

Ранние постишемические нарушения мозгового кровотока: непроходимость сосудов и отсроченная гипоперфузия

Александрин В.В., Кожевникова Е.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Балтийская ул., 8. E-mail: alexsandrin-54@mail.ru

В обзоре анализируются возможные механизмы двух наиболее распространенных нарушений мозгового кровотока в реперфузионный период после перенесенных терминальных состояний: начальной непроходимости сосудов и отсроченной гипоперфузии. Делается вывод, что эти нарушения мозгового кровотока обусловлены патологическим повышением тонуса пиальных артериол вследствие эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: микроциркуляция мозга, непроходимость сосудов, отсроченная гипоперфузия

В концепции постреанимационной болезни, сформулированной академиком В.А. Неговским, одно из ведущих мест занимают ранние постишемические нарушения мозгового кровотока [12, 47]. В этот этап реперфузионного периода, несмотря на полное восстановление общих вегетативных параметров [12], церебральный кровоток на протяжении нескольких часов остается сниженным и может достигать уровня пенумбры, что ухудшает восстановление энергетики мозга и приводит к дальнейшему повреждению нервных клеток [41] и неврологическим нарушениям [5]. Изначально вся феноменология постреперфузионных нарушений была получена экспериментально, однако в настоящее время она исследуется и в клинических условиях [22, 49], что поднимает вопрос об их эффективной фармакологической коррекции на основе дальнейшего изучения механизмов их проявления.

Начало изучению постишемических нарушений микроциркуляции в мозге было положено в 1968 г. Ames [17] который с помощью внутриартериального введения частичек коллоидной сажи в реперфузионный период после 5–7 минут глобальной ишемии на морфологических срезах коры мозга кроликов обнаружил запустевание части капилляров. Позднее этот феномен, названный *no-reflow* (синонимы: невосстановление кровотока, непроходимость сосудов, начальная гипоперфузия), был обнаружен в аналогичных условиях у приматов [25] и крыс [55]. Впервые предложенный для обозначения морфологического факта, в дальнейшем этот термин стал использоваться и при трактовке результатов с непосредственным измерением величины мозгового кровотока и закрепился за начальной фазой постишемического реперфузионного периода, если уровень кровотока был близок к ишемическим показателям [12, 43]. Изначально предполагалось, что непроходимость сосудов может быть частично обусловлена гипоксическим отеком эндотелия капилляров и околасосудистой нейроглии [17]. Однако позднее было показано, что на фоне развития *no-reflow* отек астроцитов не приводит к компрессии капилляров, в связи с чем авторы высказали предположение о том, что непроходимость капилляров обусловлена закупоркой их просвета форменными элементами крови [23]. Это предположение было экспериментально подтверждено серией работ В.В. Семченко [13]. У крыс моделировалась 5-минутная клиническая смерть от кровопотери с последующим оживле-

нием. Морфологически было продемонстрировано, что на 5-й минуте рециркуляции в области неокортекса выявлялись локальные обширные участки неперфузируемых капилляров, а в просвете артериол определялись эритроцитарные сладжи. К 10-й минуте рециркуляции плотность капилляров восстанавливалась, что подчеркивало обратимый характер этого явления. Было показано, что появление очагов запустевания в капиллярной сети сопровождалось наличием спазмированных артериол, которые, по мнению автора, сформировались в период реперфузии. Однако методом прижизненной биомикроскопии нами было доказано возникновение спазма артериол непосредственно в период неполной глобальной ишемии мозга у крыс [6] (рис. 1). Причем спазм имел обратимый характер, если в период реперфузии системное артериальное давление превышало 80 мм рт. ст. Поскольку спазм наступал не сразу после максимального снижения давления, а на 6–7-й минутах, то можно предположить, что он был обусловлен запуском глутаматного каскада [57], сдвигающего работу циклооксигеназ в сосудистых эндотелиоцитах в сторону синтеза вазоконстриктора тромбоксана А₂ [35, 36, 39]. Таким образом, можно сделать заключение, что феномен *no-reflow* обусловлен спазмом артериол в период ишемии, который продолжается и в период реперфузии при недостаточной величине кровяного давления. При высоком уровне реперфузионного давления вместо невосстановленного кровотока наблюдается реактивная гиперемия, которая сменяется постишемической отсроченной гипоперфузией (англ. синоним: *delayed postischemic hyperperfusion*) [27, 41] (рис. 1). «Стадия отсроченной гипоперфузии, наступающая тотчас после окончания стадии первичной гиперперфузии, заключается в падении мозгового кровотока на 20–70% по сравнению с нормой» [12]. А.М. Гурвичем было показано, что проявление у реанимированных собак стойкого наличия отсроченной гипоперфузии сопровождается в дальнейшем развитием 100%-ного неврологического дефицита [12]. Ниже перечисляются экспериментальные методы, посредством которых этот феномен воспроизводится в лабораторных условиях.

