



УДК 616.831-008.64-02:[616-036.882-08-06:616.831]-091

В.А. Туманский, Л.М. Туманская, С.И. Тертышный, С.Г. Тимошенко, А.В. Евсеев

Церебральная недостаточность и структурные мишени ее протекции при постреанимационных энцефалопатиях

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: *постреанимационная энцефалопатия, морфогенез, нейропротекция.*

На основании морфологических исследований головного мозга 366 больных, умерших через 1 час–130 суток после перенесенной клинической смерти, а также 99 реанимированных домашних кошек и 72 белых крыс, в работе приведена динамика деструктивных изменений в капиллярно-глио-нейронных комплексах ЦНС, а также морфологические проявления спонтанно запускающихся процессов протекции, восстановления поврежденных нейронов и неполной репарации головного мозга, которые могут быть перспективными при разработке фармакологической нейропротекции или интенсивной терапии постреанимационной энцефалопатии.

Церебральна недостатність і структурні мішені її протекції при постреанімаційних енцефалопатіях

В.О. Туманський, Л.М. Туманська, С.І. Тертишний, С.Г. Тимошенко, А.В. Євсєєв

На підставі морфологічних досліджень головного мозку 366 хворих, які померли через 1 годину–130 діб після перенесеної клінічної смерті, а також реанімованих 99 домашніх котів і 72 білих шурів, у роботі наведено динаміку деструктивних змін в капілярно-гліо-нейронних комплексах ЦНС, а також морфологічні прояви спонтанних процесів протекції, відновлення пошкоджених нейронів і неповної репарації головного мозку, які можуть бути перспективними при розробці фармакологічної нейропротекції або інтенсивної терапії постреанімаційної енцефалопатії.

Ключові слова: *постреанімаційна енцефалопатія, морфогенез, нейропротекція.***Патологія.** – 2010. – Т.7., №2. – С. 4–14

Cerebral insufficiency and structure targets of its protection in postresuscitation encephalopathies

V.A. Tumanskiy, L.M. Tumanskaya, S.I. Tertyshnyi, S.G. Tymoshenko, A.V. Evseyev

Under the morphological investigations of brain of 366 patients, which were died in 1 hour – 130 days after undergone apparent death, as well as of 99 resuscitated domestic cats and 72 white rats the dynamic of destructive changes in capillary-gliol-neuronal complexes of CNS and morphological developments of spontaneous-triggered processes of protection, recovery of damaged neurons and insufficient reparation of brain, which may be perspective in development of pharmacological neuroprotection or intensive therapy of postresuscitation encephalopathy was adduced in work.

Key words: *postresuscitation encephalopathy, morphogenesis, neuroprotection.***Pathologia.** 2010; 7(2): 4–14

Церебральная недостаточность, пока не получившая однозначного определения, может развиваться остро или приобретать хроническое прогрессирующее течение. При этом у больных развивается симптомокомплекс нарушений уровня сознания, координированной деятельности афферентных и эфферентных систем ЦНС с временным или стойким нарушением биологического и/или социального статуса. Основными причинами церебральной недостаточности являются острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, постреанимационная болезнь, нейро-дегенеративные, психические заболевания, вирусно-бактериальные инфекции ЦНС, опухоли мозга, системная артериальная гипотензия и гипоксия, врожденные и эндокринно обусловленные нарушения метаболизма, нарушения кислотно-щелочного состояния, водного и ионно-осмотического баланса, экзо- и эндотоксикозы.

В отечественной реаниматологии острая церебральная недостаточность определяется как неспособность мозга

обеспечить центральную регуляцию функций организма [2,30,31]. В англоязычной специальной литературе острая церебральная недостаточность обозначается как делирий и еще 15 равнозначными терминами [58]. Наиболее часто острая церебральная недостаточность возникает при острых нарушениях мозгового кровообращения, тяжелой черепно-мозговой травме, постреанимационной болезни.

В центре внимания большинства исследователей находятся перспективы нейропротекции, направленной на профилактику и снижение повреждений мозга [1,29,34,75]. Однако статистические данные неутешительны. Сегодня инсульт остается второй (после ишемической болезни сердца) причиной смерти во всем мире и третьей – в развитых странах мира, а также первой причиной приобретенной инвалидности в США и Евросоюзе [3,62,75]. Даже в условиях квалифицированной реанимационной и нейрохирургической помощи после перенесенной черепно-мозговой травмы средней тяжести долгосрочная инвалидность отмечается у 66%

пациентов, а после тяжелой черепно-мозговой травмы смертность достигает 40–70% [36,54]. Анализируя причины низкой эффективности нейропротекции и интенсивной терапии острой церебральной недостаточности сосудистого генеза A.Young, C.Ali, A.Duretete, D.Vivien [75] указывают на необходимость защиты при острых нарушениях мозгового кровообращения не столько нейронов, сколько единых структурно-функциональных нейрона-глио-васкулярных единиц, составляющих ткань головного мозга.

Цель работы

Определить структурные мишени, перспективные для патогенетической нейропротекции и интенсивной терапии постреанимационных энцефалопатий.

Материалы и методы исследования

Особенности деструктивных и восстановительных процессов в головном мозге изучены у 366 больных 13–60 летнего возраста, перенесших клиническую смерть длительностью от 2 до 15 минут или трех-шестикратную клиническую смерть, суммарной длительностью 20–30 минут и умерших в коме в течение 1-го часа (30 больных), через 2–3 часа (27), 24 часа (36), 2 суток (36 пациентов), 3–4 суток (36), 5–6 (45), 7–8 (45 больных), 9–11 (36), 13–14 суток (36), 30 суток (21 человек), 60–90–130 суток (18 больных). Умершие пациенты молодого и зрелого возраста (13–45 лет) составили 53,6% секционных наблюдений, лица 46–60 лет – 46,4%.

В эксперименте изменения в головном мозге в динамике постреанимационного периода изучены у 99 взрослых домашних кошек массой 2–6 кг и у 72 белых крыс массой 150–180 г. В I группе наблюдений у 70 беспородных домашних кошек под внутрибрюшинным наркозом тиопенталом натрия (50 мг на 1 кг массы тела) после интубации за грудиной транзитивно клипировали крючком сосуды над сердцем (без торакотомии) [5], моделируя 6–8 минутную остановку сердца и дыхания. Во II группе наблюдений у 50 домашних кошек под внутрибрюшинным наркозом тиопенталом натрия (50 мг на 1 кг массы тела) после интубации моделировали 5–6 минутную остановку сердца и дыхания путем компрессии грудной клетки надувной манжетой по разработанной нами методике [6]. После снятия манжеты или клипирующего крючка проводили 2–5 минутный наружный массаж сердца и 15–20 минутную ИВЛ аппаратом «Малыш» до восстановления сердечной деятельности и спонтанного дыхания. Динамику течения постреанимационного периода фиксировали по балльной системе Сафара и Гурвича и по усовершенствованной нами для животных шкале Глазго-Питсбург [19]. У кошек I группы кома и постреанимационная энцефалопатия завершилась восстановлением сомато-неврологического статуса на 6–8 сутки после клинической смерти, у кошек II группы – на 3–5 сутки, что свидетельствовало о благоприятном течении энцефалопатии. Для световой и электронной микроскопии кошки забивались под внутрибрюшинным тиопенталовым наркозом путем декапитации в разные сроки после клинической смерти: через 3, 5, 15, 30 минут

(по 3 кошки), через 1, 3, 6, 12 часов, 1, 3, 5–6, 9, 12 суток (по 8 кошек), через 15, 18, 23, 30, 60 суток (по 3 кошки в каждом сроке исследований). В III группе наблюдений изучены ультраструктурные изменения в стволе головного мозга у 72 лабораторных белых крыс, которые на 15–20 минут помещались в газовую камеру с 97% азота и 3% кислорода до наступления комы. После реанимации животные забивались под внутрибрюшинным нембуталовым наркозом через 5, 15, 30 минут, 2 часа, 1, 3, 7, 30 суток (по 9 крыс в каждой группе исследований).

