

ТРОФИМОВ А. О., КАЛЕНТЬЕВ Г. В.,
ВОЕННОВ О. В., ЮРЬЕВ М. Ю.,
ТРОФИМОВА С. Ю., АГАРКОВА Д. И.

Нарушения церебральной микроциркуляции при черепно-мозговой травме

*Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко
603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190
e-mail: xtro7@mail.ru*

Реферат

Целью литературного обзора явилось представление современных воззрений на возможные причины развития нарушений капиллярного кровотока при тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ). Произведено сопоставление концепции вторичных повреждений головного мозга и возможных механизмов развития нарушений церебральной микроциркуляции при ЧМТ. Представлены данные использования современных методик оценки капиллярного кровотока у пострадавших с повреждениями головного мозга. Акцентировано внимание на возможных причинах нарушений микроциркуляции при развитии различных форм жировой эмболии при тяжелой сочетанной ЧМТ. Представлены возможности профилактики и ранней коррекции повреждений капиллярного кровотока при травме мозга, а также предположены причины неудач некоторых клинических исследований, в том числе и широкоизвестного CRASH. Отмечено, что интегративный подход к оценке церебральной микроциркуляции во взаимосвязи с мозговым метаболизмом свидетельствует не просто об изменчивости мозгового кровотока, а о функциональном нарушении сопряжения перфузии и метаболизма при черепно-мозговой травме. Подчеркнуто, что ишемия является далеко не единственной причиной посттравматических нарушений пинального кровообращения. Освещены направления будущих исследований посттравматических нарушений церебральной микроциркуляции как ведущего фактора вторичного повреждения мозга. Намечены возможности их медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

Ключевые слова: церебральная микроциркуляция, нейроваскулярное сопряжение, перицит, черепно-мозговая травма.

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) по-прежнему занимает ведущее место среди причин смертности и инвалидизации пациентов наиболее трудоспособного возраста [81].

Неудовлетворительные результаты ее лечения принято связывать с высокой частотой развития вторичных повреждений головного мозга [7].

Одним из важнейших механизмов вторичной травмы считается развитие нарушений церебрального кровообращения, частота которых достигает 90 % [48].

Вместе с тем отмечено, что нарушение артериального кровоснабжения вследствие посттравматического вазоспазма или диссекции стенки несущего сосуда не является единственным необходимым условием развития церебральной ишемии [21, 31, 88]. В той же степени это утверждение справедливо и для нарушений венозного оттока крови от головного мозга [8].

Предполагается, что в развитии отсроченных нарушений тканевого метаболизма и оксигенации в головном мозге, характеризующих вторичную посттравматическую ишемию, ключевую роль играют нарушения пинального кровотока, т. е. локализуемые на уровне сосудов диаметром менее 30 мкм, составляющих микроциркуляторное русло [3, 20, 87].

Представление современных воззрений на нарушения церебральной микроциркуляции при черепно-мозговой травме и явилось целью нашей работы.

Под микроциркуляцией в настоящее время принято понимать перемещение между кровеносными сосудами жидкостей, содержащих водные растворы электролитов, газы, метаболические субстраты и продукты, а также сигнальные молекулы и сложные протеины [1, 9, 67].

Микроциркуляторное русло при травмах мозга является одним из наиболее уязвимых участков ангиоархитектоники головного мозга, повреждение которого ведет к немедленному включению механизмов поддержания постоянства перфузии и оксигенации мозговой ткани. При исчерпании возможностей компенсации нарушений церебральной микроциркуляции физиологические механизмы трансформируются в повреждающие, приводящие к дальнейшей альтерации как сосудистого русла, так и в целом мозга [4].

Это ведет к тканевой гипоксии, деградации клеточных мембран и гибели клеток, появлению в межклеточной жидкости, а затем и системном кровотоке продуктов, не свойственных нормальному тканевому метаболизму, приводящих к изменению параметров

глобальной и региональной перфузии органов и тканей [5]. Локальные нарушения перфузии имеют неоднородный характер: в зоне необратимого повреждения микроциркуляция прекращается вследствие микротромбозов артериол и венул, а также вследствие физического разрушения капиллярной сети [4, 41, 87].

По мнению некоторых авторов, в переходной зоне, расположенной вокруг зоны необратимых повреждений, кровотоков в артериях и венах может сохраняться, однако в микроциркуляторном русле преобладают явления сладжа и агрегации форменных элементов, что существенно нарушает пиальный кровоток. Это сопровождается парабиотическим состоянием клеток, не способных в таких условиях осуществлять трансмембранный транспорт веществ и активный метаболизм [4, 87].

Вместе с тем было показано, что при ЧМТ страдают не только участки, непосредственно прилежащие к очагу контактного повреждения, но и находящиеся от него на значительном удалении [17].

К ним могут быть отнесены участки повреждений «по противоудару», локализующиеся на противоположной стороне от места первичного повреждения (базальные отделы лобных и височных долей); зоны, повреждающиеся при смещении головного мозга вследствие нарушений ликвороциркуляции и/или развития градиентов внутричерепного давления (стволовые отделы, участки прямых и/или парагиппокампаальных извилин), а также области, наиболее чувствительные к системной гипотензии и гипоксии (кора и базальные ганглии) [7].

Отмечено, что степень снижения мозгового кровотока варьирует в широких пределах и зависит от размера и локализации повреждения ткани мозга [4].

Это даже позволило некоторым исследователям ввести для описания нарушений церебральной микроциркуляции понятие «неоднородности капиллярного кровотока» (англ. «*capillary flow heterogeneity*») [41, 67].

Такой подход подразумевает не просто констатацию скоростных и объемных показателей пиального кровотока, а оценку их во взаимосвязи с параметрами оксигенации и метаболизма [17]. Это позволяет существенно расширить представления о процессах, протекающих в мозге и его капиллярах, а также демонстрирует некоторые особенности временного изменения церебральной микроциркуляции при травме мозга [25].

Многочисленными исследованиями с помощью различных инструментальных методов (позитронно-эмиссионной, перфузионной компьютерной и магнитно-резонансной томографии, термодиффузии, лазерной доплеровской флоуметрии и т. д., а также их комбинациями) было показано, что в первые 12 часов у 30 % пациентов в зоне, перифокальной очагу повреждения, отмечается падение перфузии до 18–20 мл/100 г/мин и менее, что соответствует ишемическому «порогу» [10, 14, 40, 62, 82, 85].

Однако необратимые ишемические повреждения могут и не развиваться, так как в это же время в ткани выявляется значительное увеличение регионарной

фракции экстракции кислорода [17]. Этот пример показывает, что поддержание кислородного статуса мозга реализуется не только за счет сохранения постоянства перфузии (явление ауторегуляции мозгового кровотока), но и за счет изменения параметров физико-химического гомеостаза головного мозга [24].

Возвращаясь к временным паттернам изменения мозгового кровотока при черепно-мозговой травме, необходимо отметить, что начальная гипоперфузия в большинстве случаев в течение первых 72 часов на фоне регресса отека головного мозга сменялась гиперемией и гиперперфузией, проявляющихся кратным нарастанием объемной скорости кровотока и регионарного объема циркулирующей крови. В большей части мозга значения фракции экстракции кислорода оставались выше нормы. Однако было отмечено, что некоторые участки, в которых выявлялась гиперперфузия, демонстрировали аномально низкие значения фракции экстракции кислорода [26, 28].

Более того, приблизительно у трети пациентов отек сохранялся, и гиперемия не наступала, а продолжала существовать церебральная гипоперфузия [15, 16].

По сообщению некоторых исследователей, к 4–14-м суткам у 30–50 % пациентов может сформироваться ангиоспазм сосудов головного мозга, на фоне которого повторно развивается церебральная гипоперфузия вследствие констриктивно-стенотического поражения внутричерепных артерий [58, 72].

Вместе с тем отмечено, что в зонах развившейся гипоперфузии повышается и фракция экстракции кислорода, а также увеличивается его церебральный метаболический уровень [49], вследствие чего признаки ишемического повреждения при посттравматическом ангиоспазме развиваются лишь у 30 % пациентов [60, 31].

Таким образом, очевидным становится факт, что нарушения мозгового кровообращения при черепно-мозговой травме непосредственно затрагивают церебральное микроциркуляторное русло [67].

К текущему моменту описаны несколько причин, которые могут приводить к нарушению капиллярного кровотока.

