

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© А.В. ПРИРОДОВ, Е.Ю. БАХАРЕВ, 2014

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ИЗУЧЕНИЯ СОСУДИСТОГО СПАЗМА ПРИ НЕТРАВМАТИЧЕСКОМ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ IN VIVO**А.В. Природов, Е.Ю. Бахарев**

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Проведен анализ данных литературы по моделированию сосудистого спазма при нетравматических субарахноидальных кровоизлияниях на различных лабораторных животных (обезьяны, собаки, крысы). Обсуждены основные методики моделирования спазма, особенности его оценки в эксперименте, сопоставимость результатов экспериментальных данных с клиническими. Рассмотрена потенциальная возможность изучения различных способов профилактики и лечения сосудистого спазма на конкретных биологических моделях. Отдельное внимание уделено особенностям моделирования спазма у «небольших» лабораторных животных, в частности крыс.

Ключевые слова: нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, артериальная аневризма головного мозга, сосудистый спазм, экспериментальные биологические модели.

The main problems of cerebral angiospasm (CA) modeling because of non-traumatic subarachnoid hemorrhage at various biological animals (primates, dogs, rats) are presented. The main methods of CA modeling as well as features of its assessment in experiment and compatibility of experimental and clinical data are discussed. The potential opportunity for examination of various prophylaxis methods and CA treatment on certain biological models are considered. The special attention is paid for features of CA at «small» laboratory animals, rats in particular.

Key words: non-traumatic subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, cerebral angiospasm, experimental biological models.

Церебральный вазоспазм, развивающийся вследствие нетравматического субарахноидального кровоизлияния (САК) из аневризмы сосудов головного мозга, остается одной из основных причин смертности и инвалидизации. Частота ангиографически выявляемого сосудистого спазма (СС) при разрыве аневризмы составляет 42% и является причиной ухудшения состояния или смерти в 33,5% наблюдений [1–4, 17, 25, 45].

Ключевым моментом в изучении любых патологических процессов является возможность их воспроизведения в эксперименте. Это является крайне важным как для понимания патофизиологических механизмов, так и для поиска и оценки методов эффективной профилактики и лечения.

Первые попытки моделирования церебрального СС в эксперименте можно отнести к 60–80-м годам XX века. В качестве экспериментальных моделей использовали обезьян [6, 12, 15, 36, 46], кроликов [10, 14, 28], собак [9, 26, 27, 47], крыс [7, 11, 21], кошек [13, 22–24], но каждая из перечисленных, безусловно, отличалась по ряду признаков.

Несмотря на то что попытки воспроизвести СС вследствие нетравматического САК на био-

логических моделях продолжают уже около полувека, поиск «идеальной» модели, которая бы отвечала ряду перечисленных ниже свойств, продолжается до сих пор. Для экспериментов *in vivo* необходимо добиваться следующих условий:

1. Схожести патологических изменений в интракраниальных сосудах по выраженности, срокам и характеру морфологических изменений с наблюдаемыми у человека;

2. Возможности достоверной оценки сосудистого спазма у биологических моделей в динамике с использованием дигитальной субтракционной ангиографии или магнитно-резонансной томографии (МР-перфузии) и транскраниальной доплерографии (ТКДГ);

3. Возможности апробации различных способов профилактики и лечения вазоспазма на доклиническом этапе (медикаментозных, хирургических);

4. Технической простоты и малотравматичности вмешательства на биологической модели;

5. Экономической доступности животных;

6. Требовательности животных к условиям содержания, разведения и ухода;

7. Морально-этических и правовых аспектов работы с определенными видами животных.

Среди множества предложенных техник моделирования САК у животных выделяют 3 принципиально отличающихся друг от друга способа: перфорация интракраниального сосуда (при открытой операции [7, 21, 28, 36] или эндоваскулярно [19, 35, 42]); аппликация кровяного сгустка в область интракраниального сосуда, выделенного при открытом вмешательстве на большом протяжении [15, 22–24]; введение крови и ее компонентов в субарахноидальное пространство (цистерны основания мозга [33, 43, 44, 46], затылочная цистерна [5, 10, 14, 16, 18, 19, 26, 34]). Вышеупомянутые техники можно представить следующим образом:

Перфорация интракраниального сосуда при открытом доступе. У лабораторного животного осуществляют трепанацию черепа для подхода к одному из крупных интракраниальных сосудов (как правило, это базилярная артерия или внутренняя сонная артерия). После осуществления доступа проводят перфорацию крупного сосуда.

