

МОДЕЛЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО СПАЗМА У КРЫС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

А.В. Природов¹, Г.П. Титова¹, С.С. Дыдыкин², Маркин С.С.², Е.Ю. Бахарев¹, О.О. Кочеткова¹, И.А. Усов²

¹ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Цель. Создание экспериментальной модели церебрального сосудистого спазма (СС) у крыс с использованием человеческой крови. Оценка системного влияния фортеплазе (фибринолитика группы рекомбинантной стафилокиназы) у крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 13 лабораторных белых крысах. Животные были разделены на 3 группы. Животным из 1-й группы осуществляли двукратное венозное аутокрови в затылочную цистерну; животным из 2-й группы осуществляли двукратное введение человеческой венозной крови в затылочную цистерну. Особям из 3-й группы осуществляли внутривенное введение фортеплазе (фибринолитик группы рекомбинантной стафилокиназы). Оценку неврологического статуса проводили ежедневно. Морфологическое исследование интракраниальных сосудов (верхняя треть базилярной артерии) и вещества головного мозга на уровне среза проводили на 5-е сутки эксперимента с использованием специализированных гистохимических реакций (по Грамм-Вейгерту, Lie). Описание микропрепаратов проводили на светоптическом микроскопе Leica DM 1000 при увеличении 400 раз, микротонометрию выполняли на цифровой камере Leica EC 3.

Результаты. При морфологическом исследовании были выявлены качественные признаки сосудистого спазма (пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК), вакуолизация цитоплазмы ГМК, извитость внутренней эластической мембраны, спадение капилляров в веществе головного мозга на уровне среза с формированием периваскулярного отека) различной степени выраженности у всех животных. Достоверной разницы между введением человеческой и крысиной крови не отмечено. При внутривенном введении фортеплазе у крыс не отмечено признаков влияния на фибринолитическую систему.

Заключение. Предложенная экспериментальная модель СС с введением человеческой крови демонстрирует морфологические признаки церебрального сосудистого спазма. Фибринолитическая система крыс резистентна к действию фортеплазе.

Ключевые слова: нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, сосудистый спазм, экспериментальная биологическая модель, белая крыса, фибринолиз

Objective. To create a model of cerebral angiospasm (CA) due to non-traumatic subarachnoid hemorrhage (SAH) at laboratory white rat using human blood and to study the effects of forteplase (recombinant staphylokinase fibrinolytic)

Materials and methods. The study was performed on 13 laboratory white rat weighing 180-220 g. Autologous venous and human venous blood was injected in cistern magna twice. The neurological assessment of the animals was performed daily. The rat brain for morphological study was taken at 5th day. The microscopy assessment was done at the level of the upper third of the basilar artery using special histochemical stains (by Gram-Weigert, by Lie). The slide description was performed using light microscope Leica DM 1000 with an increase of 400-1000 times, the photomicrography was performed using digital camera Leica EC 3. The intravenous injection of forteplase was used for studying effects on rat fibrinolytic system

Results. The direct qualitative features of cerebral vasospasm (smooth muscle cells (SMC) proliferation, SMC cytoplasm vacuolization, internal elastic membrane wrinkling, hypercontractive changes of smooth muscle cells, capillary blood flow violations in the level of the slides) were identified in all animals without any difference between autologous venous and human venous blood groups. There was no evidence of forteplase effect on rat fibrinolytic system.

Conclusion. The proposed model of human venous blood injection in cisterna magna of the rat demonstrates CF due to non-traumatic SAH. Rat fibrinolytic system is insusceptible to forteplase.

Key words: Nontraumatic subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, in vivo rat model, fibrinolysis

Введение

Несмотря на большое количество предложенных способов профилактики и лечения сосудистого спазма (СС), таких как, применение ЗН-терапии, баллонной ангиопластики, химиоангиопластики с использованием сульфата магния, папаверина,

нимодипина, статинов, антагонистов рецепторов эндотелина и пр., нет единого мнения об их эффективности [2, 8, 10-12, 22, 26].