Внутричерепная гипертензия и состояние тонуса сосудистой стенки

Как было отмечено выше, внутричерепная гипертензия и отек головного мозга тесно связаны с церебральной гипоперфузией, проявляющейся снижением регионарного объема циркулирующей крови и объемной скорости кровотока [63].

Считается, что этот феномен реализуется за счет непосредственной компрессии капиллярного русла и последующих нарушения пиального кровотока [96].

Вместе с тем предполагается, что важное значение в развитии таких нарушений могут играть спонтанные сосудодвигательные реакции, вызывающие изменения диаметра артериол и капилляров [12].

Спонтанное изменение просвета сосудов было описано и *in vivo*, и *in vitro*, однако до сих пор остается малоизученным явлением. Выяснено, что частота

ОБЗОРЫ

осциллиций колеблется от 3 до 30 в минуту, а пиковая амплитуда изменения диаметра сосуда может достигать 100 %, т. е. при определенных условиях просвет его может полностью закрываться [76].

Ключевыми в этом процессе считают относительную автономность сосудодвигательной активности от состояния нервной системы и зависимость ее от церебрального перфузионного давления. Так, было показано, что падение перфузионного давления до 30–50 мм рт. ст. приводит к депрессии сосудодвигательной активности и уменьшению тонуса сосудистой стенки, что снижает сопротивление сдавлению извне и создает условия для коллабирования сосуда [102].

Таким образом, повышение внутричерепного давления, отек мозга и падение тонуса сосудистой стенки создают условия для «закрытия» пиального русла и прекращения микроциркуляции. Такую величину называют критическим давлением закрытия капиллярной сети, или давлением «нулевого потока» [94, 95].

Отмечено, что при достижении половины от величины критического давления закрытия кровотока прекращается пропорционально — в половине от общего количества капилляров [98].

С этих позиций очень важным в развитии нарушений церебральной микроциркуляции является соотношение между системным артериальным и внутричерепным давлениями [43].

Так, было показано, что максимальное перераспределение капиллярного кровотока отмечается при снижении церебрального перфузионного давления вследствие повышения внутричерепного давления, а не при снижении системного артериального [18, 19].

В то же время хотя отек головного мозга и связанное с ним повышение внутричерепного давления играют несомненную роль в развитии нарушений пиального кровотока при травме мозга, существенными являются и другие показатели, характеризующие состояние тонуса сосудистой стенки и пиального русла, такие как церебральное сосудистое сопротивление [29, 65, 91], комплаенс (податливость) артериального русла [50], а также цереброваскулярная постоянная времени [11, 50].

Эти параметры являются производными, связываемыми между собой состоянием церебральной микро- и макроциркуляции, системной гемодинамики и уровня внутричерепного давления, что позволяет по-новому взглянуть на причины развития нарушений микроциркуляции при повреждениях головного мозга [39].

Нарушения вязкости крови

Известно, что увеличение количества лейкоцитов и их эндотелиальной адгезии ведет к повреждению капиллярного кровотока и развитию функциональных микроваскулярных шунтов.

Большое внимание уделяется таким параметрам гомеостаза, как вязкость цельной крови и плазмы, величина гематокрита, агрегация и деформируемость эритроцитов, концентрация и соотношение белковых фракций плазмы [67].

Показано, что нарушение вязкости крови вследствие нарастания количества лейкоцитов и эритроцитов достоверно соотносится с нарушением церебральной оксигенации и ухудшением исходов черепно-мозговой травмы [51, 84]. Именно этими эффектами некоторые исследователи объясняют неудовлетворительные результаты триала CRASH (The Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury), который был посвящен исследованию раннего использования кортикостероидов при ЧМТ [75, 77, 80].

Еще одной причиной изменения вязкости крови при повреждениях мозга является увеличение уровня липидов. Показано, что подобная дислипидемия ведет к нарушению перфузии капиллярного русла [86].

Косвенно это подтверждается положительными результатами использования статинов при черепно-мозговой травме, особенно у пожилых пострадавших. Показано, что наилучшие результаты достигаются при раннем начале их использования после травмы. Предполагается, что такой эффект статинов достигается за счет нормализации липидного профиля и улучшения вязкости крови [55].

Особое внимание уделяется дислипидемии как причине нарушения вязкости крови при тяжелой сочетанной ЧМТ, когда травма головного мозга сопровождается переломами длинных трубчатых костей [2].

Отмечено, что нарушение обмена липидов при политравме является ключевым моментом в развитии такого грозного ее осложнения, как жировая эмболия [6].

Таким образом, изменения вязкости крови в остром периоде ЧМТ играют существенную роль в развитии нарушений системного капиллярного кровотока в общем, и церебральной микроциркуляции в частности.

Глиальный отек и компрессия капилляров

Еще одной причиной развития нарушений капиллярного кровотока при ЧМТ считают отек глиальных клеток, вызывающий компрессию капилляров. Так, глиальный отек обнаруживается в большинстве образцов мозговой ткани в очагах контузии у погибших от черепно-мозговой травмы [23].

Отмечается, что в сроки от 3 часов до 3 суток после ЧМТ развивается массивный отек конечных отростков перикапиллярных астроцитов (*astrocytic endfeet*), сдавливающих капиллярный просвет. Компрессия сосудов может сохраняться и после 3 суток и поддерживаться отеком эндотелия и периваскулярного пространства [33, 61].

Перицитарная дисфункция

Известно, что эндотелий капилляров окружен базальной мембраной, в которую встроены сократительные элементы перицитов [70]. Функциями перицитов считаются регуляция просвета капилляра [44], участие в транспорте веществ через гематоэнцефалический барьер [13, 30], участие в ангиогенезе [35], формировании иммунного ответа на травму мозга [93] и регуляции объемной скорости кровотока [37].

Было показано, что *in vitro* способность перicyтoв к сокращению и расслаблению достигается только при участии нейротрансмиттеров [70].

Исследования контрактильной способности перicyтoв *in vivo* выявили, что они могут сокращаться и спонтанно. Однако без стимулирующих воздействий перicyтoвы не способны расслаблять сосудистую стенку, особенно при патологии, затрагивающей эндотелий [99].

Показано, что при травме мозга уже в первые часы из эндотелиальной мембраны мигрирует до 40% перicyтoв. В дальнейшем их исход продолжается, что приводит к потере контроля за тонусом капиллярной стенки и нарушению пиального кровотока [36]. Считается, что этот феномен реализуется за счет изменения экспрессии регулирующего протеина эндотелин-1 и рецепторов к нему (типов 1А и 1В). Так, в эксперименте было показано, что применение антагонистов к эндотелину-1А приводило к восстановлению перфузии капиллярного русла в течение 1-х суток и умеренной гиперперфузии в последующие 2-е суток [53].

Отмечено, что развитие ишемии ведет к необратимому сокращению перicyтoв, которые становятся нечувствительными к релаксирующим агентам, включая глутамат и NMDA, и погибают в течение следующих нескольких часов [99].

Таким образом, нарушения микроциркуляции при ЧМТ непосредственно связаны с дисфункцией перicyтoв, которая, в широком смысле, направлена на ограничение перфузии участков повреждения и предупреждение всасывания токсических агентов из очага разрушения головного мозга в системный кровоток [13].

Вазоактивные дериваты крови

Излияние крови в подпаутинное пространство вследствие повреждения сосудов головного мозга ведет к гемолизу в ближайшие часы после травмы [23]. На фоне многочисленных физико-химических каскадов и десятков активных метаболитов, которые сопровождают лизис сгустков, выделяют три основных: оксигемоглобин, ферритин и продукты деградации билирубина [90].

Оксигемоглобин описывается как сильный сосудосуживающий агент, вызывающий раннюю вазоконстрикцию и отсроченный вазоспазм. Пиковые концентрации оксигемоглобина достигаются через 24 ч после кровоизлияния и сопровождаются тяжелыми повреждением эндотелия и базальной мембраны [47, 89], а также цитотоксическим повреждением астроцитов [79].

Ферритин является железосодержащим белком, образующимся в результате распада гемоглобина [68]. Реакция протекает при непосредственном участии фермента гемоксигеназы-1 и сопровождается развитием оксидативного стресса и выраженным повреждением микроглии, нейронов и адвентициальных клеток сосудистой стенки [71]. Нарастание концентрации ферритина достигает максимума к 3-м суткам после травмы мозга. В эксперименте было показано, что использование хелатирующих агентов

(дефероксамин) снижает экспрессию ферритина и гемоксигеназы-1, сопровождается снижением выраженности оксидативного стресса и увеличением выживаемости [56].