Для электронной микроскопии кусочки головного мозга фиксировали в 2,5% глутаральдегиде на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,41) и в 1% растворе OsO₄ на аналогичном буфере (по 2 часа при +4°C), обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, контрастировали в 2% уранилацетате на 70% спирте и заливали в аралдит. Ультратонкие срезы, полученные на ультратоме Reichert Om43, контрастировали на сеточках цитратом свинца по E.S.Reynolds и изучали в электронном микроскопе ПЭМ-100.

Микроскопическое исследование ствола мозга, коры и белого вещества больших полушарий мозга и мозжечка, гипоталамуса, спинного мозга, стенок 3-го и правого бокового желудочка мозга проводилось в целлоидин-парафиновых препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, крезил-виолетом по Нисселю, галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону. Для выявления олигодендроглии замороженные срезы импрегнировали раствором серебра по Rio-Hortega, для выявления астроглии замороженные срезы импрегнировали золотосулевым методом по Cajal. Изменения миелиновых оболочек оценивали в гистологических препаратах, обработанных по M. Krutsau [49].

Количественное содержание общей, свободной и связанной воды в ткани больших полушарий мозга у умерших людей и экспериментальных кошек определялось термовесовым и объемно-дилятметрическим методом [8]. Плотность распределения микрососудов в коре больших полушарий мозга определяли путем подсчета их количества в стандартизованном поле зрения микроскопа AxioPlan-2. Количественные данные обработаны методами вариационной статистики.

Распространенность апоптоза нейронов, эндотелия сосудов и глиальных клеток в головном мозге умерших после клинической смерти больных определялась иммунопероксидазным методом по экспрессии p53, bcl-x, Bax, CD95/Fas с использованием системы визуализации DAKO CSA (фирмы «ДАКО», Дания).

Репаративные процессы в эндотелии, нейронах и глиальных клетках головного мозга в постреанимационном периоде изучены у 12 экспериментальных кошек методом гисторадиоавтографии «in vitro» по включению предшественников ДНК (³H-тимидина) и РНК (³H-уридина) из инкубационной среды с изотопами в нейроны и глиоциты свежезвлеченных из головного мозга срезов мозга по разработанной нами методике [28].

Результаты и их обсуждение

Проведенные на протяжении последних 25 лет комплексные исследования ЦНС у реанимированных больных и экспериментальных животных [4,9,11,12,13] показали неразрывную структурно-функциональную и метаболическую интеграцию капиллярно-глио-нейронных взаимоотношений, которые взаимозависимо изменяются в динамике постреанимационного периода. Сравнение результатов морфологического исследования ЦНС у больных, не вышедших из комы после клинической смерти и погибших, несмотря на интенсивную терапию, и у экспериментальных кошек с восстановившимся после клинической смерти сомато-неврологическим статусом, позволило выделить особенности танатогенетически значимых деструктивных процессов и спонтанно запускающихся в постреанимационном периоде процессов протекции и репарации головного мозга, которые целесообразно учитывать при усовершенствовании нейропротекции и интенсивной терапии реанимированных больных.

Особенности деструктивных процессов в ЦНС после перенесенной клинической смерти.

Деструктивные изменения в постреанимационном периоде обусловлены, главным образом, неполным восстановлением церебральной гемомикроциркуляции с последующим развитием в головном мозге некрозов, а также постишемически-реперфузионными повреждениями эндотелия, нейронов и глии, мозаично распределенными во всех отделах ЦНС. Такого рода изменения во многом зависят от тяжести метаболических расстройств у больных накануне клинической смерти, от длительности клинической смерти и от осложнений постреанимационного периода [7,13]. Динамика, интенсивность и распространенность гибели капиллярно-глио-нейронных комплексов ЦНС существенно отличается при прогностически благоприятной и прогностически неблагоприятной постреанимационной энцефалопатии.

При прогностически благоприятной постреанимационной энцефалопатии, развивающейся после кратковременной (до 3-х минут) и внезапной клинической смерти у больных без предшествовавших поражений нервной системы и после 6–8-минутной клинической смерти у кошек при условии относительно полноценного восстановления мозгового кровотока, в ЦНС отмечается мозаично распространенная селективная гибель некоторых нейронов и глиоцитов, а также мелкие некрозы вокруг немногочисленных капилляров с невосстановившимся кровотоком.

В постреанимационном периоде из всех клеток ЦНС к ишемии наиболее уязвимы нейроны, которые в норме отличаются очень высоким уровнем окислительных процессов и для своего энергообеспечения потребляют из крови большие количества кислорода и глюкозы (не используя жирные кислоты), с помощью энергозависимых механизмов постоянно поглощают из крови аминокислоты для синтеза белков и РНК, а также ресинтезируют нейромедиаторы в многочисленных синапсах [17].

Проведенные исследования показали, что в первые 3 суток постреанимационного периода, вследствие неполного восстановления церебральной гемомикроциркуляции и постишемически-реперфузионных повреждений, в ЦНС прогрессирует мозаично распространенный апоптоз и некроз нервных и глиальных клеток, а также эндотелия церебральных микрососудов. Высокая чувствительность нейронов к постишемическому энергодефициту обуславливает несколько вариантов их гибели. Ишемические повреждения энергозависимых ионных обменников плазмолеммы с поступлением ионов кальция в клетку, а также повреждение митохондрий и эндоплазматической сети с высвобождением из них кальция, резко повышает уровень свободного кальция в цитозоле, который либо вызывает денатурацию ферментов протеолиза и коагуляционный некроз нейрона, либо активирует кальпаины и лизосомальные катепсины, вызывающие кариоцитолитический некроз нейрона [15]. Иммуногистохимическими методами установлено, что в постреанимационном периоде активированные из-за недостатка энергии внутриклеточные домены мембранных Fas-АРО-рецепторов и внутренние (Bax) митохондриальные факторы стимулируют апоптоз нейронов [21]. Поэтому важными мишенями фармакологической протекции гибели нейронов от реперфузионных и эксайтотоксических повреждений являются митохондрии и эндоплазматическая сеть нервных клеток, дисфункция которых запускает апоптоз или некроз нейронов.

Не менее важным проапоптотическим фактором является реперфузионная эксайтотоксичность. Избыток глутамата, высвобождаемого из асональных синаптических терминалей ишемически поврежденного нейрона в синаптическую щель, недостаточное его поглощение астроцитами усиливает проникновение кальция в дендриты, выброс кальция из эндоплазматической сети каскадно активирует каспазы, реализующие эксайтотоксический апоптоз глутамат-чувствительных нейронов гиппокампа, коры и ствола мозга [21]. Свой вклад в эксайтотоксическую гибель нейронов может внести активированная микроглия. Нейроны, испытывающие недостаток кислорода и глюкозы, высвобождают глутамат, который через метаболитические рецепторы (mGluRs) активирует микроглию, которая, в свою очередь, высвобождает туморонекротический фактор- α и через соответствующие рецепторы вызывает апоптоз нейронов путем активации в них каспаз 8 и 3 [48].

В последние годы доказана нейротоксичность внеклеточного АТФ, поступающего из поврежденных клеток в первые минуты после ишемии мозга. Одновременно с повышением уровня внеклеточного АТФ и других пуринов, в нейронах, астроцитах и микроглиоцитах значительно возрастает плотность пуриновых P2X7 рецепторов [44]. При значительной активации внеклеточным АТФ и другими пуринами этих рецепторов в плазмолемме нейронов, астроцитов и олигодендроцитов открывается значительное число пор для Ca^{2+} , перегрузка которым инициирует апоптоз или некроз этих клеток

[37,38]. Поэтому фармакологическая модуляция P2X7 рецепторов нейронов и глиальных клеток в раннем постреанимационном периоде может оказать нейропротективный эффект.