Основной причиной развития СС при субарахноидальном кровоизлиянии (САК) является кровь и продукты ее распада. В экспериментах на биологических моделях и в клинической

практике была неоднократно продемонстрирована эффективность санации цистерн мозга для снижения выраженности СС [10, 14, 28, 31]. Все способы санации базальных цистерн можно разделить на механические (удаление сгустков крови во время открытой операции) и химические (ускорение лизиса сгустков крови при введении различных фармакологических средств системно и в субарахноидальное пространство). Наиболее распространенным из химических способов является проведение локального фибринолиза в субарахноидальном пространстве. Однако, пока нет единого мнения об эффективности и безопасности использования фибринолитиков в качестве профилактики и лечения церебрального СС [16, 24, 29]. Фибринолитики III поколения (альтеплаза, тенектеплаза, фортеплаза) у человека обладают высокой избирательной активностью и низким риском системных геморрагических осложнений.

Одним из наиболее распространенных животных для изучения СС в настоящий момент являются лабораторные белые крысы [3, 7, 13, 18, 29]. На этих экспериментальных моделях продемонстрированы морфологические признаки сосудистого спазма, схожие с таковыми у человека.

Современные фибринолитические препараты обладают видовой специфичностью, т.е. их фибрино- и фибринолитические свойства могут отличаться у различных животных и человека. Одним из таких препаратов является рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа (фортеплаза), которая при сравнении с другими фибринолитиками в том числе тканевым активатором плазминогена (альтеплаза, тенектеплаза) обладает наиболее избирательным фибринолитическим эффектом [6, 17, 30].

Известно, что фибринолитическая система у крысы резистентна к действию стафилокиназы [20]. В эксперименте в качестве спазмогенного агента использовали человеческую кровь, т.к. плазмин, находящийся в сгустке человеческой крови определяет избирательную фибринолитическую активность препарата.

Цель работы

Целью работы являлась оценка системного влияния препаратов рекомбинантной стафилокиназы у крыс и создание экспериментальной модели церебрального сосудистого спазма у крыс с использованием человеческой крови.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 13 белых крысах массой 180–220 г. В качестве модели использована модификация методики воспроизведения сосудистого спазма у крыс с применением аутокрови. Все протоколы исследования были разработаны с соблюдением правовых норм при работе с лабораторными животными [4].

1. Анестезия

Обезболивание животных осуществляли по следующей методике:

Крысу помещали в замкнутую емкость, на дне которой уложена гигроскопичная вата, пропитанная диэтиловым эфиром. Через 1–2 мин крыса засыпала. После этого выполняли премедикацию для потенцирования основного наркоза: внутримышечно в область бедра инсулиновым шприцем вводили следующие препараты: дроперидол — 0,3 мг/кг массы тела (0,03 мл 0,25% раствора), димедрол 1,2 мг/кг массы тела (0,03 мл 1% раствора), атропин — 0,012 мг/кг массы тела (0,03 мл 0,1% раствора). Через 15 мин после премедикации в область бедра другой лапки крысы вводили следующие препараты: «золетил 100» — 24 мг/кг массы тела (0,06 мл раствора), ксилазин — 3,2 мг/кг массы тела (0,04 мл 2% раствора). Крыса засыпала в течение 5–15 мин. Оценку глубины анестезии проводили по выраженности корнеального рефлекса. При необходимости через 20 мин добавляли 0,02–0,04 мл «золетил 100».

2. Техника операции

Пункционное введение крови в затылочную цистерну. Животное фиксировали на операционном столике и брили область операции. После обработки кожи растворами антисептиков выполняли срединный разрез от области затылочного возвышения до остистого отростка VI–VII шейного позвонков. Мышцы шеи для снижения кровоточивости и потенцирования наркоза инфильтрировали комбинированным местным анестетиком «Ультракаин ДС 1:200000» (артикаина гидрохлорид 40 мг/мл + эpineфрина гидрохлорид 6 мг/мл) в разведении с физиологическим раствором 1:5. Далее мышцы в месте их прикрепления к черепу отсекали и скелетировали чешую затылочной кости, атлантоокципитальную мембрану и дугу I шейного позвонка. С целью опорожнения ликворных пространств затылочную цистерну предварительно вскрывали, после чего под контролем зрения в нее пункционно вводили 0,05–0,1 мл свежей крови. Критерием правильного введения служила моментальная окраска затылочной мембраны в сине-фиолетовый цвет (рис. 1). Обязательным этапом выполняли ушивание затылочной мембраны. Если этого не выполняли, то при пункционном введении большая часть крови сразу выходила через сформировавшийся дефект затылочной мембраны в окружающие ткани. Рану послойно зашивали. Животное оставляли на 20 мин с опущенным головным концом на 20–30 градусов. При необходимости компенсации кровопотери подкожно вводили смесь 5% раствора глюкозы и 0,9% раствора хлорида натрия объемом до 5–10 мл.

