследствие нарушений нейродинамических процессов приводит к нарушению физиологических функций систем жизнеобеспечения. В связи с возрастанием внутричерепного давления и нарушением условий кровообращения в стволе мозга изменяются параметры функционирования сосудодвигательного и дыхательного центров. На фоне обструктивных явлений в верхних дыхательных путях и аспирационного пульмонита (синдром Мендельсона) формируется вентиляционная дыхательная недостаточность с развитием гипоксической гипоксии [11, 13, 38].

Изменяются условия циркуляции крови в малом круге: возникает спазм посткапиллярных сфинктеров в легких с увеличением периферического сосудистого сопротивления и повышением уровня систолического АД. Увеличение легочного венозного сопротивления способствует возрастанию капиллярного давления и шунтированию легочного кровотока с трансфузией плазмы и ателектазированием [49]. Развивается отек легких, который нередко сопровождается кровоизлияниями в перивазальные пространства и альвеолы [38], что приводит к формированию «респираторного дистресс-синдрома взрослых» («влажного» или «шокового» легкого) [11, 28].

Таким образом, адаптивно-приспособительная реакция, исчерпав свои компенсаторные возможности, превращается в мощный патогенетический фактор, порождающий системную гипоксию смешанного типа и замыкающий еще один круг патологического процесса. Роль легочных нарушений при очаговом поражении мозга не ограничивается только расстройствами газообмена и кровообращения в малом круге. Саногенетический потенциал легких тесно смыкается с иммунной системой организма [9, 25].

Устранение аутоантигенного субстрата, образующегося в результате первичного и вторичного ишемического повреждения мозга, происходит путем иммунной аутосанации. Однако при значительной и продолжительной внутричерепной гипертензии за счет нарушений кровообращения непосредственно в гипоталамических отделах и портальной системе гипофиза возникает и поддерживается интраселлярная гипертензия, которая обуславливает нейроэндокринно-иммунный дисбаланс [17]. В свою очередь, она вызывает истощающее перенапряжение гормоно-продуцирующих систем. А адекватность нейроэндокринно-иммунной реакции в рамках механизмов общей и локальной воспалительной реакции определяет эффективность всего комплекса процессов аутосанации, компенсации и регенерации при повреждениях мозга [8, 25, 42].

Таким образом, повреждение ткани головного мозга любого генеза включает систему саногенетических адаптационно-приспособительных механизмов, протекающих в рамках острого воспаления. Развивающиеся локальные изменения обуславливают в дальнейшем ишемическое поражение мозга за счет включения следующих основных звеньев патогенетического процесса:

1. Протеолиз (некролиз) разрушенных тканей и экстравазальных элементов крови, которые ведут к постепенному нарастанию в межклеточных пространствах концентрации токсических веществ, представляющих собой метаболические яды (эндогенная интоксикация).

2. Отек мозга, развивающийся как саногенетическая реакция в ответ на возрастание концентрации метаболических ядов в межклеточном пространстве. По мере истощения адап-

тационных систем он из локального переходит в распространенный и диффузный, обуславливая внутричерепную гипертензию.

3. Сосудистый спазм, который развивается в связи с инфильтрацией нервных стволов поверхностного адвентициального сплетения артерий мозга разрушенными форменными элементами крови и другими гистологическими метаболитами. В его основе лежит изменение структуры эндотелия и гладкомышечных клеток с развитием фиброза сосудистой стенки, что обуславливает сужение просвета артерий и усугубление ишемии мозговой ткани.

4. Дислокация головного мозга в пределах полости черепа за счет увеличения его локального объема. Основное значение имеют темпы развития смещений мозга. При нейрохирургических вмешательствах удаление объемного образования, происходящее в течение относительно короткого интервала времени, первоначально вызывает его редислокацию, которая, в связи с операционной травмой, быстро сменяется повторной дислокацией мозга в сторону, противоположную первичному очагу.

5. Особые условия выполнения лечебных и хирургических манипуляций (интраоперационное кровотечение, выключение сосудов, тракция мозга, послеоперационная пневмоцефалия), усугубляющие локальную и диффузную ишемию мозга.

Формирование лечебного алгоритма медикаментозной терапии острых и послеоперационных повреждений головного мозга должно основываться на четких представлениях о патогенетических механизмах реактивности головного мозга. Только при соблюдении этого условия лечение будет адекватно способствовать улучшению нарушенных неврологических функций.