Наконец, показано, что существенным вазоконстрикторным эффектом обладают продукты окисления билирубина [52]. Попадание таких вазоактивных соединений в цереброспинальную жидкость и межклеточное пространство вызывает сосудосуживающее действие на пиальные артериолы и капилляры и провоцирует развитие вазоспазма [73, 74].

Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют, что внутречерепные кровоизлияния при ЧМТ приводят к повреждению сосудистой стенки прекапиллярного и капиллярного звена, вызывая его сужение.

Нарушение нейроваскулярного сопряжения

Под нейроваскулярным сопряжением в настоящее время подразумевается изменение локального церебрального кровотока и оксигенации мозга в соответствии с активацией коры и изменением метаболических потребностей мозга [67].

Транспорт кислорода в тканях традиционно описывается уравнением потока-диффузии Stone-Remkin [27, 45, 76], основанным на предположении, что фракция экстракции кислорода постоянна для всех капилляров.

Отмечено, что максимальная экстракция кислорода и максимальный метаболический уровень кислорода достигаются при той объемной скорости кровотока, которая наиболее полно удовлетворяет метаболические потребности мозга [41].

С другой стороны, высокий уровень экстракции кислорода достигается при низком объемном кровотоке, а при повышенной объемной скорости кровотока экстракция кислорода из крови становится все более неэффективной [67].

Считается, что именно снижение экстракции кислорода при высоких значениях потока крови является главной причиной развития ишемии [17].

Показано, что при сохранении механизмов церебральной ауторегуляции, относительно однородном капиллярном кровотоке и оптимальной экстракции кислорода увеличение церебрального кровотока на 250 % приводит к увеличению напряжения кислорода в мозговой ткани лишь на 50 %. Считается, что так реализуется феномен физиологической церебральной гиперемии [67].

При дальнейшем нарастании объемного кровотока происходит постепенное уменьшение величины фракции экстракции кислорода и, соответственно, уменьшение церебрального метаболического уровня кислорода [41].

Это приводит к появлению и нарастанию мозаичности пиального кровотока за счет формирования зон капиллярного шунтирования [4, 19].

Ауторегуляторные механизмы поддержания тканевой перфузии и оксигенации вызывают церебральную вазодилатацию и увеличение регионального объема циркулирующей крови, что влечет за собой еще большее капиллярное шунтирование, про-

ОБЗОРЫ

грессирующее ухудшение тканевого метаболизма и повреждение механизмов ауторегуляции. Подобная дизрегуляция также ведет к потере контроля за тонусом прекапиллярных сфинктеров и нарушению кровенаполнения капиллярного ложа, обуславливая увеличение регионального кровенаполнения [78].

Отсутствие артериального притока сопровождается максимальной экстракцией доступного кислорода из этого депо крови, что при его длительном существовании может приводить к региональной тканевой гипоксии [26, 49].

Таким образом, формируется зона с характеристиками кровотока, подобными гиперемии, но содержанием кислорода в тканях, близким к ишемическому порогу [66].

Показано, что в этой зоне кровенаполнение остается неизменно высоким и при увеличении системного артериального давления, что характерно для сохранной ауторегуляции, однако реализуется она патологическими механизмами, вследствие чего была обозначена как «ложная» [59].

Более того, такая патологическая система не просто устойчива к повышению объемного кровотока, а она провоцируется им и разрушается при его резком уменьшении, что послужило основанием для обозначения такого паттерна микроциркуляции, как «злокачественная неоднородность капиллярного кровотока» [67].

Описанный микроциркуляторный феномен — сочетание галопирующего нарастания регионарного объема циркулирующей крови вплоть до гиперемии при одновременном падении тканевой сатурации вплоть до гипоксического уровня (за счет расширения зон злокачественной неоднородности капиллярного кровотока) — является основой развития синдрома «роскошной» перфузии (англ. *«luxury perfusion»*) и тканевого повреждения [54].

Патологические эффекты могут реализоваться несколькими путями.

Во-первых, сокращение тканевого напряжения кислорода вызывает распространяющуюся спонтанную деполяризацию клеточных мембран и гибель нейронов [38].

Во-вторых, гипоксия вызывает активацию гипоксия-индуцированного фактора типа α (HIF-1 α — hypoxia-inducible transcription factor 1 alpha), что приводит поражению гематоэнцефалического барьера и формированию вазогенного отека путем активации аквапоринзависимых каналов. В дополнение к этому перичитарный отек, ведущий к утолщению эндотелиальной стенки, также ухудшает микроциркуляцию и усугубляет гипоксию [34, 46, 100].

В-третьих, экспрессия HIF-1 α приводит к увеличению концентрации никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазы 2 типа (NOX-2) — ключевого источника активных форм кислорода — сразу после черепно-мозговой травмы [101]. Другие активные формы кислорода также реагируют с оксидом азота (NO) с образованием еще более токсичных форм [69]. Распад NO и образование пероксинитрита ухудшают релаксацию гладкомышечного слоя сосудистой стенки, которая приводит к дальнейшему ухудшению кро-

вотока [32]. Более того, пероксинитрит сам является ингибитором тканевого активатора плазминогена, что приводит к повышенному тромбообразованию и капиллярному сладжу, что увеличивает повреждения ткани [92].

Данные феномены были выявлены в течение первых 30 минут после травмы как в экспериментальных, так и в клинических работах, причем было показано, что первичной в этой патологической цепи являлась гипоперфузия, и лишь спустя несколько часов после этого развивался тромбоз пиллярных сосудов [22].

Гипоксия, гипоперфузия и образование пероксинитрита приводили к функциональному повреждению внутриклеточных органелл — ядра, эндоплазматического ретикулума, лизосом, рибосом, комплекса Гольджи и митохондрий [57, 64, 83, 97].

Показано, что именно митохондриальная дисфункция усугубляет энергетический кризис клетки, снижая количество АТФ, которое могло бы быть получено на данном уровне церебральной оксигенации, и увеличивает количество активных форм кислорода [28].

Наконец, отмечено, что митохондриальная дисфункция не только вызывает немедленное повреждение ткани мозга, но и отсроченное, к которому относится и апоптоз [42].

Таким образом, капиллярное русло при травмах мозга является одним из наиболее уязвимых участков ангиоархитектоники головного мозга, повреждение которого ведет к немедленному включению механизмов поддержания постоянства перфузии и оксигенации мозговой ткани. При исчерпании возможностей компенсации нарушений церебральной микроциркуляции физиологические механизмы трансформируются в повреждающие, приводящие к дальнейшей альтерации как сосудистого русла, так и в целом мозга [4].

Данные процессы являются непосредственной основой развития вторичного повреждения мозга при ЧМТ и требуют дальнейшего изучения и разработки путей его лечения.

Заключение

Накопленные к настоящему времени данные множества исследований свидетельствуют, что нарушения церебральной микроциркуляции являются следствием огромного количества процессов, развивающихся в поврежденном мозге.

Одни могут иметь взаимно обуславливающий характер, создавая порочные круги, такие как, например, «вазодилататорная петля» Рознера.

Другие могут носить условно физиологический характер, направленный сначала на компенсацию повреждений и поддержание гомеостаза, но при достижении определенного предела теряющий свой саногенетический потенциал и приобретающий повреждающий, танатогенный характер.

Патофизиологический смысл других процессов до настоящего времени остается неясным.

Показано, что при наличии огромного количества способов и методик коррекции нарушений капилляр-

ного кровотока при ЧМТ лишь немногие из них показали свою безопасность в повседневной практике, а свою эффективность доказали лишь единичные. По всей видимости, этот феномен является следствием чрезвычайного многообразия звеньев патогенеза нарушений пинального кровотока.

По мнению ведущих исследователей, дальнейший прогресс в понимании причин нарушений мозгового кровообращения будет связан с развитием интегративного подхода к исследованию церебральной микроциркуляции, включающего одновременное изучение множества параметров состояния организма в целом и поврежденного мозга в частности.