На наркотизированных крысах (таблица): неполная глобальная ишемия мозга (англ. синонимы: *incomplete global ischemia, incomplete forebrain ischemia, near-complete forebrain ischemia*), которая воспроизводится 10-минут-

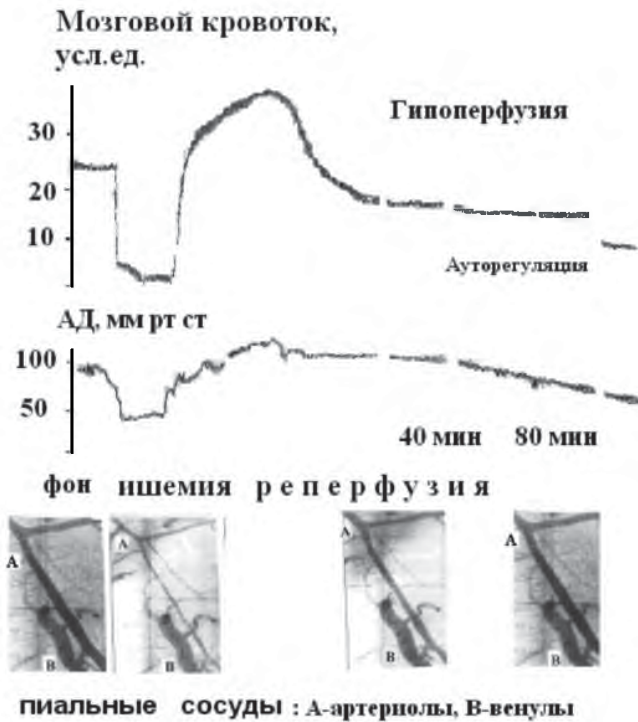


Рис. 1. Изменения мозгового кровотока и диаметра пияльных артериол во время и после неполной глобальной ишемии мозга у крыс. Во время ишемии наряду со снижением кровотока наблюдается сильная констрикция артериол по сравнению с фоном. Во время отсроченной гипоперфузии (40 мин) фиксируется умеренная констрикция артериол (по сравнению с фоном) и отсутствие адгезированных лейкоцитов в венах. В период ауторегуляции кровотока (80 мин) наблюдается дилатация артериол. Биомикрофото: шкала — 1 деление = 10 мкм. Увеличение: 50 крат. По [Александрин и др., 2006].

ной двусторонней окклюзией общих сонных артерий после снижения уровня системного артериального давления (посредством обратимой кровопотери) до 30–50 мм рт. ст. [1–3, 15, 16, 38]; полная ишемия головного мозга (англ. синоним: complete cerebral ischemia), которая воспроизводится путем предварительной коагуля-

ции обеих позвоночных артерий с последующим временным пережатием обеих общих сонных артерий [24]; фокальная церебральная ишемия (временная окклюзией средней мозговой артерии) [50]; тяжелая глобальная ишемия головного мозга (severe global cerebral ischemia), которая воспроизводится посредством асфиксии с использованием шейного турникета) [45]. У гипертензивных крыс: обратимая билатеральная окклюзия общих сонных артерий [30]. У бодрствующих крыс: 10-минутная билатеральная окклюзия общих сонных артерий на фоне предварительной коагуляции непарной основной, парных крыловидно-небных, внешних сонных и затылочных артерий [40]. У монгольских песчанок: временная билатеральная окклюзия общих сонных артерий (acute forebrain ischemia) [37]. У собак: пережатие восходящей аорты (global cerebral ischemia) [52]. У коз: неполная глобальная ишемия головного мозга, которая моделируется билатеральной окклюзией общих сонных артерий и компрессией яремных вен [51]. У кошек: глобальная ишемия головного мозга, которая воспроизводится посредством снижения артериального давления фентоламином или нитропруссидом ниже 80 мм рт. ст. и временным пережатием безымянной и левой подключичной артерий [46]. У поросят: полная ишемия головного мозга, которая моделируется повышением внутричерепного давления на 15 мм рт. ст. выше системного артериального давления путем быстрой инфузии искусственного ликвора в латеральный желудочек. Для предотвращения рефлекса Кушинга среднее артериальное давление поддерживается на уровне 100 мм рт. ст. за счет венозной кровопотери [54]. Клиническая смерть у различных животных (крысы, поросята, кошки, собаки) в условиях анестезии и искусственной вентиляции вызывается электрической фибрилляцией желудочков сердца. Оживление проводится массажем сердца и стандартными реанимационными процедурами [33].