Микроскопически регистрируемым фактором селективной гибели нейронов в раннем периоде после клинической смерти является невосстановление кровотока в отдельных капиллярах, вокруг которых развивается селективный некроз нейронов с последующим их «выпадением» [11,27]. Немногочисленные, мозаично распространенные перикапиллярные селективные некрозы отдельных нейронов наблюдаются не только у умерших больных, но и у кошек с восстановившимся после клинической смерти сомато-неврологическим статусом. После невосстановления кровотока в капилляре развивается некроз эндотелия, спадение и облитерация его просвета, в дальнейшем происходит дезинтеграция и фагоцитоз макрофагами базальных мембран бывшего капилляра [27].

Селективный некроз и апоптоз нейронов ЦНС прогрессирует в отсроченном после клинической смерти периоде при развитии у реанимированных больных глубокой артериальной гипотензии и гиповолемии, при рецидивирующих судорогах и гипогликемиях, а также при снижении артериального давления и респираторной гипоксемии [18].

Через 12–30–60 суток после клинической смерти селективная гибель кортикальных и стволовых нейронов может быть обусловлена ретроградным разрушением нервных клеток, а также распадом миелина аксонов из-за несостоятельности олигодендроцитов или их апоптоза [20].

Транзиторное, кратковременное невосстановление мозгового кровотока после клинической смерти также инициирует мозаичный некроз и апоптоз эндотелия, одновременно сопровождающийся репаративной реэндотелизацией церебральных микрососудов. Этот феномен наблюдается у экспериментальных кошек с восстановившимся неврологическим статусом на протяжении 60 суток после реанимации [27]. Эндотелиальные клетки в основном используют энергию анаэробного гликолитического метаболизма глюкозы, а эндотелиальные митохондрии модулируют внутриклеточную динамику оксида азота, свободных кислородных радикалов и Ca^{2+} . Известны 2 пути апоптоза эндотелия: внешняя активация «рецепторов смерти» (Fas-рецепторов, рецепторов туморонекротического фактора- α) плазмолеммы эндотелиальных клеток и внутренний митохондриальный путь: высвобождение цитохрома С из митохондрий в цитоплазму *при открытии вольтаж-зависимых анионных каналов в их внешней мембране* [76], а также продукция митохондриями свободных кислородных радикалов при поглощении ими избытка кальция [42]. В частности, в эндотелии аорты человека гипоксия/реоксигенация стимулирует повышение внутриклеточного уровня Ca^{2+} , который активирует митохондриальные пути апоптоза или индуцирует некроз эндотелия [42].

Известно, что нейроглия значительно менее чувствительна к ишемии, чем нейроны. В соответствии с концепцией Н. Laborit [50], астроциты бедны митохондриями и ферментами окислительного фосфорилирования, обнаруживают высокую активность лактатдегидрогеназы и ферментов пентозного цикла, обладают интенсивным гликолитическим метаболизмом. Олигодендроциты равномерно экипированы как ферментами гликолиза, так и ферментами пентозного цикла, они обладают более высокой активностью окислительных ферментов, в сравнении с астроцитами. Однако проведенные исследования показали, что у больных, умерших через 30–60 минут после клинической смерти, обнаруживается карнопикноз и распад отростков немногочисленных астроцитов, через 3 часа наблюдается лизис значительной части периваскулярных астроцитов, а также апоптоз астроцитов и распад значительного числа околонеурных астроцитарных терминалей. У умерших в этом сроке больных количество астроцитов в коре больших полушарий статистически достоверно уменьшено на 29,77% (в сравнении с условным контролем), через 6 часов после клинической смерти количество астроцитов снижено на 17,62%. Некроз астроцитов в постреанимационном периоде обусловлен тяжелыми реперфузионными повреждениями органелл и ядра, а также расстройствами гемомикроциркуляции [9,25]. Молекулярные механизмы апоптоза астроцитов в раннем реперфузионном периоде включают повышение концентрации внутриклеточного кальция, стресс эндоплазматической сети, митохондриальную дисфункцию, оксидантный стресс и активацию протеаз [67,68]. Апоптоз астроцитов в отсроченном периоде обусловлен, в основном, оксидантным стрессом [55].

По результатам проведенной электронной микроскопии, после клинической смерти в коре и белом веществе больших полушарий мозга также обнаруживается селективный некроз и апоптоз олигодендроцитов, объясняемый двумя механизмами. Олигодендроциты, участвующие в обмене глутамата между нейронами и глией при модуляции синаптической пластичности, экспрессируют AMPA-рецепторы к глутамату и каинатные ионотропные (не NMDA) рецепторы [45]. В основе стократного возрастания при ишемии мозга уровня внеклеточного глутамата лежит извращение работы переносчика глутамата (EAAT2), который вместо закачивания начинает выкачивать глутамат из терминалей нейронов и из астроцитов в межклеточный матрикс [35]. При избытке глутамата в межклеточном пространстве большие количества ионов кальция поступают через AMPA и каинатные рецепторы олигодендроцитов, вызывая повреждения митохондрий и инициируя апоптотическую или некротическую гибель олигодендроцитов. При этом легкие повреждения митохондрий индуцируют быструю активацию каспаз и апоптоз, в то время как тяжелые ведут к некрозу олигодендроцитов [56].

Определенный вклад в гибель олигодендроцитов могут также вносить активированные микроглиоциты, которые

высвобождают протеазы, провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- α , IL-6) и противовоспалительные цитокины (простагландин D2, простагландин E2, тромбоксан B2) [33]. Туморонекротический фактор- α стимулирует гидролиз сфингомиелина с образованием церамида, который индуцирует апоптоз олигодендроглицитов вокруг миелинизированных аксонов [51]. Высвобождаемый микроглиоцитами дисиалоганглиозид (GD3) вызывает тяжелые повреждения митохондрий и митохондриально-опосредованную каспазо-независимую [65] активацию цитозольных кальпаинов и лизосомальных катепсинов, завершающих некроз олигодендроцитов [66].

Наиболее тяжелые повреждения ЦНС развиваются у больных, не вышедших из коматозного состояния. В основе неблагоприятного течения постреанимационной энцефалопатии в таких случаях, кроме селективной гибели клеток ЦНС, лежит распространенное и стойкое невосстановление церебральной гемомикроциркуляции. Феномен невосстановления мозгового кровотока отличается неравномерная распространенность в разных сосудистых бассейнах и асинхронность восстановления гемомикроциркуляции в раннем постреанимационном периоде, а также возможность его повторения в отсроченном после клинической смерти периоде при падении системной гемодинамики. В таких случаях у умерших больных в разных отделах ЦНС обнаруживаются распространенные селективно-нейронные и полные пластинчатые некрозы, щелевидные кисти и крупные поля заместительного глиофиброза на месте некрозов.

Неблагоприятную роль играет стойкое невосстановление капиллярного кровотока. У умерших больных с мозаично-очаговыми повреждениями ЦНС в первые трое суток постреанимационного периода количество капилляров с восстановившимся кровотоком в коре снижено, составляя 92,6% условной нормы, и остается пониженным через 6–12 суток после клинической смерти, составляя 88,7% условной нормы. Снижение числа функционирующих капилляров вначале происходит из-за невосстановления кровотока, а в дальнейшем – из-за некроза спавшихся капилляров и дезинтеграции их стенок макрофагами [10,11]. При тяжелом течении прогностически неблагоприятной постреанимационной энцефалопатии спустя 3–5 суток после перенесенной клинической смерти на фоне снижения системного артериального давления в головном мозге появляются свежие очаги невосстановленного капиллярного кровотока, в которых в течение 4–6 суток формируются очаги энцефалолизиса [23]. Свежие очаги невосстановленного кровотока, трансформирующиеся в периваскулярные мелкоочаговые некрозы, обусловленные отсроченными расстройствами церебральной микроциркуляции, обнаруживаются в полушариях мозга у больных и у экспериментальных животных, умерших через 12–18 суток после клинической смерти [25]. В последующем вокруг дезинтегрирующихся капилляров появляются глиально-клеточные «узелки», сменяющиеся мелкими очагами астроцитарного глиофиброза.