Литература

1. Бережанский П. В., Мельникова И. М., Мизерницкий Ю. Л. Современные представления об участии микроциркуляторных нарушений в патогенезе аллергического воспаления // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2012. Т. 11. № 4. С. 4-11.
2. Габдуллин М. М., Митракова Н. Н., Гатиатулин Р. Г. Синдром жировой эмболии // Современные технол. в мед. 2012. № 14. С. 108-114.
3. Клименко В. Е. Морфофункциональная характеристика капилляров головного мозга при черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2011. С. 24.
4. Кондаков Е. Н. Тяжелая черепно-мозговая травма. СПб.: Элби. 2002. 146 с.
5. Коцюба А. Е. Гистофизиология газотрансмиттерных систем нервно-сосудистых образований мозга: дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2014. 276 с.
6. Плахотина Е. Н., Бочаров С. Н. Жировая эмболия: патогенез, профилактика, лечение. Новосибирск: Наука, 2009. 150 с.
7. Потапов А. А., Захарова Н. Е., Корниенко В. Н. Нейроанатомические основы травматической комы. Клинические и магнитно-резонансные корреляты // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2014. № 78. С. 4-14.
8. Семенова Л. А. Комплексная диагностика венозного кровообращения у больных дисциркуляторной энцефалопатией: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2014. С. 114.
9. Теляков А. Т. Микроциркуляция при патологии малого круга (ранняя диагностика, патогенез, клиника, лечение). Томск: Том. ун-т, 1988. 208 с.
10. Трофимов А. О., Юрьев М. Ю., Военнов О. В. Мозговой кровоток и церебральная оксигенация у пациентов с черепно-мозговой травмой. Сопоставление данных перфузионной компьютерной томографии и церебральной инфракрасной спектроскопии // Украин. нейрохирург. журн. 2013. № 1. С. 40-45.
11. Трофимов А. О., Калентьев Г. В., Военнов О. В. Константа времени церебрального микроциркуляторного русла у пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой // Мед. альманах. 2014. Т. 33. № 3. С. 106-109.
12. Aalkjaer C., Boedtkjer D., Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? // Acta Physiol. (Oxf). 2011. Jul. Vol. 202. № 3. P. 253-269.
13. Armulik A., Genove G., Mae M. et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier // Nature. 2010. Vol. 468. № 25. P. 557-561.
14. Bergsneider M., Hovda D., Shalmon E. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans. a positron emission tomography study // J. Neurosurg. 1997. Feb. Vol. 86. № 2. P. 241-251.
15. Bouma G., Muizelaar J., Choi S. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury the elusive role of ischemia // J. Neurosurg. 1991. Vol. 75. № 5. P. 685-693.
16. Bouma G., Muizelaar J., Stringer W. Ultra early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography // J. Neurosurg. 1992. Sep. Vol. 77. № 3. P. 360-368.
17. Bouzat P., Broux C., Ageron F. et al. Beyond intracranial pressure: optimization of cerebral blood flow. oxygen and substrate delivery after traumatic brain injury // Annals of Intensive Care. 2013. Vol. 10. № 3. P. 23. doi: 10.1186/2110-5820-3-23.
18. Bragin D., Bush R., Muller W. High intracranial pressure effects on cerebral cortical microvascular flow in rats // J. Neurotrauma. 2011. Vol. 28. № 5. P. 775-785.
19. Bragin D., Bush R., Nemoto E. Effect of cerebral perfusion pressure on cerebral cortical microvascular shunting at high intracranial pressure in rats // Stroke. 2013. Vol. 44. № 1. P. 177-181.
20. Brain Trauma Foundation. American Association of Neurological Surgeons. Congress of Neurological Surgeons. Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. AANS/CNS Bratton SL, Chestnut RM et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds // J. Neurotrauma. 2007. Vol. 24 (Suppl 1). P. 59-64.
21. Budohoski K., Guilfoyle M., Helmy A. et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. Vol. 85. № 12. P. 1343-1353. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307711.
22. Budohoski K., Zweifel C., Kasprovicz M. What comes first? The dynamics of cerebral oxygenation and blood flow in response to changes in arterial pressure and intracranial pressure after head injury // Br. J. Anaesth. 2012. Vol. 108. № 1. P. 89-99.
23. Bullock R., Maxwell W., Graham D. Glial swelling following human cerebral contusion. an ultrastructural study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1991. Vol. 54. № 5. P. 427-434.
24. Chen S., Wu H., Tang J. et al. Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage. Focusing on Subcellular Organelles // Acta Neurochirurgica Supplement. 2015. Vol. 120. P. 39-46. DOI: 10.1007/978-3-319-04981-6_1.
25. Coles J., Fryer T., Smielewski P. Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2004. Vol. 24. № 2. P. 202-211.
26. Coles J., Steiner L., Johnston A. Does induced hypertension reduce cerebral ischaemia within the traumatized human brain? // Brain. 2004. Vol. 127. № 11. P. 2479-2490.
27. Crone C. The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the «Indicator Diffusion» method // Acta Physiol. Scand. 1963. Vol. 58. P. 292-305.
28. Cunningham A., Salvador R., Coles J. Physiological

ОБЗОРЫ

- thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury // *Brain*. 2005. Vol. 128. № 8. P. 1931–1942.
29. Daley M., Narayanan N., Leffler C. Model-derived assessment of cerebrovascular resistance and cerebral blood flow following traumatic brain injury // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2010. Vol. 235. № 4. P. 539–545.
30. Daneman R., Zhou L., Kebede A. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis // *Nature*. 2010. Vol. 468. № 11. P. 562–566.
31. Danura H. Acute Angiographic Vasospasm and the Incidence of Delayed Cerebral Vasospasm in Preliminary Results/ *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage* // *Acta Neurochirurgica Supplement*. Vol. 120. P. 187–190. DOI: 10.1007/978-3-319-04981-6_32.
32. Dawson V., Dawson T. Nitric oxide neurotoxicity // *J. Chem. Neuroanat.* 1996. Vol. 10. № 3–4. P. 179–190.
33. Dietrich W., Alonso O., Halley M. Early microvascular and neuronal consequences of traumatic brain injury: a light and electron microscopic study in rats // *J. Neurotrauma*. 1994. Vol. 11. № 3. P. 289–301.
34. Ding J., Kreipke C., Speirs S. Hypoxia-inducible factor-1 α signaling in aquaporin upregulation after traumatic brain injury // *Neurosci. Lett.* 2009. Vol. 453. № 1. P. 68–72.
35. Dore-Duffy P., La Manna J. Physiologic angiodynamics in the brain // *Antioxid. Redox. Signal.* 2007. Vol. 9. № 9. P. 1363–1371.
36. Dore-Duffy P., Owen C., Balabanov R. Pericyte migration from the vascular wall in response to traumatic brain injury // *Microvasc. Res.* 2000. Vol. 60. № 1. P. 55–69.
37. Dore-Duffy P., Wang S., Mehedi A. et al. Pericyte-mediated vasoconstriction underlies TBI-induced hypoperfusion // *Neurol. Res.* 2011. Vol. 33. P. 176–186.
38. Dreier J. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17. № 4. P. 439–447.
39. Fandino J. et al. *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage*. 2015. 512 p.
40. Fukuda O., Endo S., Kuwayama N. The characteristics of laser-Doppler flowmetry for the measurement of regional cerebral blood flow // *Neurosurgery*. 1995. Vol. 36. № 2. P. 358–364.
41. Jespersen S. N., Østergaard L. The roles of cerebral blood flow, capillary transit time heterogeneity and oxygen tension in brain oxygenation and metabolism // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012. Vol. 32. № 2. P. 264–277.
42. Jing C., Wang L., Liu P. Autophagy activation is associated with neuroprotection against apoptosis via a mitochondrial pathway in a rat model of subarachnoid hemorrhage // *Neuroscience*. 2012. Vol. 213. № 28. P. 144–153. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.055.
43. Johnson U. Favorable outcome in traumatic brain injury patients with impaired cerebral pressure autoregulation when treated at low cerebral perfusion pressure levels // *Neurosurgery*. 2011. Vol. 68. № 3. P. 714–721.
44. Hall C., Reynell C., Gesslein B. et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease // *Nature*. 2014. Vol. 508. № 3. P. 55–60.
45. Hayashi T., Watabe H., Kudomi N. et al. A theoretical model of oxygen delivery and metabolism for physiologic interpretation of quantitative cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2003. Vol. 23. № 11. P. 1314–1323.
46. Higashida T., Kreipke C., Rafols J. The role of hypoxia-inducible factor-1 α , aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury // *J. Neurosurg.* 2011. Vol. 114. № 1. P. 92–101.
47. Ishiguro M., Murakami K., Link T. Acute and chronic effects of oxyhemoglobin on voltage-dependent ion channels in cerebral arteries // *Acta Neurochir. Suppl.* 2008. Vol. 104. № 4. P. 99–102.
48. Itoh Y., Suzuki N. Control of brain capillary blood flow // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012. Vol. 32. № 7. P. 1167–1176.
49. Gjedde A., Johannsen P., Cold G. E. Cerebral metabolic response to low blood flow: possible role of cytochrome oxidase inhibition // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005. Vol. 25. № 9. P. 1183–1196.
50. Kasprowicz M. Badania hemodynamiki mózgowej na podstawie analizy pulsacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ciśnienia tętniczego i przepływu krwi mózgowej // *Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej Wrocław*. 2012. P. 78.
51. Keskil S., Baykaner M., Ceviker N. Head trauma and leukocytosis // *Acta Neurochir. (Wien)*. 1994. Vol. 131. № 3–4. P. 211–214.
52. Kranc K., Pyne G., Tao L. Oxidative degradation of bilirubin produces vasoactive compounds // *Eur. J. Biochem.* 2000. Vol. 267. № 24. P. 7094–7101.
53. Kreipke C., Schafer P., Rossi N. Differential effects of endothelin receptor A and B antagonism on cerebral hypoperfusion following traumatic brain injury // *Neurol. Res.* 2010. Vol. 32. № 2. P. 209–214.
54. Lassen N. A. The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain // *Lancet*. 1966. Vol. 19. № 2. P. 1113–1115.
55. Laufs U., Wassmann S., Hilgers S. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy normocholesterolemic men // *Am. J. Cardiol.* 2001. Vol. 88. № 11. P. 1306–1307.
56. Lee J., Keep R., He Y. Hemoglobin and iron handling in brain after subarachnoid hemorrhage and the effect of deferoxamine on early brain injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010. Vol. 30. № 11. P. 1793–1803.
57. Luzio J., Pryor P., Bright N. Lysosomes fusion and function // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007. Vol. 8. № 8. P. 622–632.
58. Macdonald R. Vasospasm. My First 25 Years—What Worked? What Didn't? What Next? // *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2015. Vol. 120. P. 23–28. DOI: 10.1007/978-3-319-04981-6_1.
59. Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema // *Neurosurg. Focus*. 2007. Vol. 15. № 5. P. 22.
60. Martin N. A., Patwardhan R., Alexander M. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia and vasospasm // *J. Neurosurg.* 1997. Vol. 87. № 7. P. 9–19.
61. Maxwell W., Irvine A., Adams J. Response of cerebral microvasculature to brain injury // *J. Pathol.* 1988. Vol. 155. № 4. P. 327–335.
62. Menon D., Coles J., Gupta A. et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury // *Cri. Care Med.* 2004. Vol. 32. № 6. P. 1384–1390.
63. Miller J., Stanek A., Langfit T. Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension // *Prog. Brain Res.* 1972. Vol. 35. P. 411–432.
64. Mizushima N. Autophagy: process and function // *Genes Dev.* 2007. Vol. 21. № 15. P. 2861–2873.
65. Narayanan N., Leffler C., Czosnyka M. Assessment of cerebrovascular resistance with model of cerebrovascular pressure transmission // *Acta Neurochir. Suppl.* 2008. Vol. 102. P. 37–41.
66. Oddo M., Levine J., Mackenzie L. Brain hypoxia is