Техника пункции хвостовой вены. После наложения венозного жгута и обработки кожи растворами антисептиков методом диафаноскопии определяли расположение хвостовой вены. Далее выполняли ее пункцию предварительно гепаринизированным катетером для периферических

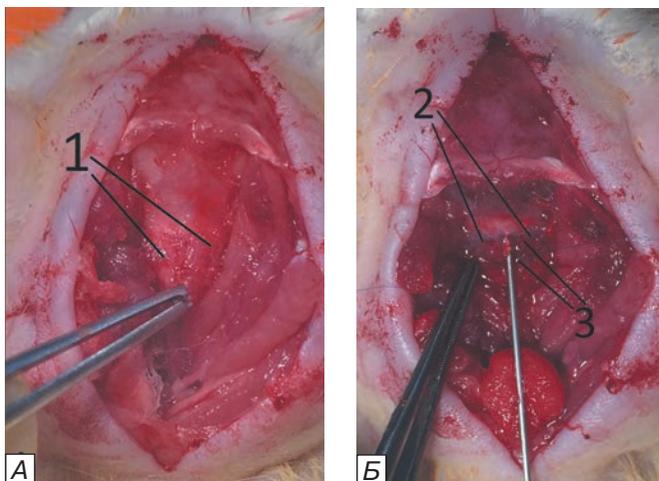


Рис. 1. А. Вид операционной раны лабораторной крысы перед введением крови. 1 — затылочная мембрана. Б. Этап введения крови в затылочную цистерну. 2 — затылочная мембрана после введения крови (определяется интенсивное сине-фиолетовое окрашивание). 3 — кистетный шов, предварительно наложенный на атланта-окципитальную мембрану. Увеличение 8х

Fig. 1. A. The appearance of operative wound at laboratory rat before blood injection. 1 — occipital membrane. Б. The injection of blood into cistern magna. 2 — the occipital membrane after blood injection (the intense blue-violet colouring is seen). 3 — the purse-string suture was previously performed on atlantooccipital membrane. Zoom x8

внутривенных вливаний (диаметр иглы — 25G) с забором 0,3-0,4 мл свежей крови. После манипуляции место пункции для профилактики кровотечения на 1 час туго заклеивали медицинским пластырем.

Техника забора человеческой венозной крови.

В эксперименте использована кровь здоровых добровольцев I, II, III, IV групп (по системе ABO) полученная при пункции кубитальной вены. Перед каждым введением человеческой крови определяли группу крови по системам ABO, Rh с использованием тест-систем «Гемотест» и выполняли биологическую пробу с крысиной аутокровью для исключения межвидовой агглютинации. Все манипуляции с донорской кровью выполняли после получения информированного согласия добровольцев на участие в клиническом испытании.

3. Оценка неврологического статуса

Оценку неврологического статуса животных проводили 1 раз в сутки по модифицированной методике, предложенной J.V. Bederson с соавт. (1986) [5] по 4-балльной шкале:

0 баллов — отсутствие неврологических нарушений;

1 балл — крыса малоподвижна, вяло реагирует на прикосновение. Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует;

2 балла — имеется изолированный парез одной конечности (при приподнимании животного за хвост активность движений в одной из конечностей снижена);

3 балла — имеется односторонний гемипарез (при подталкивании животного в бок оно заваливается на пораженную сторону);

4 балла — имеется односторонняя гемиплегия (животное не может активно передвигаться, при движении вперед отмечается выраженное отклонение в пораженную сторону — движение по кругу).

4. Морфологическое исследование.