Проведенные исследования показали, что распространенное невосстановление мозгового кровотока, наиболее выраженное после многократной или длительной клинической смерти, имеет катастрофические последствия для больных и предопределяет патолого-анатомический тип постреанимационных повреждений головного мозга [11,27]. Невосстановление кровотока в артериоло-капиллярном бассейне вызывает некроз периваскулярных нейронов и глиоцитов с развитием в дальнейшем периваскулярного очагового глиофиброза. Невосстановление кровотока в горизонтальных корковых артериолах и их капиллярах обуславливает развитие обширного пластинчатого селективно-нейронного (неполного) некроза с формированием в дальнейшем пластинчатого заместительного глиофиброза. Невосстановление кровотока в субарахноидальных артериях обуславливает развитие пластинчатого полного некроза коры мозга с формированием в дальнейшем щелевидных кортикальных кист. В предложенных концепциях патогенеза постреанимационного невосстановления мозгового кровотока, суммированных А. Schneider и соавторами [64], в качестве причинных факторов этого феномена фигурируют микроэмболия сосудов, агрегация эритроцитов, сдавление артериол набухшими миоцитами и периваскулярной глией, закрытие капилляров набухшим эндотелием или его пузырькоподобными выпячиваниями, кумуляция в микрососудах лейкоцитов, высвобождающих кислородные радикалы, способствующие агрегации тромбоцитов и коагуляции фибрина, а также развитие диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. Следует отметить, что у умерших в постреанимационном периоде больных, не подвергавшихся оперативному вмешательству, не обнаружены признаки тромбогеморрагического синдрома или тромбоза церебральных/субарахноидальных артерий, которые могли бы быть причиной невосстановления кровотока. В качестве наиболее вероятной причины невосстановления церебральной гемомикроциркуляции предполагается стойкий вазоспазм внутримозговых и субарахноидальных артериол, в основе которого лежит сложный каскадный молекулярный механизм реперфузионных повреждений в нейронно-глио-васкулярном комплексе.

Морфологические проявления спонтанно запускающейся нейропротекции, восстановления частично поврежденных нейронов и неполной репарации ЦНС после клинической смерти

В отличие от других клеточных популяций мозга, нейроны ЦНС у взрослого человека не делятся и после повреждения восстанавливаются путем активации молекулярных путей внутриклеточной регенерации органелл [16]. В электронномикроскопических и гисторадиоавтографических исследованиях в динамике постреанимационного периода у экспериментальных кошек прослежены особенности восстановления частично поврежденных нейронов, происходящего с первых минут после клинической смерти с активным участием перинейрональной глиии.

В раннем постгипоксическом периоде у белых крыс набухшие отростки астроцитов в стволе головного мозга временно разобщают аксо-дендритные синапсы с сохранением ультраструктуры пре- и постсинаптических терминалей и вызывают транзиторную функциональную асинапсию [12], тем самым предотвращая эксайтотоксический апоптоз глутамат-чувствительных нейронов.

У кошек с прогностически благоприятной энцефалопатией в течение первого часа после клинической смерти вокруг нейронов с частичными ишемическими повреждениями мембран митохондрий, эндоплазматической сети, комплекса Гольджи и микротрубочек отмечается нарастание перинейронального сателлитоза средней степени, т. е. появляется 2–3 олигодендроцита, 1–2 астроцита и 1 микроглиоцит. Феномен перинейронального сателлитоза обнаруживается в течении 6 суток; далее он редуцируется по мере восстановления структуры большинства нейронов, сохраняясь на 30 сутки после клинической смерти только вокруг единичных ишемически измененных нейронов. Следует отметить, что перинейрональный сателлитоз возрастает, как правило, вокруг частично поврежденных нейронов и отсутствует вокруг некротизирующихся и апоптотически измененных нервных клеток; он практически не наблюдается в мозге больных, умерших в коме при неблагоприятном течении энцефалопатии.

По данным электронной микроскопии, у кошек, начиная с 15-й минуты после клинической смерти и на протяжении первых трех часов постреанимационного периода, между сателлитными глиоцитами и нейронами увеличивается число специализированных щелевых соединений («gap junction», нексусов), в нейронах появляются так называемые субповерхностные цистерны. Щелевые соединения устанавливаются между дендритами нейронов и отростками астроцитов, а также между астроцитами и их отростками; между астроцитарными отростками увеличивается протяженность неспецифических зон слипания. По данным гисторадиоавтографии *in vitro*, перинейрональные олигодендроциты и астроциты в течение первых 6 часов постреанимационного периода интенсивно включают из инкубационной ³H-уридин в ядро и цитоплазму. По нашему мнению, активация перинейронального глиального сателлитоза и специализированных глио-нейронных коммуникаций, а также синтеза РНК перинейрональными глиоцитами в раннем периоде после клинической смерти, с одной стороны, свидетельствует об активной поддержке глиоцитами частично поврежденных нейронов нейротрофинами и метаболитами, а с другой структурно отражает новый уровень глио-нейронной кооперации в постишемически-реперфузионном периоде. Результаты исследований, полученные в последние годы, подтверждают опубликованные ранее [9,22,24,69] данные о протективной роли ранней активации структурно-метаболических связей между сателлитными глиоцитами и поврежденными нейронами, а также уточняют биологическую роль такой кооперации.

Межклеточные щелевые соединения (gap junction) являются динамическими структурами, поддерживающими ионную, электрическую и метаболическую взаимосвязь между контактирующими клетками. В межклеточном щелевом соединении в участке тесного контакта клеточных мембран 6 трансмембранных белковых субъединиц (коннексинов) образуют между клетками по 2 коннексона (полуканала), через которые перемещаются ионы и мелкие молекулы менее 1 kDa, и также мелкие вторичные посланники (АТФ, инозитол-трифосфат и ионы кальция). Эти специализированные межклеточные соединения идентифицированы при электронной микроскопии как gap junction, а входящие в их состав коннексины также определяются методами конфокальной микроскопии и сканирующей электронно-микроскопической иммуногистохимией криосколов gap junction. Этими методами в ЦНС взрослых животных коммуникации посредством щелевых соединений обнаруживаются между астроцитами (А/А), астроцитами и олигодендроцитами (А/О), олигодендроцитами и астроцитами (О/А), олигодендроцитами-астроцитами-олигодендроцитами (О/А/О), а также между нейронами [61]. Через gap junctions или коннексиновые полуканалы нейроны и астроциты конститутивно высвобождают в межклеточное пространство АТФ, который, после внеклеточного гидролиза эктонуклеотидазами, взаимодействует с пуриновыми P2X и P2Y рецепторами, имеющимися в нейронах и всех глиальных клетках ЦНС [37,44].

Современными методиками подтверждено, что в течение первых минут после ишемии мозга из поврежденных клеток значительно возрастает отток АТФ [57] и во внеклеточном пространстве повышается концентрация пуринов, которые, кроме нейротоксического действия, могут запускать нейропротекторные пути. АТФ, высвобождаемая при ишемии мозга, через P2Y G-протеин-взаимосвязанные рецепторы активирует синтез и высвобождение нейротрофных факторов астроцитами, олигодендроцитами и микроглиоцитами [44]. Олигодендроциты продуцируют фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозгового происхождения (BDNF) и нейротрофин-3 (NT3), которые обеспечивают трофическую поддержку нейронов [41]. При ишемии мозга внеклеточный АТФ, взаимодействуя с P2Y рецепторами, стимулирует синтез и высвобождение астроцитами фактора роста нервов 2 (NGF 2), нейротрофинов (3,4,5), основного фактора роста фибробластов (bFGF), цилиарного нейротрофического фактора, которые взаимодействуют с ростовыми рецепторами нейронов, модулируя их выживание [39,59]. Астроциты также высвобождают нейритопромотирующий фактор глиального происхождения (GDNPF), который в кооперации с АТФ регулирует дифференцировку и рост нейритов [46]. Микроглиоциты, непосредственно контактируя со многими нейронами, продуцируют фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозгового происхождения (BDNF), нейротрофины 3 и

4, для поддержки выживания частично поврежденных нейронов [71]. Кроме этого, при повреждении мозга моноцитарные макрофаги высвобождают трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), которые индуцируют высвобождение эндогенных трофических факторов глиальными клетками [52,53].