Перфорация интракраниального сосуда при помощи эндоваскулярных методов. После пункции крупного артериального сосуда (бедренная артерия, общая сонная артерия) под контролем рентгеноскопии или без нее перфорируют бифуркацию внутренней сонной артерии.

Очевидным преимуществом этих методов является максимальная схожесть экспериментальной ситуации с реальным разрывом аневризмы сосудов головного мозга (механический фактор развития спазма выражен в наибольшей степени, имеется повреждение стенки сосуда). При этом способе объем кровотока сильно зависит от индивидуальных особенностей биологического вида и самой особи. К примеру, кровотечение может быстро купироваться спонтанно, что уменьшит объем попавшей в цистерны крови. Напротив, кровоизлияние может быть столь массивным, что приведет к смерти животного в ранние сроки. Поэтому при выборе такой методики моделирования САК эксперимент труднее стандартизировать, что приводит к увеличению количества задействованных в опыте животных.

Аппликация кровяным сгустком области интракраниального сосуда. После выполнения трепанации черепа и выделения из окружающих тканей значительного участка крупного магистрального сосуда (чаще внутренней сонной артерии и ее ветвей) вокруг сосуда помещают заранее подготовленный сгусток артериальной крови. При данной методике используется наиболее спазмогенный агент — кровяной сгусток. Возможность его местной аппликации позволяет максимально оценить локальный вазоконстрикторный эффект на интракраниальные сосуды. Этот метод является наиболее технически сложным и травматичным, т.к. он обязательно сопряжен с необходимостью широкого доступа, протяженного вскрытия оболочек мозга, объемной арахноидальной диссекцией и механической травмой интракраниальных сосудов, что значительно ограничивает его применение, особенно у небольших животных (крысы, кролики).

Методика пункционного введения крови в цистерны мозга. Наиболее часто для пункции используют затылочную цистерну, хотя имеются отдельные работы, в которых описано введение крови в хиазмальную цистерну [33, 43, 44]. Суть способа заключается в пункции затылочной цистерны после скелетирования атлanto-окципитальной мембраны от окружающих тканей и введении субарахноидально свежей аутокрови.

Среди перечисленных способов пункция цистерн большого мозга является наиболее оптимальной методикой, позволяет вводить субарахноидально не только кровь и ее компоненты, но и различные препараты, т.е. становится возможным одновременный поиск средств профилактики и лечения вазоспазма. Этот способ также является одним из наименее травматичных и технически простых. К недостаткам этой методики можно отнести следующее: у некоторых животных (собаки, крысы) для достоверного воспроизведения отсроченной фазы СС однократного введения крови бывает недостаточно [39, 40]. В связи с этим приходится увеличивать кратность введения крови субарахноидально до 2 раз с интервалом 12–48 ч [20, 31, 38, 40].

Наиболее часто в экспериментальных работах встречаются следующие способы оценки изменений интракраниальных сосудов:

1. Дигитальная субтракционная ангиография — один из наиболее достоверных прижизненных методов оценки сосудистого спазма. К недостаткам можно отнести инвазивность методики и необходимость проведения общей анестезии у биологических моделей [11, 15, 16, 18, 28, 41];

2. Морфологическое исследование с применением световой, электронной микроскопии, иммуногистохимии — один из наиболее достоверных методов, при котором можно оценить не только количественное уменьшение диаметра сосуда, но и исследовать качественные изменения сосудистой стенки [16, 18, 19, 29, 31, 32];

3. Измерение мозгового кровотока (перфузионная сцинтиграфия, МР-перфузия). Высокочувствительный метод, который позволяет выявлять ишемические изменения ткани мозга до того, как станет возможным определить СС инструментально или морфологически [14, 37, 39, 40];

4. ТКДГ — метод, который позволяет быстро и неинвазивно оценить линейную скорость мозгового кровотока;

5. Визуальный контроль уменьшения диаметра артерий — применяли, как правило, для оценки острой фазы спазма у относительно крупных животных (обезьяны, кошки). Метод крайне субъективен и не позволяет оценивать изменения в отсроченную фазу сосудистого спазма [12].

