

УДК: 616.12-008.331/.351:612.592

Динамика внутричерепного давления после острой общей глубокой гипотермии и возможные способы его нормализации

В.К.Мазалов, О.В.Вязовская, С.Е.Овсянников, А.М.Компаниец

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (Харьков, Украина)

Изучали динамику внутричерепного давления крыс в период самоотогрева в течение 5 часов после острого общего охлаждения. Установлено, что характер изменения внутричерепного давления зависит как от температуры водяной бани, так и от времени пребывания крыс в переохлажденном состоянии. Выявлены пики увеличения внутричерепного давления на 5 и 30 минутах постхолодового самоотогрева, после чего значения снижались, а через 1,3 часа наблюдалось их стабильное увеличение, в результате которого животные, подвергнутые наибольшему охлаждению, погибли. В работе обсуждаются возможные способы нормализации внутричерепного давления, повышенного вследствие общего охлаждения гомойотермных организмов.

Ключевые слова: *внутричерепное давление, острое общее охлаждение организма, способы нормализации внутричерепного давления.*

Введение

Ранее было показано, что одним из ранних и наиболее опасных осложнений при общем переохлаждении является острая внутричерепная гипертензия (Мазалов, 1986). Предупреждение и предотвращение увеличения внутричерепного давления (ВЧД) является важным аспектом фундаментальных и прикладных исследований проблемы общего охлаждения организма.

Несмотря на значительное количество исследований в этой области, многие стороны патофизиологии и биохимии отека-набухания мозга остаются неисследованными. Не вполне решена проблема и фармакологической коррекции метаболических и функциональных расстройств, вызываемых отеком-набуханием головного мозга, а применение лекарственных средств и методов без достаточных экспериментальных данных о влиянии их на основные патологические процессы часто препятствует достижению желаемого результата. Проблема внутричерепной гипертензии является одной из актуальных в невропатологии и нейрохирургии. И хотя различные аспекты ее изучались многими исследователями, некоторые из них или до сих пор не уточнены, или, по-прежнему, остаются спорными.

В настоящее время активно разрабатываются методы предупреждения и предотвращения последствий действия низких температур на гомойотермные организмы. Научные разработки, выполняющиеся в данном направлении, посвящены исследованию переохлаждения, изучению механизмов устойчивости и адаптации гомойотермных организмов к холодным воздействиям в естественных и экспериментальных условиях. Большое внимание уделяется различным аспектам исследований общего охлаждения организма, направленным на выявление групп риска и профилактику переохлаждения вследствие холодного воздействия. Пребывание в воде с низкой температурой представляет собой особую опасность, так как теплопроводность воды значительно больше, чем воздуха. В настоящее время освещены многие вопросы феноменологии и некоторые механизмы постхолодовой реакции и возможной защиты биологических систем. Вместе с тем, остаются не до конца изученными механизмы сохранения функциональной полноценности систем гомойотермных организмов, подверженных действию низких температур. Для разработки способов сохранения гомеостаза после общего переохлаждения необходимо детально исследовать механизмы холодного воздействия на организм.

Целью данного исследования является анализ динамики изменения ВЧД после острого общего охлаждения гомойотермных организмов и обсуждение возможных способов его нормализации.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на 19 белых нелинейных крысах-самцах массой 190–210 г. Внутричерепное давление измеряли методом дурэтензиометрии в мм рт. ст. За 3 суток до охлаждения под эфирным наркозом животных фиксировали на станке, в теменных областях с помощью корончатой фрезы прорезали отверстия диаметром 4 мм и имплантировали датчик давления. В методике измерения ВЧД использованы принципы и расчеты В.В.Евстигнеева, А.Е.Семака (Евстигнеев, Семак, 1974). Принцип метода дурэтензиометрии основан на прямом измерении суммарного давления, создаваемого содержимым черепа на его внутреннюю

поверхність – твердую мозгову оболочку. При наложении фрезерного отверстия твердая мозговая оболочка смещается в сторону меньшего давления под воздействием силы, равной прилегающей к фрезерному отверстию. Анатомо-морфологически это выражается напряжением оболочки и ее выбуханием в трепанационное отверстие. Поэтому если при повышенном внутричерепном давлении давить на обнаженный участок оболочки снаружи, она возвратится в исходному положению, когда это давление будет равно внутричерепному. Сила, необходимая для возвращения оболочки в исходное положение и удерживающая ее в этом положении, будет равна внутричерепному давлению.