Нейротрофины, взаимодействуя с тропомиозинкиназными рецепторами (Trk A, B, C) или с p75 нейтрофными рецепторами (p75^{NTR}) нейронов, активируют митоген-активирующую протеин-киназу (MAP-kinase) или фосфатидилинозитол 3-киназу, которые через экспрессию соответствующих генов запускают молекулярные пути выживания нейронов при ишемии мозга [43,63]. Поэтому предполагается, что АТФ-индуцированная активация активация P2Y рецепторов глиальных клеток играет важную роль в предупреждении тяжелых ишемических и цитотоксических повреждений нейронов [32,44].

С учетом того, что нуклеиновые кислоты и крупные белки через щелевые соединения не перемещаются, надо полагать, что обнаруженное интенсивное включение из инкубационной ³H-уридина в перинеурональные астроциты и олигодендроциты наиболее вероятно свидетельствует об интенсификации в них биосинтеза трофических факторов, которых так не хватает в раннем постреанимационном периоде для выживания частично поврежденных нейронов.

В последние годы установлено, что локализованные под плазмолеммой субповерхностные цистерны эндоплазматического ретикулаума путем активации рианодинового Ca²⁺ высвобождающих канал-рецепторов (RyR/IP₃R) участвуют в регуляции везикулярной секреции Ca²⁺ из тела нейрона [60]. Современными методиками показано, что при электростимуляции нейронов дорзального корешкового ганглия значительно возрастает везикулярное выделение АТФ из сомы нейронов, АТФ активирует пуриновые P2X7 рецепторы сателлитных глиальных клеток и служит сигналом для развития перинеуронального сателлитоза [77].

Морфологическое изучение динамики восстановления частично поврежденных нейронов в постреанимационном периоде показало, что на первом этапе регенерации в поврежденных нейронах активируется лизосомальная аутофагия остатков поврежденных органелл. Параллельно с восстановлением ядрышка на 3–6 сутки после клинической смерти при световой и электронномикроскопической и радиоавтографии наблюдается включение ³H-тимидина в митохондрии частично поврежденных нейронов, а также увеличение числа мелких митохондрий с плотным матриксом в цитоплазме и синаптических терминалях восстанавливающихся нейронов [70]. В ядрах восстанавливающихся нейронов появляются два крупных ядрышка, в цитоплазме отмечается репаративная гиперплазия гранулярной эндоплазматической сети и структур комплекса Гольджи. Через 2 недели после перенесенной клинической смерти у молодых людей наблюдается реге-

нерационная гипертрофия одиночных нейронов, восстановившихся в зонах обширных селективно-нейронных некрозов [13,14].

Результаты количественной акваметрии и электронной микроскопии показали важную протекторную роль протоплазматических астроцитов, которые в раннем постреанимационном периоде после кратковременной клинической смерти в условиях недостаточности гемомикроциркуляции и нарушенного трансмембранного транспорта связывают избыток воды, высвобождаемой из ишемически поврежденных микрососудов и нейронов, увеличивая объем цитоплазмы и отростков, и активно возвращают воду в посткапиллярные венулы. Небольшая часть воды связывается гидрофильными молекулами межклеточных пространств и миелиновыми оболочками нервных волокон. При этом, через 1 час после клинической смерти на фоне незначительного нарастания общей жидкости в нервной ткани происходит перераспределение ее фракций: в коре количество свободной воды снижается на 4,03%, а связанной увеличивается на 18,65%; в белом веществе количество свободной жидкости нарастает на 4,15%. При электронной микроскопии в коре наблюдается набухание и увеличение объема перинеурональных и периваскулярных отростков астроцитов, кумулирующих связанную жидкость, без расширения межклеточных пространств, что свидетельствует о преобладании в коре процессов набухания астроцитов, компенсирующих избыточную гидратацию мозга [24]. При таких условиях у умерших больных не наблюдается танатогенетически значимых внутречерепных дислокаций церебральных структур. Только при распространенном невосстановлении мозгового кровотока в раннем постреанимационном периоде и при отсроченных рецидивах нарушения церебральной микроциркуляции на фоне набухания нарастает отек нервной ткани, сопровождающийся кумуляцией воды, возрастанием объема головного мозга и его массы на 9,12%, в сравнении с контролем (P=0,02) [25].

Установлено, что популяции глиальных клеток в постреанимационном периоде восстанавливаются делением стволовых/прогениторных клеток в перивентрикулярных зонах мозга. Факторы активации этих клеток и сроки митотического деления изучены недостаточно, во многом они зависят от типа повреждения мозга. У кошек на 3–6 сутки после клинической смерти при микроскопии в перивентрикулярных зонах головного мозга идентифицируются очаги размножения недифференцированных глиоцитов, активно включающих радиоактивный тимидин [9]. У детей, умерших через 6–9 суток после клинической смерти с наличием обширных некрозов головного мозга, при микроскопии в субэпендимных зонах церебральных желудочков на фоне запоздалого восстановления мозгового кровотока отмечаются митозы и увеличение числа недифференцированных глиоцитов [26]. У взрослых больных, умерших через 15–30–60 суток после перенесенной остановки сердца, в субвентрикулярных зонах головного мозга

также обнаруживается митотическое деление прогениторных глиальных клеток. Считается, что основным стимулятором митоза прогениторных клеток и образования новых поколений глиоцитов являются большие количества АТФ, гуанозина и аденозина, высвобождаемых при ишемии во внеклеточное пространство [73]. Новые поколения прогениторных клеток проходят поэтапную дифференцировку и одновременно мигрируют в зоны повреждения, окончательно дифференцируясь в зрелые постмитотические олигодендроциты и фиброзные астроциты. Генерация и дифференцировка астроцитов из прогениторных клеток происходит под воздействием регуляторных молекул (цилиарный нейротрофический фактор, костномозговой морфогенетический протеин и др.) и молекул клеточно-клеточного взаимодействия (Delta/Notch) [72]. Активация P2Y рецепторов астроцитов обеспечивает синтез факторов роста и интегринов, а также перестройку цитоскелета и синтез адгезивных молекул для миграции клеток [74].

Через 12–18 суток после клинической смерти в перивентрикулярных зонах также обнаруживается митотическое деление клеток-предшественников глиоцитов, интенсивно включавших ³H-тимидин, появляются двуядерные астроциты [69]. Их активное новообразование приводит к статистически достоверному увеличению их общего количества в коре, регистрируемом у умерших больных через 18, 30 суток после клинической смерти (на 40 и 52,66% соответственно). Очаговые скопления астроцитов определяются вокруг нефункционирующих капилляров, в зонах селективной гибели нейронов, а также вокруг восстанавливающихся нейронов, что в зарубежной литературе обозначено как реактивный астроглиоз. У больных, умерших через 30–60 суток после перенесенной клинической смерти, в коре больших полушарий и в стволе головного мозга обнаруживаются значительные нарушения архитектоники нейронов с обширными зонами астроцитарного глиофиброза на месте разрушенных нейронов, что в последние годы назвали глиальным рубцом. Полагают, что астроцитарные P2Y1 рецепторы опосредуют образование глиального рубца, препятствующего восстановлению нормальных аксональных связей [37]. Астроцитарный глиоз и глиофиброз максимально выражены в зонах массовой селективной гибели нейронов и по периферии полных некрозов мозга, процесс глиофиброза взаимосвязан с репаративным капиллярогенезом.