В настоящее время отсроченная гипоперфузия изучается и в клинических условиях.

В работе Edgren [22] обследовались пациенты (7 чел.) после клинической смерти и здоровые добровольцы (как в сознании, так и под наркозом). У здоровых людей, нахо-

Таблица

Тяжесть постишемической отсроченной гипоперфузии при использовании различных экспериментальных моделей ишемии мозга

Объект и условия ишемии	Исследуемые структуры мозга	Длительность ишемии, мин	Кровоток, % исходного		Ссылка
			Ишемия	Гипоперфузия	
Крысы, неполная глобальная ишемия мозга	Неокортекс, стриатум, гиппокамп	10 мин	5–12%	35–54%	[6, 38]
Крысы гипертензивные, окклюзия общих сонных артерий	Неокортекс	30 мин	5%	56%	[25]
Крысы, полная ишемия переднего мозга	Неокортекс	10 мин	6%	60%	[40]
Крысы, полная ишемия головного мозга	Неокортекс	15 мин	3%	30%	[24]
Крысы, тяжелая глобальная ишемия	Неокортекс	3–20 мин	0	50–77%	[45]
Крысы, фокальная церебральная ишемия	Неокортекс, стриатум	30 мин	8%	50%	[50]
Крысы, клиническая смерть	Неокортекс, стриатум, гиппокамп	5–12 мин	0	20–60%	[33]

дящихся в сознании, мозговой кровотока (метод ПЭТ) составлял 50 ± 4 мл/100 г/мин, а под наркозом — 40 ± 3 мл/100 г/мин. У пациентов в первые сутки после реанимации наблюдалась гиперемия до $50-60$ мл/100 г, а на 4-й день кровотока снижался до 27 ± 3 мл/100 г ($p < 0,05$ по сравнению с добровольцами), причем этот результат не зависел от того, оставался ли пациент в коме или приходил в сознание.

В исследованиях Sundgreen [49] у здоровых добровольцев скорость крови в средней мозговой артерии составляла 67 ± 5 см/с (от 53 до 85), а у пациентов, перенесших клиническую смерть, снижалась до 33 ± 4 см/с (от 19 до 73) ($p < 0,05$). У пациентов с сохранившейся ауторегуляцией нижний порог ауторегуляции был сдвинут вправо, то есть в сторону более высокого давления и составлял порядка 100 мм рт. ст.

Рассмотрим механизм отсроченной гипоперфузии. В исследованиях Grogard [26, 48] показано, что у крыс с нейтропенией (искусственно сниженным в 10 раз количеством лейкоцитов в крови) после ишемии переднего мозга кровотока в неокортексе (60 мин реперфузии) был выше, чем у контрольных животных. Опираясь на эти результаты, авторы постулировали обусловленность постишемической гипоперфузии закупоркой капилляров лейкоцитами, хотя морфологического подтверждения этому заключению не было. Напротив, гистологически показано, что отсроченная адгезия (аккумуляция) лейкоцитов наблюдается не сразу, а через 3 ч после глобальной ишемии [18] и этот процесс фиксируется только в том случае, если ишемия превышает 40 мин, т.е. гораздо дольше того времени (10–15 мин), которого достаточно для того, чтобы вызвать феномен гипоперфузии.