Одна из первых крупных работ, посвященных анализу различных биологических моделей для воспроизведения СС в эксперименте, была представлена J. Megyesi и соавт. (2000) [30]. Авторы провели анализ 57 экспериментальных работ за период с 1928 по 1999 г. Обобщенно их результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Сравнительный анализ СС у некоторых биологических моделей (J. Megyesi и соавт., 2000 [30]) /
The comparative analysis of cerebral angiospasm at some biological models (J. Megyesi et al., 2000 [30])

Соответствие СС у человека и у лабораторных животных							
Модель	Стоимость (\$ США)	Сроки развития СС		Спазм по данным ангиографии	Морфологические признаки спазма	Наличие сопутствующей церебральной ишемии	Корреляция с вазоспазмом у человека
		острая фаза	отсроченная фаза				
Крыса	2-20	Наступает раньше (5 мин)	Наступает раньше (5 д)	Выявляется	Выявляются	Нет	Низкая
Кролик	20-80	Совпадает	Совпадает	Выявляется	Выявляются	Нет	Средняя
Кошка	100-500	Наступает позже (неск. часов)	Совпадает	Выявляется	Выявляются	Нет	Низкая
Свинья	50-500	Совпадает	Нет данных	Выявляется	Выявляются	Нет	Средняя
Собака	150-1000	Совпадает	Совпадает	Выявляется	Выявляются	Нет	Хорошая
Обезьяна	от 500 до неск. тысяч	Совпадает	Совпадает	Выявляется	Выявляются	Слабо выражена	Максимально соответствует

Анализ данных показал, что изменения, наиболее близкие к наблюдаемым у человека, выявляются у обезьян при использовании методики, предложенной F. Espinosa и соавт. (1984) [15]. У обезьян под эндотрахеальным наркозом после трепанации в лобно-височной области осуществляли обширную диссекцию внутренней сонной, задней соединительной, средней и передней мозговой артерий. После этого вокруг вышеперечисленных сосудов укладывали сгустки артериальной аутокрови. Оценку интракраниальных изменений проводили по результатам КТ, рентгеновской ангиографии и измерения объемного мозгового кровотока при помощи перфузионной сцинтиграфии. В результате было получено достоверное уменьшение просвета исследуемых сосудов на 31-100% у 87% животных на 7-е сутки эксперимента.

Эффективным, по данным J. Megyesi и соавт. (2000), является метод двукратного введения крови в затылочную цистерну собаки, предложенный V. Varsos и соавт. в 1983 г. [40].

J. Megyesi и соавт. (2000) указывают, что, хотя вышеперечисленные модели и являются приемлемыми для изучения СС *in vivo*, крайне высокая стоимость животных, сложные условия их содержания и ухода, морально-правовые аспекты значительно ограничивают возможность проведения работ в данной области. Именно поэтому перспективным является поиск доступных животных, не требующих специальных сложных условий для работы с ними [30].

Следует отметить, что, по результатам работы J. Megyesi и соавт. (2000), крысы и кролики меньше всего подходили для изучения СС ввиду того, что сроки его развития, а главное, гистологические изменения в сосудах головного мозга не выявлялись или не соответствовали таковым у человека [30]. Например, у крыс в большинстве

работ удавалось воспроизвести преимущественно острую фазу СС [7, 11, 37], в то время как отсроченную фазу с характерными у человека морфологическими особенностями получить не удавалось [21, 37].

Большого прогресса в изучении отсроченного сосудистого спазма у крыс добились Т. Meguro и соавт. (2001) [31]. Авторы предложили двукратное введение крови в затылочную цистерну животного модификацией способа, предложенного R. Solomon и соавт. (1985) [37] с интервалом 48 ч. Оценку СС проводили с использованием электронной микроскопии на 3-и, 5-е и 7-е сутки по изменению просвета базилярной артерии и задней соединительной артерии. Были выявлены следующие морфологические изменения: вакуолизация и некроз эндотелия, его отслойка от внутренней эластической мембраны, сморщивание и гофрирование последней, сокращение и пролиферативно-дистрофические изменения меди. Вышеуказанные изменения также были исследованы в динамике: признаки отсроченного вазоспазма появлялись на 3-и сутки после 1-го введения, достигали максимума на 5-е сутки и имели тенденцию к регрессу на 7-е. Было отмечено, что изменения в области задней соединительной артерии более выражены, чем в области базилярной артерии. Таким образом, впервые были воспроизведены хронические изменения интракраниальных сосудов при САК у крыс, сходные с таковыми у человека.