Проведенные исследования показали, что репаративный ангиогенез в головном мозге после клинической смерти осуществляется путем формирования пролифератов эндотелия, почек роста и сосудистых отпрысков. При своевременном восстановлении церебральной гемомикроциркуляции в постреанимационном периоде у кошек, восстановивших соматоневрологический статус, отмечается лишь транзитное уменьшение количества функционировавших капилляров, своевременно компенсирующееся репаративным капиллярогенезом. Поэтому общее количество микрососудов в коре полушарий

головного мозга у животных в течение 60 суток постреанимационного периода статистически достоверно не изменяется [11]. Полагают, что ангиогенез в какой-то степени управляется астроцитами. Избыток глутамата из пресинаптических терминалей нейронов связывается с рецепторами астроцитов, через которые активируется высвобождение астроцитами арахидоновой кислоты, метаболизировавшейся в эпоксиэйкозатриеновые кислоты. Эти кислоты, через повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺, последовательно запускают сигнальные события для митоза эндотелиальных клеток и ангиогенеза [47].

Репаративный ангиогенез при неблагоприятной постреанимационной энцефалопатии развивается позже гибели нейронов, характеризуется запоздалым и избыточным образованием микрососудов преимущественно в зонах заместительного глиофиброза на месте селективной гибели нейронов и на периферии полных некрозов [27]. На 8 сутки после реанимации на периферии полных некрозов в капиллярах образуются почки роста и активируется репаративный капиллярогенез, на 30–60 суток после клинической смерти в этих зонах число капилляров увеличивается на 30,7%, в сравнении с нормой. В зонах заместительного глиоза на месте погибших нейронов коры через 30 суток после реанимации количество капилляров составляет 86,4% исходной нормы, а на 96 суток – на 11,9% превышает уровень условной нормы. У больных, умерших через 3 года после перенесенной кратковременной клинической смерти от острой сердечной недостаточности, количество капилляров в очагах кортикального глиофиброза на 9,03% выше исходного уровня [10,11].

Таким образом, при неблагоприятном течении постреанимационной энцефалопатии у больных, умерших в коматозном состоянии, в отсроченном после клинической смерти периоде на фоне сформировавшегося значительного дефицита нейронов отмечается избыточный репаративный глиогенез и ангиогенез, с большим запозданием восстанавливается регионарная церебральная гемомикроциркуляция.

Выводы

Многолетние комплексные исследования ЦНС в динамике постреанимационного периода методиками нейроморфологии, электронной микроскопии, гисторадиоавтографии, иммуногистохимии, количественной акваметрии нервной ткани показали неразрывную структурно-функциональную и метаболическую интеграцию капиллярно-глио-нейронных взаимоотношений в ЦНС, которая ставит под сомнение целесообразность нейропротекции или фармакокоррекции какого-то одного типа органелл или поврежденных клеток головного мозга. Тем не менее, очевидно, что предупреждение селективной гибели астроцитов в головном мозге обеспечивает сохранение в постреанимационном периоде постоянства ионно-осмотического баланса и функций гемато-энцефалического барьера, внутриклеточную регенерацию частично поврежденных нейронов и репаративный синаптогенез, а профилактика селективной

гибели олигодендроцитов сохраняет возможности не только регенерации органелл частично поврежденных нейронов, но также и ремиелинизации поврежденных аксонов.

Наиболее важные молекулярные изменения в капиллярно-глио-нейронных комплексах, определяющие возможности восстановления функций ЦНС, развиваются в первые минуты-часы постреанимационного периода, когда устанавливается определенный уровень восстановления церебральной гемомикроциркуляции, активируются молекулярные пути выживания ишемически поврежденных нейронов и перинеуронального глиального сателлитоза. Именно в этом коротком промежутке времени можно эффективно повлиять на восстановление ЦНС фармакологическими средствами. Однако способы интенсивной фармакотерапии, активирующие восстановление мозгового кровотока и молекулярные программы репарации нейронно-глиальных комплексов, пока не разработаны; в интенсивной терапии не учитывается гетерохронность гибели нейронов и глиальных клеток, а также разные механизмы их восстановления.

В последующие дни и недели после клинической смерти у больных в коматозном состоянии на фоне гибели и значительного дефицита нейронов процессы неполной репарации ЦНС заключаются, в основном, в запоздалом избыточном ангиогенезе, заместительном астроцитарном глиозе и глиофиброзе.

Судя по неутешительным патологоанатомическим и статистическим данным, по которым уровень выживаемости пациентов, реанимированных после внутригоспитально развившейся острой сердечной недостаточности, колеблется от 25,2 до 37,4% [39], доказательные методы интегративного определения истинной эффективности фармакологической или иной интенсивной терапии постреанимационной энцефалопатии пока ожидают своей разработки.

Литература

1. Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник и др. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
2. Городник Г.А. Оценка необратимых изменений функции головного мозга при острой церебральной недостаточности в клинике терминальных состояний / Г.А. Городник, В.И. Черный, А.И. Шевченко // Искусственный интеллект. – 2000. – №1. – С. 30–37.
3. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, Л.В. Скворцова, Л.В. Стаховская и др. // Consilium Medicum. Неврология. – 2003. – Т. 5, спец. выпуск. – С. 5–7.
4. Евсеев А.В. Морфогенез селективной загибелі та відновлення нейронів головного мозку при постреанімаційній енцефалопатії: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.В. Евсеев – Симферополь, 2009. – 21с.
5. Корпачев В.Г. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс / В.Г. Корпачев, С.П. Лысенков, Л.З. Тель // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1982. – №3. – С. 78
6. Пат. 28969 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання клінічної смерті / Туманський В.О., Евсеев А. В. – № 2007 u10103; заявл. 10.09.07; опубл. 25.12.07, Бюл. №21.
7. Пермяков Н.К. Постреанимационная энцефалопатия / Н.К.

- Пермяков, А.В. Хучуа, В.А. Туманский – М.: Медицина, 1986. – 240 с.
8. Саханова Р.А. Метод определения свободной и связанной воды в различных тканях организма / Р.А. Саханова // Лаб. дело. – 1967. – №8. – С. 456–460.
9. Тертышный С.И. Деструктивні та адаптивно-репаративні зміни астроглії при постреанімаційній енцефалопатії: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.И. Тертышный – Харків, 1996. – 20 с.
10. Тимошенко С.Г. Количественные изменения микроциркуляторного русла коры больших полушарий мозга при неблагоприятном течении постреанимационной энцефалопатии / С.Г. Тимошенко // Судинні і онкологічні захворювання: морфогенез та екологічний патоморфоз – Вінниця, 1998. – С. 88.
11. Тимошенко С.Г. Патологоанатомічні зміни церебральних мікросудин в динаміці постреанімаційних енцефалопатій: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Г. Тимошенко – Харків, 2003. – 19 с.
12. Туманская Л.М. Ультраструктура нейронов и межнейрональных связей ретикулярной формации моста и продолговатого мозга в норме и при гипоксической гипоксии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.М. Туманская – М., 1980. – 20 с.
13. Туманский В.А. Патологическая анатомия и патогенез изменений головного мозга при интенсивной терапии и реанимации коматозных состояний: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / В.А. Туманский – М., 1985. – 32 с.
14. Туманский В.А. Особенности восстановительных процессов в головном мозге при постреанимационной энцефалопатии / В.А. Туманский // Методологические, теоретические и методические аспекты современной нейроморфологии. – М., 1987. – С. 148–149.
15. Туманский В.А. Селективная гибель специализированных клеток / В.А. Туманский // Патология. – 2005. – Т. 2, №1. – С. 10–18.
16. Туманский В.А. Физиологическое самообновление и репаративная регенерация специализированных клеток / В.А. Туманский // Патология. – 2006. – Т. 3, №2. – С. 19–31.
17. Туманський В.О. Концепції молекулярно-метаболическої альтерації клітин / В.О. Туманський // Укр. журнал патології. – 2000. – №1. – С.110–120.
18. Туманский В.А. Клинико-морфологическая характеристика кардио-респираторного центра ствола головного мозга в динамике постреанимационной болезни и церебрального полушарного инсульта, осложненного вторичным стволовым синдромом / В.А. Туманский, В.И. Дарий, Л.М. Туманская и др. // Патология. – 2005. – Т. 2, №3. – С. 82–91.
19. Туманский В.А. Моделирование клинической смерти контролируемой и обратимой компрессией грудной клетки и динамика восстановления соматоневрологического статуса у кошек в постреанимационном периоде / В.А. Туманский, А.В. Евсеев // Патология. – 2008. – Т. 5, №3. – С.104–106.
20. Туманский В.А. Морфологическая характеристика ретроградного разрушения (ретроградной дегенерации) нейронов головного мозга при постреанимационной энцефалопатии / В.А. Туманский, А.В. Евсеев // Патология. – 2008. – Т. 5, №4. – С. 24–28.
21. Туманский В.А. Апоптоз и селективный некроз нейронов ЦНС после клинической смерти и церебральной ишемии: молекулярные механизмы и морфологические особенности / В.А. Туманский, А.В. Евсеев, Ю.Ф. Полковников // Патология. – 2008. – Т. 5, №2. – С. 19–28.
22. Туманський В.А. Постреанімаційні енцефалопатії: ультраструктурно-гістопатологічні критерії відновлення неврологічних функцій / В.А. Туманський,