Перед изъятием головного мозга животное усыпляли смесью препаратов «золетил 100» (0,4 мл), ксилазина гидрохлорид (2% — 0,3 ml) и рокурония бромида (1% — 1 ml). По имевшемуся разрезу рану вскрывали. После вскрытия затылочной мембраны и макроскопической оценки нижележащих нервных структур выполняли декапитацию на уровне III-IV шейного позвонков, вскрывали черепную коробку и, по возможности не травмируя твердую и паутинную мозговую оболочки, извлекали препарат головного мозга вместе с верхнешейным отделом спинного мозга. Препарат помещали на 24 ч в 5% р-р формалина и заливали в парафин. Для морфологического исследования использовали срезы на уровне верхней трети базилярной артерии.

Окраску парафиновых срезов осуществляли следующими способами:

- обзорная: гематоксилином и эозином,
- для оценки состояния эластических волокон стенки артерии: по Грамм-Вейгерту,
- для оценки состояния сократительного аппарата гладкомышечных клеток (миофибрилл): по Lie [19].

Описание микропрепаратов проводили на светооптическом микроскопе Leica DM 1000 при увеличении 400-1000 раз, микрофото съемку выполняли на цифровой камере Leica EC 3.

Все животные были разделены на следующие группы:

1-я группа (5 особей) — на 1-е и 2-е сутки эксперимента выполняли введение крысиной гепаринизированной венозной крови в затылочную цистерну с обязательным ушиванием атланта-окципитальной мембраны. Мозг животного забирали на 5-е сутки.

2-я группа (6 особей) — на 1-е и 2-е сутки эксперимента выполняли введение человеческой гепаринизированной венозной крови в затылочную цистерну с обязательным ушиванием атланта-окципитальной мембраны. Мозг животного забирали на 5-е сутки.

3-я группа (2 особи) — на 1-е сутки эксперимента животному внутривенно вводили 1 мг препарата рекомбинантной стафилокиназы (фортеплазе). Наблюдение за животным осуществляли в течение 7-и дней.

Результаты

Оценка системного влияния рекомбинантной стафилокиназы. При введении 1 мг фортеплазе крысе внутривенно (в дозировке, превышающей среднетерапевтическую у человека в 15—35 раз

(0,15—0,3 мг/кг)) не отмечено клинических проявлений геморрагического синдрома или других побочных эффектов в течение 7 дней наблюдения.

Таким образом, отсутствие геморрагических осложнений у животных при введении заведомо токсических у человека дозировок фортеплазе говорит об отсутствии или крайне низком влиянии препарата на показатели гемостаза крыс.

Межвидовая агглютинация. Перед каждым введением человеческой крови (I, II, III, IV групп по системе АВО) при проведении биологической пробы с плазмой крыс не было отмечено агглютинации ни в одном случае.

Таким образом, можно заключить, что межвидовая агглютинация между человеческой кровью I-IV групп по системе АВО, и крысиной кровью отсутствует.

Неврологический статус. У 3 животных из группы с введением человеческой крови и 2 животных из группы с введением крысиной крови мы наблюдали нарушение в неврологическом статусе до 1 балла по шкале J.V. Vederson в течение всего эксперимента. У остальных животных неврологическая симптоматика в 1 балл присутствовала сразу после первого введения и регрессировала к 3—4-м суткам. Имеющаяся неврологическая симптоматика была расценена как следствие перенесенного комбинированного наркоза. Разницы в неврологическом статусе между группами с введением человеческой и крысиной крови мы не наблюдали.

Морфологическое исследование. Нами были выявлены прямые качественные морфологические признаки церебрального сосудистого спазма у крыс: пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК), вакуолизация цитоплазмы ГМК, складчатость внутренней эластической мембраны (ВЭМ), фуксинофилия цитоплазмы ГМК, спадение капилляров в веществе головного мозга на уровне среза с формированием периваскулярного отека.

Оценку васкулярных изменений выполняли на 5-е сутки от введения крови — время развития максимальных изменений сосудов головного мозга крысы.

У всех животных с введением венозной крысиной и человеческой крови наблюдали признаки сосудистого спазма различной степени выраженности, без отчетливой разницы между группами 1 и 2 (рис. 2).