Интерес представляет исследование I. Gules и соавт. (2002) [19]. Авторы сравнили 3 наиболее часто используемые методики моделирования не-травматического САК у крыс: однократное введение крови в базилярную цистерну, двукратное введение крови в базилярную цистерну, эндоскулярную перфорацию бифуркации внутренней сонной артерии. Оценку отсроченных изменений

сосудистой стенки проводили морфологическим способом по измерению диаметров базилярной и задней соединительной артерий. Авторы пришли к выводу, что наиболее успешной является модель двукратного введения крови в затылочную цистерну, при которой выраженность спазма была достоверно выше (снижение площади внутреннего просвета артерий на 33%), при сравнительно низкой смертности животных.

Н. Vatter и соавт. [41] и Е. Gresir и соавт. [18], систематизировав уже имевшиеся данные, полученные при моделировании сосудистого спазма на крысах, описали динамику развития СС, изменения в поведении животных, продемонстрировали достоверное уменьшение просвета интракраниальных артерий при дигитальной субтракционной ангиографии, оценили изменения регионарного кровотока по данным МР-перфузии, изучили гистологические изменения сосудистой стенки интракраниальных сосудов и выявили очаги ишемии в ткани мозга. Обобщенные данные представлены в табл. 2.

Таким образом, можно утверждать:

1. Методика двукратного введения аутокрови в затылочную цистерну крысы позволяет наблюдать изменения интракраниальных сосудов, позволяет моделировать двухфазный сосудистый спазм [19, 31];

2. Оптимальный интервал между введениями крови в затылочную цистерну — 24 ч [18, 41];

3. Динамика развития спазма может быть представлена в следующем виде:

- ранняя фаза наблюдается в первые часы от введения крови и разрешается в течение первых суток [7, 11, 37];

- фаза отсроченных изменений выявляется на 2–3-и сутки эксперимента, проявляется в максимуме на 5-е сутки и начинает регрессировать к 7-м суткам [18, 41];

4. Качественно морфологические изменения интракраниальных сосудов в отсроченную фазу спазма соответствуют наблюдаемым у человека [18, 29];

5. Возможно выявление ишемических повреждений мозга во время максимальной выраженности спазма в области гиппокампа, а также в области корковых и подкорковых структур [16, 18, 19].

Таким образом, «эталонными» биологическими моделями, вследствие своей филогенетической схожести с человеком, являются приматы. У этих животных наблюдаются максимально схожие качественно и в динамике изменения сосудов головного мозга в эксперименте. Крайне высокая стоимость самих животных, их труднодоступность, требовательность к условиям содержания в значительной степени ограничивают их широкое использование.

Ввиду этого становится перспективным поиск более «доступных» биологических моделей, к которым можно отнести крысу. Способ двукратного введения аутокрови в затылочную цистерну является приемлемым для изучения СС по следующим критериям:

1. Характер наблюдаемых изменений качественно соответствует таковым у человека;

2. Доступен практически весь спектр современных методов оценки СС, включая субтракционную дигитальную ангиографию, МР-перфузию;

Таблица 2 / Table 2

Методика моделирования сосудистого спазма при САК у крыс /

The method of cerebral angiospasm modeling because of non-traumatic subarachnoid hemorrhage at rats