- associated with short-term outcome after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure // *Neurosurgery*. 2011. Vol. 69. № 5. P. 1037–1045.
67. Østergaard L., Engedal T. S., Aamand R. Capillary transit time heterogeneity and flow-metabolism coupling after traumatic brain injury // *J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014. № 10. P. 1–14. doi. 10. 1038/jcbfm. 2014. 131.
68. Ono S., Zhang Z., Marton L. Heme oxygenase-1 and ferritin are increased in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage in monkeys // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000. Vol. 20. № 7. P. 1066–1076.
69. Pacher P., Beckman J., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol. Rev.* 2007. Vol. 87. № 1. P. 315–424.
70. Peppiatt C., Howarth C., Mobbs P. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes // *Nature*. 2006. Vol. 443. № 12. P. 700–704.
71. Petzold A., Worthington V., Appleby I. Cerebrospinal fluid ferritin level, a sensitive diagnostic test in late-presenting subarachnoid hemorrhage // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011. Vol. 20. № 6. P. 489–493.
72. Pluta R. M. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide. Review, new hypothesis and proposed treatment // *Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 105. № 1. P. 23–56.
73. Pyne-Geithman G., Morgan C., Wagner K. Bilirubin production and oxidation in CSF of patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005. Vol. 25. № 8. P. 1070–1077.
74. Pyne-Geithman G., Nair S., Stamper D. Role of bilirubin oxidation products in the pathophysiology of DIND following SAH // *Acta Neurochir. Suppl.* 2013. Vol. 115. P. 267–273.
75. Raj R., Siironen J., Kivisaari R. External validation of the international mission for prognosis and analysis of clinical trials model and the role of markers of coagulation // *Neurosurgery*. 2013. Vol. 73. № 2. P. 305–311.
76. Renkin E., Zweifach B. Award lecture. Regulation of the microcirculation // *Microvasc. Res.* 1985. Vol. 30. № 3. P. 251–263.
77. Roberts I., Yates D., Sandercock P. et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): a randomised placebo-controlled trial // *Lancet* 2004. № 9-15. Vol. 364. P. 1321–1328.
78. Rodriguez-Baeza A., Reina-de la Torre F., Poca A. Morphological features in human cortical brain microvessels after head injury. A three-dimensional and immunocytochemical study // *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2003. Vol. 273. № 1. P. 583–593.
79. Rollins S., Perkins E., Mandybur G. Oxyhemoglobin produces necrosis. not apoptosis. in astrocytes // *Brain Res.* 2002. Vol. 945. № 1. P. 41–49.
80. Roozenbeek B., Lingsma H., Lecky F. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury. external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and Corticosteroid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic models // *Crit. Care Med.* 2012. Vol. 40. № 5. P. 1609–1617.
81. Roozenbeek B., Maas A. I., Menon D. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury // *Nat. Rev. Neurol.* 2013. Vol. 9. № 4. P. 231–236.
82. Rosenthal G., Sanchez-Mejia R., Phan N. Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury // *J. Neurosurg.* 2011. Vol. 114. № 1. P. 62–70.
83. Roussel B., Kruppa A., Miranda E. Endoplasmic reticulum dysfunction in neurological disease // *Lancet Neurol.* 2013. Vol. 12. № 1. P. 105–118.
84. Rovlias A., Kotsou S. Classification and regression tree for prediction of outcome after severe head injury using simple clinical and laboratory variables // *J. Neurotrauma.* 2004. Vol. 21. № 7. P. 886–893.
85. Scalfani M., Dhar R., Zazulia A. Effect of osmotic agents on regional cerebral blood flow in traumatic brain injury // *J. Crit. Care.* 2012. № 27. № 5. P. 527–512.
86. Schneider E., Efron D., MacKenzie E. Premorbid statin use is associated with improved survival and functional outcomes in older head-injured individuals // *J. Trauma.* 2011. Vol. 71. № 4. P. 815–819.
87. Schwarzmaier S., Kim S., Trabold R. Temporal profile of thrombogenesis in the cerebral microcirculation after traumatic brain injury in mice // *J. Neurotrauma.* 2010. Vol. 27. № 1. P. 121–130.
88. Sehba F., Pluta R., Zhang J. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research. from delayed vasospasm to early brain injury // *Mol. Neurobiol.* 2011. Vol. 43. № 1. P. 27–40.
89. Sehba F., Friedrich V. Cerebral microvasculature is an early target of subarachnoid hemorrhage // *Acta Neurochir. Suppl.* 2013. Vol. 115. P. 199–205. DOI: 10. 1007/978-3-7091-1192-5_37.
90. Sehba F. A., Friedrich V. Early Events After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // *Acta Neurochir. Suppl.* 2015. Vol. 120. P. 23–28. DOI 10. 1007/978-3-319-04981-6_1.
91. Sharples P. M., Matthews D., Eyre J. Cerebral blood flow and metabolism in children with severe head injuries. Part 2. A cerebrovascular resistance and its determinants // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1995. Vol. 58. № 2. P. 153–159.
92. Sorce S., Krause K. NOX enzymes in the central nervous system: from signaling to disease // *Antioxid. Redox. Signal.* 2009. Vol. 11. № 10. P. 2481–2504.
93. Thomas W. E. Brain macrophages on the role of pericytes and perivascular cells // *Brain Res Brain Res Rev.* 1999. Vol. 31. № 1. P. 42–57.
94. Tuma R., Duran W., Ley K. Handbook of Physiology // *Microcirculation.* 2008. 949 p.
95. Varsos G. de Riva N., Smielewski P. Critical closing pressure during intracranial pressure plateau waves // *Neurocrit. Care.* 2013. Vol. 18. № 3. P. 341–348.
96. Varsos G., Richards H., Kasprovicz M. Cessation of Diastolic Cerebral Blood Flow Velocity. The Role of Critical Closing Pressure // *Neurocrit. Care.* 2014. Vol. 20. № 1. P. 40–48.
97. Vaz R., Sarmiento A., Borges N. Ultrastructural study of brain microvessels in patients with traumatic cerebral contusions // *Acta Neurochir. (Wien)* 1997. Vol. 139. № 3. P. 215–220.
98. Verweij B., Muizelaar J., Vinas F. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans // *J. Neurosurg.* 2000. Vol. 93. № 5. P. 815–820.
99. Vollmar B., Westermann S., Menger M. D. Microvascular response to compartment syndrome-like external pressure elevation: an in vivo fluorescence microscopic study in the hamster striated muscle // *J. Trauma.* 1999. Vol. 46. № 1. P. 91–96.
100. Yemisci M., Gursoy-Ozdemir Y., Vural A. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery // *Nat. Med.* 2009. Vol. 15. № 9. P. 1031–1037.
101. Yuan G., Khan S., Luo W. Hypoxia-inducible factor