Летальность. Одно животное из 1-й группы и одно животное из 2-й группы умерли на 3-и сутки эксперимента после повторного введения крови, не просыпаясь после анестезии. В связи с быстрым формированием процессов аутолиза мозговой ткани морфологическое исследование этих препаратов не проводили, из оценки неврологического статуса эти животные в дальнейшем были исключены.

Обсуждение

Проблема моделирования сосудистого спазма на различных биологических моделях является актуальной. Наиболее достоверные результаты при моделировании сосудистого спазма могут быть получены при использовании филогенетически наиболее «близких» к человеку видов — обезьян. Но морально-правовые и экономические вопросы в значительной степени лимитируют использование этих животных [3, 25]. В последнее десятилетие предпочтение отдается «небольшим» и более доступным экспериментальным моделям, таким как крысы и кролики [3, 4, 13, 18, 29].

В нашей работе мы так же, как и другие авторы, остановились на методике двукратного введения крови в затылочную цистерну крысы, т.к. эта модель [1, 3, 4, 13, 15, 18, 29]:

- демонстрирует качественные признаки сосудистого спазма, схожие с таковыми у человека
- удовлетворительно переносит побочные эффекты анестезии, операционную травму;
- является относительно доступной, нетребовательной к условиям содержания.

В проведенном исследовании мы опирались на результаты проделанной ранее работы [4]. В частности, исследование препаратов проводили

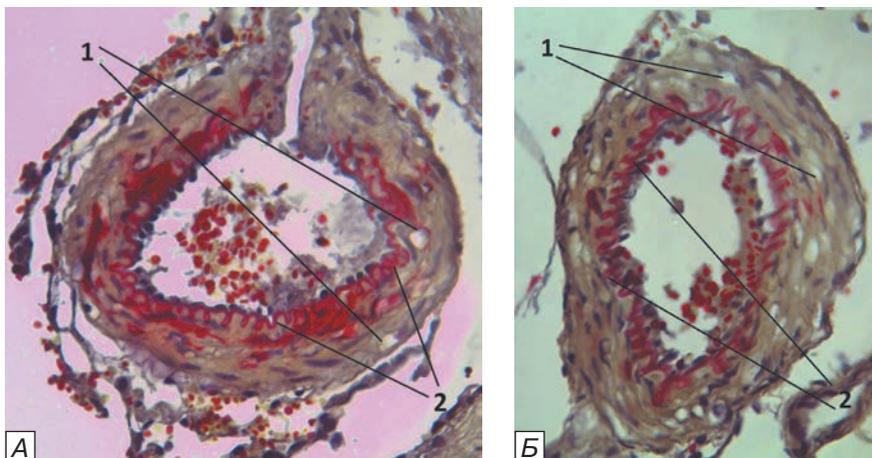


Рис. 2. Морфологические изменения артерий крысы при СС. А. Верхняя треть базилярной артерии, 5-е сутки после двукратного введения крысиной крови.. Б. Верхняя треть базилярной артерии, 5-е сутки после двукратного введения человеческой крови. 1 — вакуолизация цитоплазмы ГМК, 2 — выраженная складчатость ВЭМ. Отмечается сужение просвета сосуда, значительное утолщение стенки артерии, сближение ядер эндотелиоцитов. ВЭМ имеет выраженно извитые контуры. Увеличение $\times 400$

Fig. 2. The morphological changes of rat's arteries in case of CA. A. Upper third of basilar artery, 5th day after twice injection of autologous blood. B. Upper third of basilar artery, 5th day after twice injection of human blood.. 1 — SMC cytoplasm vacuolization, 2 — severe wrinkling of internal elastic

membrane. The narrowing of vessels' lumen as well as significant thickening of arterial walls and nuclei approximation in endotheliocytes are seen. The internal elastic membrane has severe tortuous contours. Zoom $\times 400$

на 5-е сутки — сроки максимального развития СС у крыс [4, 13, 29].

В проведенной работе основное внимание уделено качественной оценке сосудистого спазма, а не количественным характеристикам, т.к. при морфологическом исследовании количественный подсчет таких параметров, как площадь просвета артерии, толщина сосудистой стенки имеют крайне высокую погрешность [4].