Аналогичные результаты были получены методом «окна в черепе» в лаборатории К.П. Иванова. Было показано, что на фоне двухчасовой ишемии переднего мозга у крыс акты адгезии лейкоцитов к пиаальным венам (диаметром 10–30 мкм) составляли $9,05 \pm 0,64/100$ мкм длины (в контроле 1/100 мкм длины, $p < 0,05$). При этом в венах формировались лейкоцитарные конгломераты, которые могли вызывать полную окклюзию сосудов. Но эти процессы были обратимы: при введении непосредственно в сосудистое русло виллизијева крута 4,0–4,5 мл полиглокина наблюдалось повышение системного АД до 87 мм рт. ст. и «смывание» лейкоцитарных конгломератов. Адгезия уменьшалась до $5,2 \pm 0,45/100$ мкм, кровотока в венах восстанавливался [10, 11]. Данные К.П. Иванова согласуются с нашими наблюдениями: мы не фиксировали адгезии лейкоцитов в венах в реперфузионный период (рис. 1). Аналогично, и другие исследователи, наблюдавшие непосредственно за поведением лейкоцитов в ишемический и реперфузионный период, приходят к заключению о том, что гипоперфузия не связана с адгезией лейкоцитов [14, 20, 53].

Другая группа работ была направлена на исследование тонуса мозговых сосудов.

В настоящее время установлено, что действие углекислоты реализуется посредством всех трех сосудорасширяющих эндотелиальных факторов [56], в связи с чем тест с гиперкапнической нагрузкой был рекомендован для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия [34]. На различных экспериментальных моделях: кошках [19], крысах [30], собаках [41], поросятах [28] — продемонстрировано, что в период отсроченной гипопер-

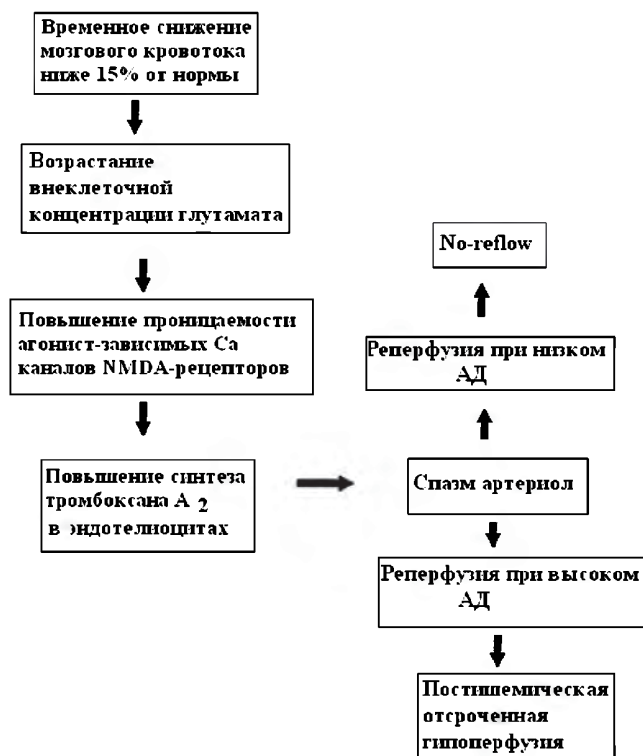


Рис. 2. Механизмы no-reflow и отсроченной постишемической гипоперфузии.

фузии значительно (двукратно) снижена дилататорная реакция пиаальных артериол в тестах с гиперкапнией, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции [21]. В своих исследованиях мы наблюдали уменьшение диаметра пиаальных артериол в период отсроченной гипоперфузии у крыс (рис. 1) на фоне сохраненной ауторегуляции мозгового кровотока и смещения ее нижней границы вправо [6, 15, 16]. Опираясь на эти факты, можно предположить, что тяжелая ишемия, запуская глутаматный каскад [57], смещает работу циклооксигеназ в эндотелиоцитах церебральных артериол в сторону синтеза вазоконстриктора тромбксана A_2 [32, 39]. В условиях низкого перфузионного давления крови это приводит к спазму пиаальных артериол (непроходимость сосудов). При достаточно высоком реперфузионном давлении как проходимость сосудов, так и их миогенный тонус полностью восстанавливаются, однако вследствие сдвига баланса эндотелиальных факторов в сторону вазоконстрикторов происходит снижение мозгового кровотока — отсроченная гипоперфузия (рис. 2).