ОБЗОРЫ

I mediates increased expression of NADPH oxidase-2 in response to intermittent hypoxia // J. Cell. Physiol. 2011. Vol. 226. № 11. P. 2925–2933.

102. Zhang Q., Laird M., Han D. Critical role of NADPH oxidase in neuronal oxidative damage and microglia activation

following traumatic brain injury // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 4. P. e34504.

103. Zuj K. Analysis of Transcranial Doppler Ultrasound Waveform Morphology for the Assessment of Cerebrovascular Hemodynamics // A thesis requirement for the degree of Doctor of Philosophy. Waterloo. Ontario. Canada. 2012. P. 258.

UDK [616.714.716+616.831]–001–06:612.135

**Trofimov A. O., Kalentyev G. V., Voennov O. V.,
Yuriev M. Yu., Trofimova S. Yu., Agarkova D. I.**

The disturbances of cerebral microcirculation in severe head injury

*Regional Hospital named after N. A. Semashko
603126, Rodionov str., 190, Nizhniy Novgorod, Russia
e-mail: xtro7@mail.ru*

Abstract

The aim of the literature review was to present modern views on the possible mechanisms of the disturbances of capillary blood flow in severe brain injury (TBI). The critical analysis of the concept of secondary brain damage and possible mechanisms of the disturbances of cerebral microcirculation in TBI are presented. We also discuss modern methodologies for assessing capillary blood flow in patients with brain damage. The attention is focused on the causes of the disturbances of cerebral microcirculation in TBI, as well as in various forms of fat embolism in severe combined TBI. Possibilities of prevention and early correction of damaged capillary blood flow in brain injury, as well as the supposed reasons for the failure of some clinical trials, including the widely known CRASH, are analyzed. It is noted that an integrative approach to the assessment of cerebral microcirculation in conjunction with brain metabolism reflects not just the variability of cerebral blood flow and functional disorders of perfusion and metabolism coupling in traumatic brain injury. It is emphasized that ischemia is not the only cause of post-traumatic disorders of pial circulation. We highlight directions for future research of posttraumatic disturbances of cerebral microcirculation as a leading factor of secondary brain insults. The possibility of pharmacological and non-pharmacological correction of microcirculatory disorders in TBI is outlined.

Keywords: cerebral microcirculation, neurovascular coupling, pericyte, head injury.

References

1. Berezanskij P.V., Mel'nikova I.M., Mizernickij Ju.L. *Sovremennye predstavlenija ob uchastii mikrocirkuljatornyh narushenij v patogeneze allergicheskogo vospalenija [Modern ideas of the role of microcirculation disorders in pathogenesis of allergic inflammation] // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija [Regional hemodynamics and microcirculation]. 2012. Vol. 44. N 4. P.4–11. [In Russian]*

2. Gabdullin M.M., Mitrakova N.N., Gatiatulin R.G. *Sindrom zhirovoj jembolii [Syndrome of fat embolism] // Sovremennye tehnologii v medicine [Modern technologies in medicine] 2012. N 14. P.108–114. [In Russian]*

3. Klimenko V.E. *Morfofunkcional'naja harakteristika kapilljarov golovnogo mozga pri cherepno-mozgovoj travme [The morphofunctional characteristic of brain capillaries at craniocerebral trauma] // Avtoreferat dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. [Master's thesis]. Vladivostok. 2011. p.24. [In Russian]*

4. Kondakov E.N. *Tjazhelaja cherepno-mozgovaja travma [Severe craniocerebral injury]. Saint-Petersburg, Elbi. 2002. 146 p. [In Russian]*

5. Kocjuba A.E. *Gistofiziologija gazotransmitternyh sistem nervno-sosudistyh obrazovanij mozga [Histophysiology of gasotransmitter systems of brain neurovascular structures] //*

Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk. [Master's thesis]. Vladivostok. 2014. 276 p. [In Russian]

6. Plahotina E.N., Bocharov S.N. *Zhirovaja jembolija [Fat embolism]: Pathogenesis, prophylaxy, treatment. Novosibirsk. Science. 2009. 150 p. [In Russian]*

7. Potapov A.A., Zaharova N.E. *Kornienko V.N. Nejroanatomicheskie osnovy travmaticheskoj komy. Klinicheskie i magnitno-rezonansnye korreljaty [Neuroanatomic bases of a traumatic coma. Clinical and magnetic and resonant correlates] // Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko [Neurosurgery questions of N. N. Burdenko]. 2014. N 78. P. 4–14. [In Russian]*

8. Semenova L.A. *Kompleksnaja diagnostika venoznogo krovoobrashhenija u bol'nyh discirkuljatornoj jencefalopatijej [Complex diagnostics of venous blood circulation at patients with discirculatory encephalopathy] // Avtoreferat dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. [Master's thesis]. Saint-Petersburg. 2014. p.114. [In Russian]*

9. Tepljakov A.T. *Mikrocirkuljacija pri patologii malogo kruga (rannjaja diagnostika, patogenez, klinika. lechenie) [Microcirculation at pathology of small circle (early diagnostics, pathogenesis, clinic. treatment) // Tomsk. 1988.208 p. [In Russian]*