Полученные в работе прямые качественные признаки сосудистого спазма у крыс схожи с изменениями, наблюдаемыми при СС у человека [1, 3, 9, 27].

Использование человеческой крови.

При сравнительной оценке избирательности фибринолитического эффекта у человека рекомбинантная стафилокиназа является одним из наиболее селективных фибринолитиков, по данным ряда авторов превосходя по этому параметру препараты тканевого активатора пламиногена (альтеплаза, тенектеплаза) [6, 17, 30], что делает ее применение наиболее эффективным и безопасным.

Известно, что фибринолитики имеют видовую фибрино- и фибриногено-специфичность [6, 20]. У человека препараты рекомбинантной стафилокиназы имеют высокую фибринолитическую активность, но обладают низкой фибриногенолитической активностью (что определяет избирательный локальный эффект в зоне образования тромба при слабом влиянии на системную коагуляцию). У крыс противосвертывающая система крови резистентна к препаратам рекомбинантной стафилокиназы [20]. В проведенной работе при введении заведомо токсических доз фортеплазы крысам признаков развития геморрагического синдрома отмечено не было, что еще раз подтверждает резистентность фибринолитической системы крысы к этому препарату.

Учитывая такую видовую специфичность препаратов рекомбинантной стафилокиназы, в качестве спазмогенного агента была использована венозная человеческая кровь, т.к. именно плазма, находящийся на тромбе, определяет избирательную активность стафилокиназы у человека.

Имеются исследования с введением сгустка человеческой крови [21] или человеческого плазмينا для моделирования экспериментальной легочной эмболии у кроликов и хомяков [23] для оценки эффективности фибринолиза препаратами стафилокиназы. Данных о введении человеческой крови различным лабораторным животным для моделирования сосудистого спазма при САК встречено не было.

Заключение

Фибринолитическая система у крыс резистентна к фибринолитикам группы рекомбинантной стафилокиназы (фортеплазе). Предложенная модель церебрального СС у крыс с использовани-

ем человеческой крови демонстрирует прямые качественные признаки СС и может быть использована в дальнейших исследованиях по изучению влияния различных фибринолитических препаратов, имеющих видовую специфичность. Спазмогенный эффект человеческой крови при интрацестернальном введении у крысы сопоставим со спазмогенным эффектом крысиной аутокрови (независимо от группы человеческой крови по системе АВО).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Природов Александр Владиславович — к.м.н., зав. нейрохирургическим отделением НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, e-mail: aprirodov@yandex.ru

Титова Г.П. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией электронной микроскопии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Дыдыкин С.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Маркин С.С. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ФППО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Бахарев Е.Ю. — клинический ординатор НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Кочеткова О.О. — клинический ординатор НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Усов И.А. — студент V курса ПМГМУ им. И.М. Сеченова

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В., Гусев С.А., Титова Г.П., Гусев А.С. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии / Москва., 2001 г., 208 с
2. Хирургия аневризм головного мозга. В 3-х томах. Под редакцией Крылова В.В., Москва, 2011, Том 1.
3. Природов А.В., Бахарев Е.Ю.: Экспериментальные модели изучения сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии in vivo., *Нейрохирургия* №3, 2014
4. Природов А.В., Титова Г.П., Дыдыкин С.С., Бахарев Е.Ю., Кочеткова О.О., Усов И.А., Крылов В.В.: Моделирование церебрального сосудистого спазма при нетравматических субарахноидальных кровоизлияниях in vivo., *Нейрохирургия* №1 2015
5. Bederson J.B., Pitts L.H., Tsuji M, Nishimura M.C., Davis R.L., Bartkowski H.: Rat middle cerebral artery occlusion: Evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke* 17:472–476, 1986
6. Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent. // *Nature medicine.* — 1998. — V. 4, N 3. — P. 279-284
7. Dusick J.R., Evans B.C., Laiwalla A., Krahl S., Gonzalez N.R.: A minimally-invasive rat model of subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic injury. *SurgNeuroInt* 2:99, 2011
8. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J, Bennett DA. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3
9. Findlay JM, Weir BK, Kanamaru K, Espinosa F: Arterial wall changes in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 25:736–746, 1989
10. Findlay JM1, Weir BK, Kanamaru K, Grace M, Gordon P, Baughman R, Howarth A.: Intrathecal fibrinolytic therapy after subarachnoid hemorrhage: dosage study in a primate model and review of the literature; *Can J Neurol Sci.* 1989 Feb;16(1):28-40