Список литературы

1. Александрин В.В. Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и в период отсроченной гипоперфузии // Патогенез. — 2012. — Т. 10, №1. — С. 27–30.
2. Александрин В.В. Динамика вейлет-спектра мозгового кровотока при дозированной кровопотере // Патогенез. — 2014. — Т. 12, №1. — С. 27–30.
3. Александрин В.В., Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Мороз В.В. Влияние перфторана на церебральный кровоток в реперфузионный период после глобальной преходящей ишемии головного мозга // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — №6. — С. 50–52.

4. Александрин В.В., Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Мороз В.В. Влияние перфторана на отсроченную гипоперфузию после глобальной преходящей ишемии головного мозга // *Анестезиология и реаниматология*. — 2004. — №6. — С. 48—49.
5. Александрин В.В., Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Паршина Е.Ю. Функциональное состояние мозга и церебральный кровоток в постшемическом периоде // *Общая реаниматология*. — 2005. — Т. 1, №4. — С. 23—26.
6. Александрин В.В., Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Мороз В.В. Ранние постшемические нарушения мозгового кровотока и их коррекция перфтораном // *Общая реаниматология*. — 2006. — Т. 2, №3. — С. 12—17.
7. Александрин В.В., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. Влияние препарата эзафосфина на кровоснабжение интактного и ишемизированного мозга // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2004. — Т. 67, №4. — С. 19—20.
8. Александрин В.В., Лузянин Б.П., Иванов А.В., Кубатиев А.А. Влияние гипертонической ишемии на мозговой кровоток по данным вейвлет-анализа // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2011. — №2. — С. 14—19.
9. Александрин В.В., Силкина И.В., Ганьшина Т.С., Середнин С.Б., Мирзоян Р.С. Усиление кровоснабжения ишемизированного мозга под влиянием афобозола // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2004. — Т. 67, №5. — С. 9—12.
10. Иванов К.П., Мельникова Н.Н. Восстановление микроциркуляции в мозгу во время ишемии // *Рос. Физиол. журнал им. И.П. Сеченова*. — 2006. — Т. 92, №4. — С. 420—428.
11. Иванов К.П., Мельникова Н.Н. Лейкоциты как причина дисфункции микроциркуляции // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 2006. — Т. 141, №6. — С. 613—615.
12. *Патофизиология. Учебник / Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольберга, О.И. Уразовой*. — Томск: Издательская группа "ГЕОТАРМЕДИА", 2009.
13. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. *Постаноксическая энцефалопатия*. — Омск, 1999. — 420 с.
14. Abels C., Reihrich F., Corvin S., Meyermann R., Baethmann A., Schurer L. Leukocyte-endothelium-interaction in pial vessels following global, cerebral ischaemia // *Acta Neurochir. (Wein)*. — 2000. — Vol. 142, №3. — P. 333—339.
15. Alexandrin V.V. Relationship between myogenic reaction and autoregulation of cerebral circulation // *Bulletin of experimental biology and medicine*. — 2010. — Vol. 150, №2. — P. 168—171.
16. Aleksandrin V.V., Aleksandrov P.N. Possibility of linear dependence between vascular wall tension and blood flow in precortical arterioles // *Bulletin of experimental biology and medicine*. — 2002. — Vol. 133. — I.4. — P. 344—346.
17. Ames A.III., Wright R.L., Kowada M., Thurston J.M., Majno G. Cerebral ischemia II. The no-reflow phenomenon // *Am. J. Pathol.* — 1968. — Vol. 152. — P. 427—453.
18. Anderson M.L., Smith D.S., Nioka S. Experimental brain ischemia: assessment of injury by magnetic resonance spectroscopy and histology // *Neurol. Res.* — 1990. — Vol. 12. — P. 195—204.
19. Clavier N.V., Kirsch J.R., Hum P.D., Traystman R.J. Effect of postischemic hypoperfusion on vasodilatory mechanisms in cats // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — Part 2. — H2012—H2018.
20. Dirnagl U., Niwa K., Sixt G., Villringer A. Cortical hypoperfusion after global forebrain ischemia in rats is not caused by microvascular leukocyte plugging // *Stroke*. — 1994. — Vol. 25. — P. 1028—1038.
21. Dora K.A. Coordination of vasomotor responses by the endothelium // *Circulation Journal*. — 2010. — Vol. 74. — P. 226—232.
22. Edgren E., Enblad P., Grenvik A., Lilja A. Cerebral blood flow and metabolism after cardiopulmonary resuscitation. A pathophysiological and prognostic positron emission tomography pilot study // *Resuscitation*. — 2003. — Vol. 57, №2. — P. 161—170.
23. Fischer E.G., Ames III.A., Hedley-Whyte E.T. Assessment of cerebral capillary changes in acute global ischemia and their relationship to the «no-reflow phenomenon» // *Stroke*. — 1977. — Vol. 8. — P. 36—39.
24. Frerichs K.U., Siren A.L., Feuerstein G.Z., Hallenbeck J.M. The onset of postischemic hypoperfusion in rats is precipitous and may be controlled by local neurons // *Stroke*. — 1992. — Vol. 23. — P. 399—406.