10. Trofimov A.O., Jur'ev M.Ju., Voennov O.V. *Mozgovoј krovotok i cerebral'naja oksigenacija u pacientov s cherepno-mozgovoј travmoј. Sopotavlenie dannyh perfuzionnoј komp'juternoj tomografii i cerebral'noj infrakrasnoj spektroskopii [Brain blood flow and cerebral oxygenation at patients with a craniocerebral trauma. Comparison of data of a perfusional computer tomography and cerebral infrared spectroscopy] // Ukrainiskij neјrohіrurgicheskij zhurnal. [Ukrainian journal of neurosurgery]. 2013. N 1. P.40-45. [In Russian]*
11. Trofimov A.O., Kalent'ev G.V., Voennov O.V. *Konstanta vremeni cerebral'nogo mikrocirkuljatornogo rusla u pacientov s tјazheloj sochetannoј cherepno-mozgovoј travmoј [Time Constant of the cerebral microcirculation at patients with the severe combined craniocerebral injury] // Medicinskij al'manah [Medical almanac]. 2014. V. 33. N 3. P.106-109. [In Russian]*
12. Aalkjaer C., Boedtker D., Matchkov V. *Vasomotion— what is currently thought? // Acta Physiol. (Oxf). 2011. V. 202. N3. P.253–269.*
13. Armulik A., Genove G., Mae M. et al. *Pericytes regulate the blood-brain barrier // Nature. 2010. V. 468. N25. P.557–561.*
14. Bergsneider M., Hovda D., Shalmon E. *Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans. a positron emission tomography study // J. Neurosurg. 1997. V. 86. N2. P.241–251.*
15. Bouma G., Muizelaar J., Choi S. *Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury the elusive role of ischemia // J. Neurosurg. 1991. V. 75. N 5. P.685–693.*
16. Bouma G., Muizelaar J., Stringer W. *Ultra early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography // J. Neurosurg. 1992. V. 77. N 3. P.360–368.*
17. Bouzat P., Broux C., Ageron F. et al. *Beyond intracranial pressure: optimization of cerebral blood flow. oxygen and substrate delivery after traumatic brain injury // Annals of Intensive Care. 2013. V.10. N 3. P.23. doi: 10.1186/2110-5820-3-23.*
18. Bragin D., Bush R., Muller W. *High intracranial pressure effects on cerebral cortical microvascular flow in rats // J. Neurotrauma. 2011. V. 28. N 5. P.775–785.*
19. Bragin D., Bush R., Nemoto E. *Effect of cerebral perfusion pressure on cerebral cortical microvascular shunting at high intracranial pressure in rats // Stroke. 2013. V. 44. N1. P.177–181.*
20. Brain Trauma Foundation. American Association of Neurological Surgeons. Congress of Neurological Surgeons. Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. AANS/CNS Bratton SL. Chestnut RM et al. *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds // J. Neurotrauma. 2007. V. 24 (Suppl 1). P.59–64.*
21. Budohoski K. Guilfoyle M., Helmy A. et al. *The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. V.85. N12. P.1343-1353. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307711.*
22. Budohoski K., Zweifel C., Kaspruwicz M. *What comes first? The dynamics of cerebral oxygenation and blood flow in response to changes in arterial pressure and intracranial pressure after head injury // Br. J. Anaesth. 2012. V. 108. N1. P.89–99.*
23. Bullock R., Maxwell W., Graham D. *Glial swelling following human cerebral contusion. an ultrastructural study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1991. V. 54. N5. P.427–434.*
24. Chen S., Wu H., Tang J. et al. *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage. Focusing on Subcellular Organelles // Acta Neurochirurgica Supplement. 2015. V. 120. P. 39-46. DOI: 10.1007/978-3-319-04981-6_1.*
25. Coles J., Fryer T., Smielewski P. *Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2004. V. 24. N2. P.202–211.*
26. Coles J., Steiner L., Johnston A. *Does induced hypertension reduce cerebral ischaemia within the traumatized human brain? // Brain. 2004. V. 127. N 11. P.2479–2490.*
27. Crone C. *The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the «Indicator Diffusion» method // Acta Physiol. Scand. 1963. V. 58. P.292–305.*
28. Cunningham A., Salvador R., Coles J. *Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury // Brain. 2005. V. 128. N8. P.1931–1942.*
29. Daley M., Narayanan N., Leffler C. *Model-derived assessment of cerebrovascular resistance and cerebral blood flow following traumatic brain injury // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2010. V. 235. N4. P.539-545.*
30. Daneman R., Zhou L., Kebede A. *Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis // Nature. 2010. V.468. N11. P.562–566.*
31. Danura H. *Acute Angiographic Vasospasm and the Incidence of Delayed Cerebral Vasospasm in Preliminary Results/ Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage // Acta Neurochirurgica Supplement. V.120. P.187-190. DOI: 10.1007/978-3-319-04981-6_32.*
32. Dawson V., Dawson T. *Nitric oxide neurotoxicity // J. Chem. Neuroanat. 1996. V. 10. N3-4. P.179–190.*
33. Dietrich W., Alonso O., Halley M. *Early microvascular and neuronal consequences of traumatic brain injury a light and electron microscopic study in rats // J. Neurotrauma. 1994. V. 11. N 3. P.289–301.*
34. Ding J., Kreipke C., Speirs S. *Hypoxia-inducible factor-1alpha signaling in aquaporin upregulation after traumatic brain injury // Neurosci. Lett. 2009. V. 453. N1. P.68–72.*
35. Dore-Duffy P., La Manna J. *Physiologic angiodynamics in the brain // Antioxid. Redox. Signal. 2007. V. 9. N9. P.1363–1371.*
36. Dore-Duffy P., Owen C., Balabanov R. *Pericyte migration from the vascular wall in response to traumatic brain injury // Microvasc. Res. 2000. V. 60. N1. P.55–69.*
37. Dore-Duffy P., Wang S., Mehedi A. et al. *Pericyte-mediated vasoconstriction underlies TBI-induced hypoperfusion // Neurol. Res. 2011. V. 33. P.176–186.*
38. Dreier J. *The role of spreading depression. spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease // Nat. Med. 2011. V. 17. N4. P.439–447.*
39. Fandino J. et al. (eds.). *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage. 2015. 512 p.*
40. Fukuda O., Endo S., Kuwayama N. *The characteristics of laser-Doppler flowmetry for the measurement of regional cerebral blood flow // Neurosurgery. 1995. V. 36. N2. P.358–364.*
41. Jespersen S.N., Østergaard L. *The roles of cerebral blood flow, capillary transit time heterogeneity and oxygen tension in brain oxygenation and metabolism // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2012. V. 32. N 2. P.264–277.*
42. Jing C., Wang L., Liu P. *Autophagy activation is associated with neuroprotection against apoptosis via a mitochondrial pathway in a rat model of subarachnoid hemorrhage // Neuroscience. 2012. V. 213. N28. P.144–153. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.055.*
43. Johnson U. *Favorable outcome in traumatic brain injury patients with impaired cerebral pressure autoregulation when treated at low cerebral perfusion pressure levels // Neurosurgery. 2011. V. 68. N 3. P. 714–721.*
44. Hall C., Reynell C., Gesslein B. et al. *Capillary*