11. Greenberg Mark S., Handbook of neurosurgery, Seventh edition, Thieme Verlagsgruppe, 2010
12. Guo J, Shi Z, Yang K, Tian JH, Jiang L. Endothelin receptor antagonists for subarachnoid hemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9.
13. Güresir E., Raabe A., Jaiimsin A., Dias S., Raab P., Seifert V., Vatter H.: Histological evidence of delayed ischemic brain tissue damage in the rat double-hemorrhage model. *J Neur. Scien.* 293 (2010) 18–22
14. Handa Y1, Weir BK, Nosko M, Mosewich R, Tsuji T, Grace M.: The effect of timing of clot removal on chronic vasospasm in a primate model; *J Neurosurg.* 1987 Oct;67(4):558-64.
15. Kader A., Krauss W.E., S.T. Onesti, Elliott J.P., Solomon R.A.: Chronic cerebral blood flow changes following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke*21:577-581, 1990
16. Kramer AH1, Fletcher JJ., Locally-administered intrathecal thrombolytics following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis, *Neurocrit Care.* 2011 Jun;14(3):489-99
17. Kunadian V. and Gibson C.M. Trombolytics and Myocardial Infarction// *Cadriovascular Therapeutics.* — 2012. — Vol. 30. — P. 81-88
18. 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.
19. Lie J.T., Holley K.F., Kampa W.R., et al.: New histochemical method for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia.; «*Proc. Mayo Clin.*», 1971, v. 46, p. 319.
20. Lijnen H.R., De Cock F., Matsuo O. & Collen D. Comparative fibrinolytic and fibrinogenolytic properties of staphylokinase and streptokinase in plasma of different species in vitro. *Fibrinolysis* 6, 33-37 (1992)
21. Liu X1, Tang Z, Liang X, Ma X, Chen W.: [Thrombolysis by staphylokinase in rabbits with experimental pulmonary embolus]; *Yao Xue Xue Bao.* 1998 Nov;33(11):801-6 (оригинальная статья на китайском)
22. Liu Z, Liu L, Zhang Z, Chen Z, Zhao B. Cholesterol-reducing agents for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4
23. Nagai N1, Vanlinthout I, Collen D.: Comparative effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, and staphylokinase on cerebral ischemic infarction and pulmonary clot lysis in hamster models; *Circulation.* 1999 Dec 21-28;100(25):2541-6
24. Macdonald RL1, Jaja B, Cusimano MD, Etmnan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, Lantigua H, Le Roux P, Lo B, Louffat-Olivares A, Mayer S, Molyneux A, Quinn A, Schweizer TA, Schenk T, Spears J, Todd M, Torner J, Vergouwen MD, Wong GK, Singh J; SAHIT Collaboration: SAHIT Investigators--on the outcome of some subarachnoid hemorrhage clinical trials; *Transl Stroke Res.* 2013 Jun;4(3):286-96
25. Megyesi JF1, Vollrath B, Cook DA, Findlay JM., In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review; *Neurosurgery.* 2000 Feb;46(2):448-60
26. Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van Gijn J. Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2
27. Smith R.R., Clower B.R., Grotendorst G.M., Yabuno N., Cruse J.M.: Arterial wall changes in early human vasospasm, *Neurosurgery.* 1985 Feb;16(2):171-6
28. Toyoda T1, Yonekura I, Iijima A, Shinozaki M, Tanishima T.: Clot-clearance rate in the sylvian cistern is associated with the severity of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage; *Acta Neurochir Suppl.* 2015;120:275-7
29. Vatter H., Weidauer S., Konczalla J., Dettmann E., Zimmermann M., Raabe A., 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.
30. Verstraete M. Third-Generation Thrombolytic Drugs. // *The American Journal of Medicine.* 2000. — V. 109. — P. 52-58
31. Yamamoto T1, Esaki T, Nakao Y, Mori K.: Efficacy of low-dose tissue-plasminogen activator intracisternal administration for the prevention of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage; *World Neurosurg.* 2010 Jun;73(6):675-82
32. Zhang YP1, Shields LB, Yao TL, Dashti SR, Shields CB.: Intrathecal treatment of cerebral vasospasm; *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Nov;22(8) 1201-11.