25. Ginsberg M.D., Myers R.E. The topography of impaired microvascular perfusion in the primate brain following total circulatory arrest // *Neurology*. — 1972. — Vol. 22. — P. 998—1011.
26. Groggaard B., Schurer L., Gerdin B., Arfors K.E. Delayed hypoperfusion after incomplete forebrain ischemia in the rat. Role of polymorphonuclear leukocytes // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1989. — Vol. 9. — P. 500—505.
27. Hossmann K.A. Ischemia-mediated neuronal injury // *Resuscitation*. — 1993. — Vol. 26. — P. 225—235.
28. Jacolino A.L., Armstead W.M. PTK, MAPK, and NOC/oFQ impair hypercapnic cerebrovasodilation after hypoxia/ischemia // *Am. J. Physiol.* — 2003. — Vol. 284, №1. — H101—H107.
29. Kajino H., Taniguchi T., Fujieda K. EP4 receptor agonist prevents indomethacin-induced closure of rat ductus arteriosus in vivo // *Pediatric Res.* — 2004. — Vol. 56. — P. 586—590.
30. Kagstrom E., Smith M.-L., Siesjo B.K. Recirculation in the rat brain following incomplete ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1983. — Vol. 3, №2. — P. 183—192.
31. Kikkawa K., Yamauchi R., Suzuki T., Banno K., Murata S., Tetsuka T., Nagao T. Effects of clemizem on cerebral ischemia induced by carotid artery occlusion in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *Stroke*. — 1994. — Vol. 25, №2. — P. 474—480.
32. Koller A., Toth P. Contribution of Flow-Dependent Vasomotor Mechanisms to the Autoregulation of Cerebral Blood Flow // *J. Vasc. Res.* — 2012. — Vol. 49. — P. 375—389.
33. Krep H., Brinker G., Pillekamp F., Hossmann K.A. Treatment with an endothelin type A receptor-antagonist after cardiac arrest and resuscitation improve cerebral hemodynamic and functional recovery in rats // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28, №8. — P. 2866—2872.
34. Lavi S., Gaitini D., Milloul V., Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction // *Am. J. Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — H1856—H1861.
35. Lefler C.W., Mirro R., Armstead W.M., Shibata M. Topical arachidonic acid restores pial arteriolar dilation to hypercapnia of postischemic newborn pig brain // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 263. — H746—H751.
36. Lefler C.W., Mirro R., Pharris L.J., Shibata M. Permissive role of prostacyclin in cerebral vasodilation to hypercapnia in newborn pigs // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — H285—H291.
37. Lehmeberg J., Beck J., Baethmann A., Uhl E. Bradykinin antagonists reduce leukocyte-endothelium interactions after global cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2003. — Vol. 23, №4. — P. 441—448.
38. Mackensen G.B., Nellgard B., Kudo M., Sheng H., Pearlstein R.D., Warner D.S. Periischemic cerebral blood flow (CBF) does not explain beneficial effects of isoflurane on outcome from near-complete forebrain ischemia in rats // *Anesthesiology*. — 2000. — Vol. 93, №4. — P. 1102—1106.
39. McCulloch L., Wu L., Haughey N., Liang X. Neuroprotective function of the PGE₂ EP₂ receptor in cerebral ischemia // *J. Neuroscience*. — 2004. — Vol. 24, №1. — P. 257—268.
40. Melgar M.A., Rafols J., Gloss D., Diaz F.G. Postischemic reperfusion: ultrastructural blood-brain barrier and hemodynamic correlative changes in an awake model of transient forebrain ischemia // *Neurosurgery*. — 2005. — Vol. 56, №3. — P. 571—581.
41. Nemoto E.M., Snyder J.V., Carroll R.G., Morita H. Global ischemia in dogs: cerebrovascular CO₂ reactivity and autoregulation // *Stroke*. — 1975. — Vol. 6. — P. 425—431.
42. Pulsinelli W.A., Levy D.E., Duffy T.E. Regional cerebral blood flow and glucose metabolism following transient forebrain ischemia // *Ann. Neurol.* — 1982. — Vol. 11. — P. 499—509.
43. Safar P., Behringer W., Bottiger B.W., Sterz F. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 30, №4. — P. 2618—2625.
44. Siesjo B.K., Zhao Q., Pahlmark K., Siesjo P. Glutamate, calcium and free radicals as mediator of ischemic brain damage // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 59. — P. 1316—1320.
45. Singh N.C., Kochanek P.M., Schiding J.K., Melick J.A., Nemoto E.M. Uncoupled cerebral blood flow and metabolism after severe global ischemia in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1992. — Vol. 12, №5. — P. 802—808.
46. Schmidt-Kastner R., Hossmann K.-A., Grosse O.B. Pial artery pressure after one hour of global ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1987. — Vol. 7. — P. 109—117.
47. Schneider A., Bottiger B.W., Popp E. Cerebral Resuscitation After Cardiocirculatory Arrest // *Anesthesia and analgesia*. — 2009. — Vol. 108, №3. — P. 971—979.
48. Schuler L., Groggaard B., Gerdin B., Kempfski O., Arfors K.E. Leukocyte depletion does not affect post-ischemic nerve cell damage in the rat // *Acta Neurochir.* — 1991. — Vol. 111. — P. 54—60.
49. Sundgreen C., Larsen F.S., Herzog T.M., Knudsen G.M., Boesgaard S., Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 128—132.