	Изучаемый признак	Полученный результат
Метод воспроизведения САК	Установка в затылочную цистерну постоянного катетера. Двухкратное введение 0,2–0,25 мл гепаринизированной артериальной крови в затылочную цистерну с интервалом в 24 ч	—
Неврологическая оценка	Ежедневная оценка животного по следующим критериям: 0 баллов — отсутствие неврологического дефицита, 1 балл — очаговая симптоматика в одной конечности (согнутое положение передней лапки), 2 балла — парез в половине туловища (сниженный ответ при толчке животного в бок), 3 балла — гемиплегия (животное движется с отклонением в пораженную сторону) [8]	Наращение неврологического дефицита наблюдали на 2–3-и сутки (2 — 3 балла), до 5-го дня сохранялся уже имевшийся неврологический дефицит, с 6-х суток начинался постепенный регресс неврологической симптоматики
Церебральная ангиография	Ангиография базилярного бассейна с использованием микроангиографического инструментария выполнялась на 1, 2, 3, 5 и 7-е сутки	Начало спазма наблюдали на 2–3-и сутки, с максимумом на 5-е (около 50% от исходного диаметра) и возвращение к исходным значениям на 7-е сутки
МР-томография и МР-перфузия	На 5-е сутки выполняли МР-томографию и МР-перфузию с контрастированием	На 5-е сутки отмечали достоверное снижение скорости церебрального кровотока
Морфологическое исследование	На 3-и и 5-е сутки выполняли морфологическое исследование базилярной артерии, области гиппокампа и коры височно-теменной области	Достоверное уменьшение диаметра базилярной артерии с максимумом на 5-е сутки (до 60% от площади исходного просвета) и ишемические повреждения гиппокампа, с аналогичной временной динамикой

3. Возможна установка в субарахноидальное пространство постоянного микрокатетера, что позволяет не только изучать патофизиологические особенности течения СС, но и проводить доклиническую оценку эффективности фармакологических методов профилактики и лечения сосудистого спазма при интракраниальном введении препаратов, дренировании цистерн большого мозга и т.п.;

4. Доступность, невысокая стоимость, нетребовательность к условиям содержания позволяют широко использовать данную модель в научно-экспериментальной работе и проводить исследования с большим количеством экспериментальных единиц, что, безусловно, поможет повысить достоверность результатов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Природов Александр Владиславович — канд. мед.наук, зав. нейрохирургическим отделением НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: aprirodov@yandex.ru