Литература

1. Башкатова В.Г., Раевская К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата // Биохимия. – 1998. – т.63. – №7, – с. 1020-1028.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М. – 1989. – 386с.
3. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга / Вестник РАМН. – 2000. – №4. – с.5-10.
4. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. – М. – 2003. – 200с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М. – 2001. – 327с.
6. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Гибель нейрона - кардинальная проблема неврологии и психиатрии // Вестник РАМН. – 1999. – №1 – с.28-33.
7. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. – М. – 2000. – 344с.
8. Изменения иммунного статуса у больных с опухолями головного мозга в до- и послеоперационном периоде / Лисянский Н.И., Ромоданов С.А., Трош Р.М. и др. // Журн. Вопр. Нейрохирургии. – 1991. – №4. – с.19-21.
9. Кислицын Ю.В. Проницаемость гематоэнцефалического барьера у нейрохирургических больных в послеоперационном периоде // Журн. Вопр. нейрохирургии. – 1999. – № 1. – С. 25-27.
10. Клинико-иммунобиохимический мониторинг факторов локального воспаления в острый период ишемического инсульта / Скворцова В.И., Насонов Е.Я., Журавлева Е.Ю. и др. // Журн. Неврол. и психиат. – 1999. – Т.99. – №5. – с.27-31
11. Короткевич А.Г., Крючков В.В., Чурляев Ю.А. Ранние изменения бронхиального дерева и их роль в патогенезе пневмонии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Журн. Вопр. Нейрохирургии. – 1990. – №4. – с.12-14.
12. Коттрелл Д.Е. Защита мозга // Анест. и реан. – 1996. – № 2. – с.81-85.
13. Крылов В.В., Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия. – М. – 2000. – 568с.
14. Крылов В.В., Гусев С.А., Титова Г.П. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии. – М. – 2001. – 208с.
15. Лубнин А.Ю., Лукьянов В.И., Салалыкин В.И. Ретракционное давление при нейрохирургических операциях на мозге. Часть III. Анализ эффективности профилактических методов, направленных на уменьшение объема мозга / Вопросы нейрохирургии. – 1995. – № 3. – с.21-25.
16. Макаров А.Ю. Клиническая ликворология. – М. – 1984. – 216с.
17. Медведев Ю.А. Неспецифические реакции. Их роль и место в танатогенезе // Науч. тр. Ленинградского науч. общества паталогоанатомов. Вып. XXI. – Л. – 1980. – с.210 - 216.
18. Медведев Ю.А., Закарявичус Ж. Рефрактерность постгеморрагической констриктивно-стенотической артериопатии к вазодилатационной медикаментозной терапии (морфологические аспекты) / Нейрохирургия. – 2002 – №2. – с.16-22.
19. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Ванин А. Ф. Роль оксида азота в глутаматэргической патологии // Вестник РАМН. – 2000 – №4. – с.11-15.
20. Сергиенко Т.М., Бродская И.А., Копьев О.В. Дифференцированная диагностика и лечение отека и набухания головного мозга // Журн. Вопр.