ОБЗОРЫ

- pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease // *Nature*. 2014. V. 508. N3. P.55–60.
45. Hayashi T., Watabe H., Kudomi N. et al. A theoretical model of oxygen delivery and metabolism for physiologic interpretation of quantitative cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2003. V. 23. N11. P.1314–1323.
46. Higashida T., Kreipke C., Rafols J. The role of hypoxia-inducible factor-1alpha, aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury // *J. Neurosurg.* 2011. V. 114. N1. P.92–101.
47. Ishiguro M., Murakami K., Link T. Acute and chronic effects of oxyhemoglobin on voltage-dependent ion channels in cerebral arteries // *Acta Neurochir. Suppl.* 2008. V. 104. N4. P.99–102.
48. Itoh Y., Suzuki N. Control of brain capillary blood flow // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012. V. 32. N7. P.1167–1176.
49. Gjedde A., Johannsen P., Cold G.E. Cerebral metabolic response to low blood flow: possible role of cytochrome oxidase inhibition // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005. V. 25. N9. P.1183–1196.
50. Kasprowicz M. Badania hemodynamiki mózgowej na podstawie analizy pulsacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ciśnienia tętniczego i przepływu krwi mózgowej // *Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej Wrocław*. 2012. P.78.
51. Keskil S., Baykaner M., Ceviker N. Head trauma and leukocytosis // *Acta Neurochir.* 1994. . 131. N3-4. P.211–214.
52. Kranc K., Pyne G., Tao L. Oxidative degradation of bilirubin produces vasoactive compounds // *Eur. J. Biochem.* 2000. V. 267. N24. P.7094–7101.
53. Kreipke C., Schafer P., Rossi N. Differential effects of endothelin receptor A and B antagonism on cerebral hypoperfusion following traumatic brain injury // *Neurol. Res.* 2010. V. 32. N 2. P.209–214.
54. Lassen N.A. The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain // *Lancet*. 1966. V. 19. N2. P.1113–1115.
55. Laufs U., Wassmann S., Hilgers S. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy normocholesterolemic men // *Am. J. Cardiol.* 2001. V. 88. N 11. P.1306–1307.
56. Lee J., Keep R., He Y. Hemoglobin and iron handling in brain after subarachnoid hemorrhage and the effect of deferoxamine on early brain injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010. V. 30. N11. P.1793–1803.
57. Luzio J., Pryor P., Bright N. Lysosomes fusion and function // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007. V. 8. N8. P.622–632.
58. Macdonald R. Vasospasm. My First 25 Years—What Worked? What Didn't? What Next? // *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2015. V. 120. P.23-28. DOI: 10.1007/978-3-319-04981-6_1.
59. Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema // *Neurosurg. Focus*. 2007. V. 15. N 5. 22. – E.1.
60. Martin N.A., Patwardhan R., Alexander M. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia and vasospasm // *J. Neurosurg.* 1997. V. 87. N 7. P.9–19.
61. Maxwell W., Irvine A., Adams J. Response of cerebral microvasculature to brain injury // *J. Pathol.* 1988. V. 155. N 4. P.327–335.
62. Menon D., Coles J., Gupta A. et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury // *Cri. Care Med.* 2004. V. 32. N 6. P.1384–1390.
63. Miller J., Stanek A., Langfitt T. Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension // *Prog. Brain Res.* 1972. V. 35. P.411–32.
64. Mizushima N. Autophagy: process and function // *Genes Dev.* 2007. V. 21. N 15. P.2861–2873.
65. Narayanan N., Leffler C., Czosnyka M. Assessment of cerebrovascular resistance with model of cerebrovascular pressure transmission // *Acta Neurochir. Suppl.* 2008. V. 102. P.37-41.
66. Oddo M., Levine J., Mackenzie L. Brain hypoxia is associated with short-term outcome after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure // *Neurosurgery*. 2011. V. 69. N 5. P.1037–1045. discussion 1045.
67. Østergaard L., Engedal T.S., Aamand R. Capillary transit time heterogeneity and flow-metabolism coupling after traumatic brain injury // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014. N 10. P.1–14. doi.10.1038/jcbfm.2014.131.
68. Ono S., Zhang Z., Marton L. Heme oxygenase-1 and ferritin are increased in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage in monkeys // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000. V. 20. N 7. P.1066–1076.
69. Pacher P., Beckman J., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol. Rev.* 2007. V. 87. N1. P.315–424.
70. Peppiatt C., Howarth C., Mobbs P. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes // *Nature*. 2006. V. 443. N 12. P.700–704.
71. Petzold A., Worthington V., Appleby I. Cerebrospinal fluid ferritin level, a sensitive diagnostic test in late-presenting subarachnoid hemorrhage // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011. V. 20. N 6. P.489–493.
72. Pluta R.M. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide. Review, new hypothesis and proposed treatment // *Pharmacol. Ther.* 2005. V. 105. N 1. P.23–56.
73. Pyne-Geithman G., Morgan C., Wagner K. Bilirubin production and oxidation in CSF of patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005. V. 25. N 8. P.1070–1077.
74. Pyne-Geithman G., Nair S., Stamper D. Role of bilirubin oxidation products in the pathophysiology of DIND following SAH // *Acta Neurochir. Suppl.* 2013. V. 115. P.267–273.
75. Raj R., Siironen J., Kivisaari R. External validation of the international mission for prognosis and analysis of clinical trials model and the role of markers of coagulation // *Neurosurgery*. 2013. V. 73. N 2. P.305–311.
76. Renkin E., Zweifach B. Award lecture. Regulation of the microcirculation // *Microvasc. Res.* 1985. V. 30. N 3. P.251–263.
77. Roberts I., Yates D., Sandercock P. et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): a randomised placebo-controlled trial // *Lancet* 2004. N 9-15. V. 364. P.1321–1328.
78. Rodriguez-Baeza A., Reina-de la Torre F., Poca A. Morphological features in human cortical brain microvessels after head injury. A three-dimensional and immunocytochemical study // *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2003. V. 273. N 1. P.583–593.
79. Rollins S., Perkins E., Mandybur G. Oxyhemoglobin produces necrosis, not apoptosis, in astrocytes // *Brain Res.* 2002. V. 945. N 1. P.41–49.
80. Roozenbeek B., Lingsma H., Lecky F. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury. external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and

- Corticosteroid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic models // Crit. Care Med.* 2012. V. 40. N 5. P.1609–1617.
81. Roozenbeek B., Maas A.I., Menon D. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury // *Nat. Rev. Neurol.* 2013. V. 9. N 4. P.231–236.
82. Rosenthal G., Sanchez-Mejia R., Phan N. Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury // *J. Neurosurg.* 2011. V. 114. N 1. P.62–70.
83. Roussel B., Kruppa A., Miranda E. Endoplasmic reticulum dysfunction in neurological disease // *Lancet Neurol.* 2013. V. 12. N 1. P.105–118.
84. Rovlias A., Kotsou S. Classification and regression tree for prediction of outcome eafter severe head injury using simple clinical and laboratory variables // *J. Neurotrauma.* 2004. V. 21. N 7. P.886–893.
85. Scalfani M., Dhar R., Zazulia A. Effect of osmotic agents on regional cerebral blood flow in traumatic brain injury // *J. Crit. Care.* 2012. V. 27. N 5. P.527-512.
86. Schneider E., Efron D., MacKenzie E. Premorbid statin use is associated with improved survival and functional outcomes in older head-injured individuals // *J. Trauma.* 2011. V. 71. N4. P.815–819.
87. Schwarzmaier S., Kim S., Trabold R. Temporal profile of thrombogenesis in the cerebral microcirculation after traumatic brain injury in mice // *J. Neurotrauma.* 2010. V. 27. N 1. P. 121–130.
88. Sehba F., Pluta R., Zhang J. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research. from delayed vasospasm to early brain injury // *Mol. Neurobiol.* 2011. V. 43. N 1. P.27–40.
89. Sehba F., Friedrich V. Cerebral microvasculature is an early target of subarachnoid hemorrhage // *Acta Neurochir. Suppl.* 2013. Vol. 115. P.199–205. DOI: 10.1007/978-3-7091-1192-5_37. Review.
90. Sehba F.A., Friedrich V. Early Events After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // *Acta Neurochir. Suppl.* 2015. V. 120. P. 23-28. DOI 10.1007/978-3-319-04981-6_1.
91. Sharples P.M., Matthews D., Eyre J. Cerebral blood flow and metabolism in children with severe head injuries. Part 2. A cerebrovascular resistance and its determinants // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1995. V. 58. N 2. P.153-159.
92. Sorce S., Krause K. NOX enzymes in the central nervous system: from signaling to disease // *Antioxid. Redox. Signal.* 2009. V. 11. N 10. P.2481–2504.
93. Thomas W.E. Brain macrophages on the role of pericytes and perivascular cells // *Brain Res Brain Res Rev.* 1999. V. 31. N 1. P.42–57.
94. Tuma R., Duran W., Ley K. Handbook of Physiology // *Microcirculation.* 2008. 949 p.
95. Varsos G. de Riva N., Smielewski P. Critical closing pressure during intracranial pressure plateau waves // *Neurocrit. Care.* 2013. V. 18. N 3. P.341–348.
96. Varsos G., Richards H., Kasproicz M. Cessation of Diastolic Cerebral Blood Flow Velocity. The Role of Critical Closing Pressure // *Neurocrit. Care.* 2014. V. 20. N 1. P.40-48.
97. Vaz R., Sarmiento A., Borges N. Ultrastructural study of brain microvessels in patients with traumatic cerebral contusions // *Acta Neurochir. (Wien)* 1997. V. 139. N 3. P. 215–220.
98. Verweij B., Muizelaar J., Vinas F. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans // *J. Neurosurg.* 2000. V. 93. N 5. P.815–820.
99. Vollmar B., Westermann S., Menger M.D. Microvascular response to compartment syndrome-like external pressure elevation: an in vivo fluorescence microscopic study in the hamster striated muscle // *J. Trauma.* 1999. V. 46. N1. P.91–96.
100. Yemisci M., GURSOY-OZDEMIR Y., VURAL A. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery // *Nat. Med.* 2009. V. 15. N 9. P.1031–1037.
101. Yuan G., Khan S., Luo W. Hypoxia-inducible factor 1 mediates increased expression of NADPH oxidase-2 in response to intermittent hypoxia // *J. Cell. Physiol.* 2011. V. 226. N 11. P.2925–2933.
102. Zhang Q., Laird M., Han D. Critical role of NADPH oxidase in neuronal oxidative damage and microglia activation following traumatic brain injury // *PLoS One.* 2012. V. 7. N 4. e34504.
103. Zuj K. Analysis of Transcranial Doppler Ultrasound Waveform Morphology for the Assessment of Cerebrovascular Hemodynamics // *A thesis requirement for the degree of Doctor of Philosophy.* Waterloo, Ontario, Canada. 2012. p 258.