Бахарев Евгений Юрьевич — клинический ординатор клиники неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: ads_nvz@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В., Гусев С.А., Гусев А.С., Титова Г.П. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии, М., 2001.
2. Лебедев В.В., Крылов В.В., Шелковский В.Н. Клиника диагностика и лечение внутричерепных артериальных аневризм в остром периоде кровоизлияния. М., 1996.
3. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия. Руководство для врачей., М., Медицина, 2000.
4. Крылов В.В. Хирургия аневризм головного мозга. В 3-х томах. Том 1, М., 2011.
5. Aladag M.A., Turkoz Y., Sahna E., Parlakpinar H., Gul M. The attenuation of vasospasm by using a SOD mimetic after experimental subarachnoid haemorrhage in rats. *Acta Neurochir.*, 145: 673—677, 2003.
6. Allen G.S., Gold L.H., Chou S.N., French L.A.: Cerebral arterial spasm Part 3: In vivo intracisternal production of spasm by serotonin and blood and its reversal by phenoxybenzamine. *J Neurosurg* 40: 451-458, 1974.
7. Barry K.J., Gogjian M.A., Stein B.M.: Small Animal Model for Investigation of Subarachnoid Hemorrhage and Cerebral Vasospasm. *Stroke* 10:538-541, 1979.
8. Bederson J.B., Pitts L.H., Tsuji M. et al. Rat middle cerebral artery occlusion: Evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke* 17:472—476, 1986.
9. Brawley B.W., Strandness D.E., Kelley W.A.: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 28: 1-8, 1968.
10. Chan R.C., Durity F.A., Thompson G.B. et al. The role of the prostacyclin-thromboxane system in cerebral vasospasm following induced subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *J Neurosurg* 61:1120—1128, 1984.
11. Delgado T.J., Brismar J., Svengaard N.A. Subarachnoid hemorrhage in the rat: Angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries. *Stroke* 16:595-602, 1985.
12. Echlin F.A. Spasm of Basilar and Vertebral Arteries Caused by Experimental Subarachnoid Hemorrhage, *J. Neurosurg* 23:1-1 I, 1965.
13. Endo S., Suzuki J. Experimental cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: development and degree of vasospasm, *Stroke*:8:702-707, 1977.
14. Endo S., Branson P.J., Alksne J.F. Experimental model of symptomatic vasospasm in rabbits. *Stroke* 19:1420—1425, 1988.
15. Espinosa F., Weir B., Overton T. et al. A randomized placebo-controlled double-blind trial of nimodipine after SAH in monkeys: Part I—Clinical and radiological findings. *J Neurosurg* 60:1167—1175, 1984.
16. Furat Raslan, Christiane Albert-Weijenberg, T. Westermaier et al. A modified double injection model of cisterna magna for the study of delayed cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in rats. *Experimental & Translational Stroke Medicine* 4:23, 2012.
17. Greenberg M S., Handbook of neurosurgery, Seventh edition, Thieme Verlagsgruppe, 2010.
18. Gresir E., Raabe A., Jaiimsin A. et al. Histological evidence of delayed ischemic brain tissue damage in the rat double-hemorrhage model. *J Neur. Scien.* 293 (2010) 18—22.
19. Gules I., Satoh M., Clower B. et al. Comparison of three rat models of cerebral vasospasm. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 283:H2551-H2559, 2002.
20. Dusick J. R., Evans B. C., Laiwalla A. et al. A minimally-invasive rat model of subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic injury. *SurgNeurolInt* 2:99, 2011.
21. Kader A., Krauss W.E., Onesti S.T. et al. Chronic cerebral blood flow changes following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke*21:577-581, 1990.
22. Kapp J., Mahaley M.S., Odom G.L. Cerebral arterial spasm Part 1: Evaluation of Experimental Variables Affecting the Diameter of the Exposed Basilar Artery. *J Neurosurg* 29, 1968.
23. Kapp J., Mahaley M.S., Odom G.L. Cerebral arterial spasm Part 2: Experimental evaluation of mechanical and humoral factors in pathogenesis. *J Neurosurg* 29, 1968.
24. Kapp J., Mahaley M.S., Odom G.L. Cerebral arterial spasm Part 3: Partial Purification and Characterization of a Spasmogenic Substance in Feline Platelets. *J Neurosurg* 29, 1968.
25. Kassell N.F., Sasaki T., Colohan A.R., Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16:562—572, 1985.
26. Kaoutzanis M., Yokota M., Sibilia R., Peterson J.W. Neurologic evaluation in a canine model of single and double subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Methods* 50:301—307, 1993.
27. Kuwayama A., Zervas N.T., Belson R. et al.: A model for experimental cerebral arterial spasm. *Stroke* 3:49-56, 1972.
28. Lagotheris J., Karacostas D., Karontas G. et al. A new model of subarachnoid hemorrhage in experimental animals with the purpose to examine cerebral vasospasm. *ExpNeurol* 1983;81:257-278.
29. Lee J.Y., Huang D.L., Keep R., Sagher O. Characterization of an improved double hemorrhage rat model for the study of delayed cerebral vasospasm. *J Neurosci Methods* 168(2):358—366. 2008.
30. Megyesi J.F., Vollrath B., Cook D.A., Findlay J.M. In Vivo Animal Models of Cerebral Vasospasm: A Review. *Neurosurgery*. 46(2):257, February 2000.
31. Meguro T., Clower B.R., Carpenter R. et al. Improved rat model for cerebral vasospasm studies. *Neurol Res* Oct 2001;23(7):761—6.
32. Ohkuma H., Parney I., Megyesi J. et al. Antisense preproendothelin-oligoDNA therapy for vasospasm in a canine model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 90:1105—1114, 1999.
33. Prunell G.F., Mathiesen T., Svendgaard N.A. A new experimental model in rats for study of the pathophysiology of subarachnoid hemorrhage. *Neuroreport*, 2002.
34. Rickels E., Zumkeller M. Vasospasm after experimentally induced subarachnoid haemorrhage and treatment with nimodipine. *Neurochirurgia* 35:99—102, 1992.
35. Schwartz A.Y., Masago A., Sehba F., Bederson J. Experimental models of subarachnoid hemorrhage in the rat: a refinement of the endovascular filament model. *JNeur Meth*, 96 (2000) 161—167.
36. Simeone F.A., Ryan K.G., Cotter J.R. Prolonged experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 29: 357-366, 1968.