- Ю.Ф. Полковников, С.И. Тертышный и др. // Реаниматология на рубеже XXI века. – М., 1996. – С. 174–176.
23. *Туманский В.А.* Патоморфологические аспекты феномена отсроченного снижения мозгового кровотока у реанимированных больных / В.А. Туманский, С.И. Тертышный, А.Н. Алексеева, С.Г. Тимошенко // Актуальные проблемы ревматологии. – Одесса: Хаджибей, 1995. – С. 126.
 24. *Туманский В.А.* Морфология адаптивных изменений в сосудисто-глио-нейрональном комплексе головного мозга при постреанимационной болезни / В.А. Туманский, С.И. Тертышный, А.В. Гремицкий и др. // Медицинский журнал России. – 1997. – Т. 1, №1–2. – С. 105–108.
 25. *Туманский В.А.* Капиллярно-глио-нейрональные взаимоотношения и набухание – отек головного мозга при постреанимационной болезни / В.А. Туманский, С.И. Тертышный, С.Г. Тимошенко // Судинні і онкологічні захворювання: морфогенез та екологічний патоморфоз. – Вінниця, 1998. – С. 92–95.
 26. *Туманский В.А.* Постреанимационные энцефалопатии у детей / В.А. Туманский, С.И. Тертышный, С.Г. Тимошенко, А.Н. Алексеева // Актуальные проблемы детской патологии. – Симферополь, 1995. – С. 81–82.
 27. *Туманський В.О.* Структурні зміни церебральних мікросудин при прогностично різних постреанімаційних енцефалопатіях / В.О.Туманський, С.Г. Тимошенко // Вісник морфології. – 2001. – Т. 7, №2. – С. 215–217.
 28. *Туманський В.О.* Досвід біопсійних радіоавтографічних, біофізичних та ультрацітохімічних досліджень / В.О. Туманський, Ю.Ф. Полковников, В.О. Шаврін та ін. // Екологічна та інфекційна патологія: сучасні патологоанатомічні аспекти. – Чернігів, 1993. – С. 242–243.
 29. *Черний В.И.* Современная концепция церебропротекции: основные положения и спорные моменты / В.И.Черний // Здоров'я України. – 2008. – №23/1. – С. 7–8.
 30. *Черний В.И.* Острая церебральная недостаточность / В.И. Черний, Г.А. Городник – К.: Здоров'я, 2001. – 425 с.
 31. *Черний В.И.* Острая церебральная недостаточность / В.И. Черний, В.Н. Ельскій, Г.А. Городник и др. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2008. – 440с.
 32. *Abbraccio M.P.* Roles of P2 receptors in glial cells: focus on astrocytes / M.P. Abbraccio, S. Ceruti // Purinergic Signalling. – 2006. – Vol. 2, №4. – P. 595–604.
 33. *Aloisi F.* Immune function of microglia / F. Aloisi // Glia. – 2001. – V. 36. – P.165–179.
 34. *Bacigaluppi M.* New targets of neuroprotection in ischemic stroke / M. Bacigaluppi, D.M. Hermann // Scientific World J. – 2008. – Vol. 13, №8. – P. 698–712.
 35. *Bergmann F.* Glutamate, calcium and neurodegenerative disease: impact of cytosolic calcium buffers and their potential role for neuroprotective strategies / F. Bergmann, B.U. Keller // Brain Damage and Repair. T. Herdegen and J.M Delgado-Garcia (eds). – Kluwer Academic Publishers, 2004. – P. 365–379.
 36. *Brown A.W.* Congenital and acquired brain injury. 1. Epidemiology, pathophysiology, prognostication, innovative treatments, and prevention / A.W. Brown, E.P. Elovic, S. Kothari et al. // Arch. Physical Med. Rehabil. – 2008. – Vol. 89, №3 (Suppl. 1). – S. 3–8.
 37. *Burnstock G.* UCB Pharma research day–25 October 2007 «Glia-neuron interactions and purinergic receptors in neurological disorders» / G. Burnstock, M. De Ryck // Purinergic Signalling. – 2008. – Vol. 4. – S. 79–84.
 38. *Cavaliere F.* Up-regulation of P2X2, P2X4 receptor and ischemic cell death: prevention by P2 antagonists / F. Cavaliere, F. Florenzano, S. Amadio et al. // Neurosci. – 2003. – Vol. 120. – P. 85–98.
 39. *Chan P.S.* Racial Differences in Survival After In-Hospital Cardiac Arrest / P.S. Chan, G. Nichol, H.M. Krumholz et al. // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – №1. – P. 1195–1201.
 40. *Chorna N.E.* P2Y receptors activate neuroprotective mechanisms in astrocytic cells / N.E. Chorna, L.I. Santiago-Perez, L. Erb et al. // J. Neurochem. – 2004. – Vol. 91. – P. 119–132.
 41. *Dai X.* Neuronal signals regulate neurotrophin expression in oligodendrocytes of the basal forebrain / X. Dai, P. Qu, C.F. Dreyfus // Glia. – 2001. – Vol. 34. – P. 234–239.
 42. *Davidson S.M.* Endothelial Mitochondria: Contributing to Vascular Function and Disease / S.M. Davidson, M.R. Duchon // Circul. Res. – 2007. – Vol. 100. – P. 1128–1141.
 43. *Ferrer I.* Signaling of cell death and cell survival following focal cerebral ischemia: life and death struggle in the penumbra / I. Ferrer, A.M. Planas // J. Neuropath. Exp. Neurol. – 2003. – Vol. 62, №4. – P. 329–339.
 44. *Franke H.* P2 receptors and neuronal injury / H. Franke, U. Krügel, P. Illes // Pflug. Arch. Europ. J. Physiol. – 2006. – Vol. 452, №5. – P. 622–644.
 45. *Gallo V.* Glutamate receptors in glia: new cells, new inputs and new functions / V.Gallo, C.A. Chiani // Trends Pharmacol. Sci. – 2000. – Vol. 21. – P. 252–258.
 46. *Gysbers J.W.* GTP and guanosine synergistically enhance NGF-induced neurite outgrowth from PC12 cells / J.W. Gysbers, M.P. Rathbone // Int. J. Dev. Neurosci. – 1996. – Vol. 14. – P. 19–34.
 47. *Harder D.R.* Astrocytes Function in Matching Blood Flow to Metabolic Activity / D.R. Harder, Chenyang Zhang, D. Gebremedhin // News Physiol. Sci. – 2002. – Vol. 17, №1. – P. 27–31.
 48. *Kaushal V.* Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra / V. Kaushal, L.C. Schlichter // J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28, №9. – P. 2221–2230.
 49. *Krutsau M.* Beitrage zur Markscheidenfärbung in Paraffinschnitten / M. Krutsau // Zbl. Allg. Path., path. Anat. – 1962. – Bd. 104. – №3–4. – S. 173–174.
 50. *Laborit H.* Neurophysiologie (Aspects metaboliques et pharmacologiques) / H.Laborit – Paris: Masson, 1969. – 160 f.
 51. *Larocca J.N.* Induction of Oligodendrocyte Apoptosis by C2-Ceramide: Dedicated to Dr. Eduardo Soto / J.N. Larocca, M. Farooq, W.T. Norton // Neuroch. Res. – 1997–04. – Vol. 22. – №4. – P. 529–534.
 52. *Logan A.* A time course of the focal elevation of synthesis of basic fibroblast factor and one of its high affinity receptors (flg) following a localised cortical brain injury / A.Logan, S.A. Frautschy, A.-M. Gonzalez, A. Baird // J. Neurosci. – 1992. – Vol. 12. – P. 3628–3633.
 53. *Logan A.* Enhanced expression of transforming growth factor in the rat brain after a localised cerebral injury / A. Logan, S.A. Frautschy, A.-M. Gonzalez et al. // Brain Res. – 1992. – Vol. 587. – P. 216–219.
 54. *Maas A.I.* Moderate and severe traumatic brain injury in adults / A.I. Maas, N. Stocchetti, R. Bullock // Lancet Neurology. – 2008. – Vol. 7, №8. – P. 728–741.
 55. *Matsuda T.* Apoptosis of astroglial cells / T. Matsuda, K. Takuma, E. Lee et al. // Nippon Yakurigaku Zasshi. – 1998. – Vol. 112 (Suppl. 1). – 24P–27P.
 56. *Matute C.* Excitotoxicity in glial cells / C. Matute, E. Alberdi, G. Ibarretxe, M.V. Sanchez-Gomez // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 447. – P. 239–246.
 57. *Melani A.* ATP extracellular concentrations are increased in the rat striatum during in vivo ischemia / A. Melani, D. Turchi, M.G. Vannucchi et al. // Neurochem. Int. – 2005. – Vol. 47. – P. 442–448.
 58. *Morandi A.* Understanding the international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients / A.Morandi // Intensive Care Med. – 2008. – Vol. 34. – P. 1907–1915.