- нейрохирургии. – 1990. – №4. – с.6-8.
21. Сировский Э.Б., Амчеславский В.Г., Куликовский В.П. Механизмы развития отека мозга при нейрохирургической патологии // Вести АМН СССР. – 1991. – № 7. – с.7 - 13.
 22. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти. Первое Северинское чтение. Институт физ.-хим. биологии им. А.Н. Белозерского. – М. – 2000. – 48с.
 23. Смеянович А.Ф., Шанько Ю.Г. Ноотропил в комплексной противоишемической терапии в раннем послеоперационном периоде у нейрохирургических больных // Медицинская панорама. – 2002. – №10(25). – с.62-64.
 24. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутречерепные менигиомы. – СПб. – 2001. – 560с.
 25. Хилько В.А., Хлуновский А.Н., Гизатуллин Ш.Х. Реактивность мононуклеарных фагоцитов в остром периоде черепно-мозговой травмы // Журн. Вopr. нейрохир. – 1991. – № 2. – с.19-21.
 26. Хлуновский А.Н., Старченко А.А. Концепция болезни поврежденного мозга. – СПб. – 1999. – 254 с.
 27. Цемахов С.Г., Свинухов А.В. Динамика рефлекторного вестибулярного нистагма у больных с внемозговыми опухолями задней черепной ямки в условиях меняющейся внутречерепной гипертензии // Перифер. нерв. система / Под ред. И.П.Антонова. Вып.18. – Минск. – 1995. – с.169-171.
 28. Шанин Ю.Н., Хилько В.А., Хлуновский А.Н. и др. Легочные осложнения тяжелой черепно-мозговой травмы и их профилактика (клинико-морфологические аспекты) // Вopr. нейрохирургии. 1987. № 1. С. 1 - 3.
 29. Шанько Ю.Г. Патогенез раннего послеоперационного периода при удалении околостволовых субтенториальных опухолей / Современные минимально-инвазивные технологии (нейрохирургия, вертебрология, неврология, нейрофизиология). Матер. VI международ. симпоз. СПб. – 2001г. – с.282-283.
 30. Acute brain swelling, contusional brain edema and ischemic brain damage in acute head injury / Ito V., Seida M., Tomida S. et al. // Brain edema. – Berlin. – 1985. – p.621 - 631.
 31. Anesthetic technique and development of pneumocephalus after posterior fossa surgery in the sitting position / Hernandez-Palazon J., Martinez-Lage J.F., De La Rosa-Carrillo V.N. et al. // Neurocirugia (Astur.). – 2003. – Vol.14. – N3. p.216-221.
 32. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants / Free. Radic. Biol. Med. – 2000. – Vol.28. – N10. – p.1526-1531.
 33. Danbolt N.C. Glutamate uptake // Prog. Neurobiol. – 2001. – Vol.65. – N1. – p.1-15.
 34. Fiskum G. Mitochondrial participation in ischemic and traumatic neural cell death // J. Neurotrauma. – 2000. – Vol.17. – N10. – p.843-855.
 35. Halterman M.W., Miller C.C., Federoff H.J. Hypoxia-inducible factor-1 alpha mediates hypoxia-induced delayed neuronal death that involves p53 // J. Neurosci. – 1999. – Vol.19. – N16. p.6818-6824.
 36. Induction of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes following focal ischaemia in rat brain / Bergeron M., Yu A.Y., Solway K.E. et al. // Eur. J. Neurosci. – 1999. – Vol.11. – N12. p.4159-4170.
 37. Kelly A., Stanley C.A. Disorders of glutamate metabolism // Ment. Ret. Dev. Dis. Res. Rev. – 2001. – Vol.7. – N4. – p.287-295.
 38. Klein M.D. Neurogenic pulmonary edema // Am. Fam. Physician. – 1987. – Vol.36. – N3 – p.141-145.
 39. Lynch M.A. Interleukin-1 beta exerts a myriad of effects in the brain and in particular in the hippocampus: analysis of some of these actions // Vitam. Horm. – 2002. – Vol.64. – N2. – p.185-219.
 40. Minami M. Cytokines and chemokines: mediators for intercellular communication in the brain // Yakugaku. Zasshi. – 2001. – Vol.121. – N12. – p.875-885.
 41. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage / Castillo J., Davalos A., Alvarez-Sabin J. et al. // Neurology. – 2002. – Vol.58. – N4. – p.624-629.
 42. Monocyte function and plasma levels of interleukin-8 in acute ischemic stroke / Grau A.J., Reis A., Buggle F. et al. // J. Neurol. Sci. – 2001. – Vol.192. – N1-2. – p.41-47.
 43. Neurotrophin-3 promotes cell death induced in cerebral ischemia, oxygen-glucose deprivation, and oxidative stress: possible involvement of oxygen free radicals / Sates B., Hirt L., Thomas S. et al. // Neurobiol. Dis. – 2002. – Vol.9. – N1. – p.24-37.
 44. Orth M., Schapira A.H. Mitochondria and degenerative disorders // Am. J. Med. Genet. – 2001. – Vol.106. – N1. – p.27-36.
 45. Richard K.E. Traumatic brain swelling and brain edema // Advanc. Neurotraumat. – 1991. – Vol.3. – N1. – p.139-148.
 46. Satapathy G.C., Dash H.H. Tension pneumocephalus after neurosurgery in the supine position // Br. J. Anaesth. – 2000. – Vol.84. – N1. p.115-117.
 47. Semenza G.L., Agani F., Feldser D. Hypoxia, HIF-1, and the pathophysiology of common human diseases // Adv. Exp. Med. Biol. – 2000. – N475. – p.123-130.
 48. Sims N.R., Anderson M.F. Mitochondrial contributions to tissue damage in stroke // Neurochem. Int. – 2002. – Vol.40. – N6. – p.511-526.
 49. Thiagarajan S. Postoperative care of neurosurgical patients // Int. Anesth. Clin. – 1983. – Vol.21. – N1. – p.139-156.
 50. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury // J. Neurol. Sci. – 2000. – Vol.179. – S1-2. – p.1-33.