37. Solomon R.A., Antunes J.L., Chen R.Y. et al. Decrease in cerebral blood flow in rat after experimental subarachnoid hemorrhage: a new animal model. *Stroke* 16:58-64, 1985.
38. Suzuki H., Kanamaru K., Tsunoda H. et al. Heme oxygenase-1 gene induction as an intrinsic regulation against delayed cerebral vasospasm in rats. *J Clin Invest* 104:59-66, 1999.
39. Swift D.M., Solomon R.A. Subarachnoid hemorrhage fails to produce vasculopathy or chronic cerebral blood flow changes in rats. *Stroke* 19:878-882, 1988.
40. Varsos V.G., Liszczak T.M., Han D.H. et al. Delayed cerebral vasospasm is not reversible by aminophylline, nifedipine, or papaverine in a "two-hemorrhage" canine model. *J Neurosurg* 58:11-17, 1983.
41. Vatter H., Weidauer S., Konczalla J. et al. Time course in the development of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: clinical and neuroradiological assessment of the rat double hemorrhage model. *Neurosurgery* Jun 2006;58(6):1190-7.
42. Veelken J.A., Laing R.J., Jakubowski J. The Sheffield model of subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 26: 1279-1283, 1995.
43. Wang Z., Chen G., Zhu W.W. et al. Influence of simvastatin on microthrombosis in the brain after subarachnoid hemorrhage in rats: a preliminary study. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, vol. 40, no. 1, pp. 32-42, 2010.
44. Wang Z., Zuo G., Chen G. et al. Progesterone Administration Modulates Cortical TLR4/NF-B Signaling Pathway after Subarachnoid Hemorrhage in Male Rats. *Mediators of Inflammation*, 2011.
45. Weir B. The pathophysiology of cerebral vasospasm., *Brit. J. of Neurosurg* 1995. — № 9. — P. 375-390.
46. Weir B., Erasmo R., Miller J. et al. Vasospasm in response to repeated subarachnoid hemorrhages in the monkey. *Journal of Neurosurgery* Oct 1970 / Vol. 33 / No. 4, Pages 395-406.
47. White R.P., Hagen A.A. et al. Experimental Study on the Genesis of Cerebral Vasospasm. *Stroke*;6:52-57, 1975.



В.В. КРЫЛОВ, А.А. ГРИНЬ

ТРАВМА ПОЗВОНОЧНИКА И СПИННОГО МОЗГА

КНИЖНЫЕ НОВИНКИ

Под редакцией академика РАН,
доктора мед. наук, профессора **В.В. Крылова**,
доктора мед. наук, профессора **А.А. Гриня**

Авторский коллектив:

**Крылов В.В., Гринь А.А., Тимербаев В.Х., Ге-
нов П.Г., Ефременко С.В., Григорьева Е.В., Ники-
тин С.С., Куренков А.Л., Хит М.А.** Травма позво-
ночника и спинного мозга. — М.: ООО «Принт-
студия», 2014. — 420 с.:ил., тираж 700 экз.

ISBN 978-5-904881-11-5

Книга посвящена вопросам диагностики и лече-
ния позвоночно-спинномозговой травмы. Уделено
внимание патогенезу повреждений позвоночника и
спинного мозга, описаны диагностические возмож-
ности разных методов исследования и предложены
оптимальные алгоритмы диагностики, представлена
авторская классификация позвоночно-спинномозго-
вой травмы, рассмотрены возможные осложнения, их
лечение и профилактика, освещены вопросы анесте-
зиологического обеспечения, транспортировки и лече-
ния больных в условиях реанимационного отделения.
Изложены некоторые основы вертебологии, знание
которых поможет молодым врачам лучше освоить
диагностику и лечение больных с позвоночно-спин-
номозговой травмой, применять во время операций
современные технологии.

В книге освещены наиболее типичные виды опе-
раций и изложена последовательность их выполнения,
представлены необходимые для этого инструменты и
оборудование. Большой раздел посвящен минималь-
но-инвазивной хирургии, в частности, применению
метода видеондоскопии. Большое количество иллюс-
траций и фотографий облегчает восприятие материа-
ла, основанного на более чем 2000 операций.

Книга будет полезна ординаторам и молодым вра-
чам — травматологам, нейрохирургам, реаниматологам и анестезиологам. Возможно, она станет первым шагом

в освоении искусства лечения больных с травмой позвоночника и спинного мозга и основой для получения
более глубоких знаний и умений.

Авторы будут признательны за критические замечания и советы.

По вопросам приобретения книги следует обращаться по адресу e-mail: a.talypov@inbox.ru.