59. Neary J.T. Signaling from nucleotide receptors to protein kinase cascades in astrocytes / J.T. Neary, Y. Kang, Y.F. Shi // *Neurochem. Res.* – 2004. – Vol. 29. – P. 2037–2042.
60. Ouyang K. Ca²⁺ sparks and secretion in dorsal root ganglion neurons / K.Ouyang, H. Zheng, X. Qin et al. // *PNAS.* – 2005. – Vol. 102, №34. – P.12259–12264.
61. Rash J.E. Cell-specific expression of connexins and evidence of restricted gap junctional coupling between glial cells and between neurons / J.E. Rash, T. Yasumura, F.E. Dudek, J.I. Nagy // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1983–2000.
62. Rosamond W. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W.Rosamond et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – e25–e146.
63. Saito A. Neuroprotective role of neurotrophins: relationship between nerve growth factor and apoptotic cell survival pathway after cerebral ischemia / A. Saito, T. Tominaga, P.H. Chan // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2005. – Vol. 7, №4. – P. 268–273.
64. Schneider A. Cerebral Resuscitation After Cardiocirculatory Arrest / A. Schneider, B.W. Bottiger, E. Popp // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 108, №3. – P. 13–18.
65. Simon B.M. Disialoganglioside GD3 is released by microglia and induces oligodendrocyte apoptosis / B.M. Simon, F. Malisan, R. Testi et al. // *Cell Death, Different.* – 2002. – Vol. 9. – P. 758–767.
66. Stefanis L. Caspase-Dependent and -Independent Neuronal Death: Two Distinct Pathways to Neuronal Injury / L. Stefanis // *The Neuroscientist.* – 2005. – Vol. 11, №1. – P. 50–62.
67. Takuma K. Delayed apoptosis and its regulation in astrocytes / K. Takuma // *Yakugaku Zasshi.* – 2001. – Vol. 121, №9. – P. 663–669.
68. Takuma K. Astrocyte apoptosis: implications for neuroprotection / K. Takuma, A. Baba, T. Matsuda // *Prog. Neurobiol.* – 2004. – Vol. 72, №2. – P. 111–127.
69. Tumansky V. Regenerative and adaptive glio-neuronal changes in postresuscitative encephalopathy / V. Tumansky, S. Ter-tyshny // 15th European Congress of Pathology (Sept. 3–8, 1995, Copenhagen) / *Path. Res. and Pract.* – 1995. – Vol. 191, №7–8. – P. 802.
70. Tumansky V. Postresuscitative encephalopathy: molecular-ultrastructural analysis of the reversible ischemic injuries and reparative changes of neurons / V. Tumansky, V. Shavrin, Yu. Polkovnicov, A. Gremitsky // XVI European Congress of Pathology / *Path. Res. and Pract.* – 1997. – Vol. 193, №5–6. – P. 366.
71. Van Rossum D. Microglia and the cerebral defence system / D. Van Rossum, U.K. Hanisch // *Brain Damage and Repair.* T. Herdegen and J.M Delgado-Garcia (eds). – Kluwer Academic Publishers, 2004. – P. 181–202.
72. Vicario-Abejon C. Generation and differentiation of astrocytes during central nervous system development and injury / C. Vicario-Abejon, M.J. Yusta-Boyo // *Brain Damage and Repair.* T. Herdegen and J.M Delgado-Garcia (eds). – Kluwer Academic Publishers, 2004. – P. 203–213.
73. Wang M. P2Y nucleotide receptor interaction with alpha integrin mediates astrocyte migration / M. Wang, Q. Kong, F.A. Gonzalez et al. // *J. Neurochem.* – 2005. – Vol. 95. – P. 630–640.
74. Weisman G.A. Molecular determinants of P2Y₂ nucleotide receptor function. Implications for proliferative and inflammatory pathways in astrocytes G.A. Weisman, M. Wang, Q. Kong et al. // *Mol. Neurobiol.* – 2005. – Vol. 31, №1–3. – P. 169–183.
75. Young A.R. Neuroprotection and stroke: time for a compromise / A.R. Young, C. Ali, A. Duretete, D. Vivien // *J. Neurochem.* – 2007. – Vol. 103. – P. 1302–1309.
76. Yuan S. Voltage-dependent anion channel 1 is involved in endostatin-induced endothelial cell apoptosis / S. Yuan, Y. Fu, X. Wang et al. // *FASEB J.* – 2008. – Vol. 22. – P. 2809–2822.
77. Zhang X. Neuronal somatic ATP release triggers neuron-satellite glial cell communication in dorsal root ganglia / X. Zhang, Y. Chen C. Wang, L.-Y.M. Huang // *PNAS.* – 2007. – Vol. 104, №23. – P. 9864–9869.

Сведения об авторах:

Туманский В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ, директор Института клинической патологии человека.

Туманская Л.М., к. мед. н., доцент каф. патанатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Тертышный С.И., д. мед. н., доцент каф. патанатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Тимошенко С.Г., к. мед. н., ассистент каф. патанатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Евсеев А.В., к. мед. н., ассистент каф. патанатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Туманский Валерий Алексеевич. ЗГМУ, пр-т Маяковского, 26, г. Запорожье, 69035, Украина.

Тел.: (061) 233-50-93

E-mail: tumanskij@zsmu.zp.ua