50. Takagi K., Zhao W., Busto R., Ginsberg M.D. Local hemodynamic changes during transient middle cerebral artery occlusion and recirculation in the rat: a [¹⁴C] iodoantipyrine autoradiographic study // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 691, №1–2. — P. 160–168.

51. Torregrosa G., Barbera M.D., Centeno J.M., Orti M., Salom J.B., Jover T., Alborch E. Characterization of the cortical laser-doppler flow and hippocampal degenerative patterns after global cerebral ischemia in the goat // *Pflugers. Arch.* — 1998. — Vol. 435, №5. — P. 662–669.

52. Toung T.J., Kirsch J.R., Traystman R.J. Enhanced recovery of brain electrical activity by adenosine 3',5'-cyclic monophosphate following complete global cerebral ischemia in dog // *Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 24, №1. — P. 103–108.

53. Uhl E.J., Beck W., Stummer J., Lehmeberg A., Baethmann A. Leukocyte-Endothelium Interactions in Pial Venules During the Early and Late Reperfusion Period After Global Cerebral Ischemia in Gerbils // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* — 2000. — Vol. 20. — P. 979–987.

54. Ulatowski J.A., Kirsch J.R., Traystman R.J. Hypoxic reperfusion after ischemia in swine does not improve acute brain recovery // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — 5 Pt2. — H1880–H1887.

55. Wade J.G., Amtorp O., Sorensen S.C. Role of increase in potassium concentration of brain interstitial fluid // *Arch. Neurol.* — 1975. — Vol. 32. — P. 381–384.

56. Xu H.-L., Wolde H.M., Gavriluk V., Baughman V.L., Pelligrino D.A. cAMP modulates cGMP-mediated cerebral arteriolar relaxation in vivo // *Am. J. Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — H2501–H2509.

57. Zhang J., Benveniste H., Klitzman B., Piantadosi C. Nitric oxide synthase inhibition and extracellular glutamate concentration after cerebral ischemia/reperfusion // *Stroke.* — 1995. — Vol. 26, №2. — P. 289–304.

Посмунна 22.02.2014

Early postischemic disorders cerebral blood flow: no-reflow and delayed hypoperfusion

Aleksandrin V.V., Kogevnikova E.N.

Institute of General Pathology and Pathophysiology of Russian Academy of medical Sciences, Moscow, Russia

This review presents mechanisms of two disorders of cerebral blood flow during reperfusion after terminal stations: no-reflow and delayed hypoperfusion. It is shown that disturbances due to pathology of the tone pial arterioles from endothelial dysfunction.

Key words: cerebral blood flow, no-reflow, delayed hypoperfusion