СПЕЦИАЛЬНЫЕ ЛЕЗВИЯ ДЛЯ НЕЙРОХИРУРГИИ

ПРИМЕРЫ ЛЕЗВИЙ

для твердой
мозговой оболочки



для паутинной
оболочки



для микроразрезов
паутинной оболочки



ПРИМЕРЫ РУКОЯТОК



Нейрохирургические инструменты FEATHER® - система из лезвий и рукояток для удобной и безопасной работы в ходе нейрохирургических манипуляций. Изготовлены из нержавеющей стали высокого качества с использованием высокоточной шлифовки. Оптимизированная технология и тщательно подобранные материалы обеспечивают прочные, ультраострые кромки. Форма лезвий подобрана специально для эффективной работы на различных тканях мозга и для разных манипуляций.

Ручки-держатели из титанового сплава имеют различный вес, длину и форму, чтобы любой нейрохирург мог подобрать рукоятку, которую удобно держать, не закрывающую поле зрения, удобную для работы в операционном поле.



Life Restoring Technologies®



ГЕМОСТАТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Система гемостатическая полисахаридная PerClot (ПерКлот) состоит из рассасывающегося полимера на основе модифицированного растительного крахмала. PerClot предназначен для контроля и остановки диффузных и профузных кровотечений из капилляров, вен или артерий во время хирургических вмешательств или после травм. Возможны два варианта исполнения гемостатической системы (Standart и Laparoscopic) для применения во время открытых и лапароскопических хирургических вмешательств.

PerClot успешно применяется при всех видах нейрохирургических процедур: краниотомии, вмешательствах у основания черепа, спинальной хирургии и трансназальном доступе.

- Сразу же после нанесения всасывает плазму крови.
- Увеличивается до максимального объема сразу же после контакта с кровью.
- Рентгенпрозрачен.
- Полностью рассасывается через 48 часов.
- Не требует специальных условий хранения.
- Готов к использованию.
- Прост в применении.



По вопросам приобретения обращайтесь:

ООО "Фирма "Финко"
123007, г. Москва, ул. 4-я Магистральная, д. 5/5, офис 406
Тел./факс: +7 (495) 640-34-55
E-mail: info@finco-med.com
www.fincomed.com



Lohmann & Rauscher

Raucodrape® - комплекты операционного белья для краниотомии

Изготовлены из материала Raucodrape® Plus - качество превосходит уровень требований европейского стандарта DIN EN 13795 и российского стандарта ГОСТ Р EN 13795-2011

- усиленная область вокруг операционного поля с впитывающей способностью 650 мл/м²
- высокая скорость впитывания жидкости
- высокая прочность материала на разрыв и в сухом, и во влажном состоянии
- полная водонепроницаемость материала при хирургических вмешательствах
- надежная антибактериальная защита



Состав комплекта:

- 1 покрытие на инструментальный стол, размер 150x190 см
- 2 полотенца, размер 30x40 см
- 1 чехол на столик Мейо, размер 80x145 см
- 3 простыни с липким краем (п/э пленка), размер 50x50 см
- 1 простыня для краниотомии, размер 225x280 см со встроенными фиксаторами трубок, с отверстием 19x25 см, инцизионной пленкой в области операционного поля, мешком для сбора жидкостей с боковыми ребрами, сетчатым фильтром и выпускным клапаном

Производитель: Lohmann & Rauscher International GmbH & Co.KG, Австрия - Германия



По вопросам приобретения обращайтесь:

ООО "Фирма "Финко"
123007, г. Москва, ул. 4-я Магистральная, д. 5/5, офис 406
Тел./факс: +7 (495) 640-34-55
E-mail: info@finco-med.com
www.fincomed.com

www.Lohmann-Rauscher.com