Для моделирования острой общей гипотермии использовалась модель, описанная детально в работах (Чижевский, 1996; Овсянников, 1996) в авторской модификации. Крысы без предварительной адаптационной подготовки к воздействию холодной воды погружали в водяную баню с температурой $+5,5^{\circ}\text{C}$ на 2 минуты (группа А, $n=6$), $+0,5^{\circ}\text{C}$ на 2 минуты (группа В, $n=6$) и 6 минут (группа С, $n=7$). Животные находились в свободном плавании, после чего их извлекали из воды. Животных групп А и В отогревали при температуре воздуха $+17^{\circ}\text{C}$, группы С – при температуре воздуха $+14^{\circ}\text{C}$.

Измерение внутричерепного давления у всех крыс проводили до погружения в водяную баню (контроль) и через 5, 10, 20, 30, 60, 80, 120, 180, 240, 300 мин. самоотогрева.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета прикладных программ "Statgraphics 5.0, Plus". Для оценки достоверности различий исследуемых показателей применялся непараметрический критерий "U" Вилкоксона-Манна-Уитни для парных выборок.

Результаты и обсуждение

Давая общую оценку влиянию холода на организм, следует отметить, что охлаждающее воздействие, опосредованное главным образом через центральную нервную, гуморальную и кровеносную системы, приводит к вторичным патологическим изменениям в структуре органов и тканей, определяющим течение болезни.

В настоящей работе был исследован один из наиболее подверженных влиянию общего охлаждения организма показатель – внутричерепное давление. Мы наблюдали значительные колебания ВЧД в течение 5 часов после острого общего охлаждения животных.

В условиях постхолодового стресса нами было выявлено, что кривые изменения внутричерепного давления в период самоотогрева животных носят односторонний характер, в то же время следует отметить, что амплитуда колебаний ВЧД крыс группы С была значительно меньше, чем групп А и В (рис. 1–3). Наблюдается два пика увеличения внутричерепного давления: на 5 и 30 минутах измерения относительно исходных значений ($2,37 \pm 0,01$ мм рт. ст.) после общего охлаждения крыс в водяной бане как при $+5,5^{\circ}\text{C}$, так и при $+0,5^{\circ}\text{C}$ в течение 2 минут (рис. 1, 2). Через 5 минут отогрева показатели ВЧД составили $7,38 \pm 0,03$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и $9,3 \pm 0,01$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно. Увеличение времени пребывания крыс до 6 минут в водяной бане при $+0,5^{\circ}\text{C}$ приводило к более высоким значениям ВЧД – $10,56 \pm 0,03$ мм рт. ст. ($p = 0,02$).

Первый пик увеличения, отмеченный на первых минутах самоотогрева, вероятно, объясняется мобилизацией организма, стрессовой реакцией на экстремальное воздействие, может быть связан с активацией системы гипоталамус – передняя доля гипофиза – кора надпочечников (Salze, 1950) и симпатической нервной системы (Саппон, 1927). Внешнее охлаждение вызывает через центральную нервную систему и систему гипофиз – кора надпочечников первоначальное усиление термогенеза, в том числе усиление термопродукции, мобилизацию резервных углеводов организма, что переходит в стадию истощения систем терморегуляции и, как следствие этого, развивается выраженная гипотермия (Wainberg, 1993; Чудаков и др., 1999). Начальная фаза гипотермии, при которой преобладает возбуждение центральной и вегетативной нервной системы, усиление функции эндокринных желез и обмена веществ, является общей приспособительной реакцией на охлаждение.

В основе защитной реакции организма на воздействие острого общего охлаждения лежит включение многих естественных биологических и физиологических эффектов, которые обеспечивают максимальную защиту функциональной целостности организма. В этих условиях наблюдается централизация кровообращения, полнокровие внутренних органов и депонирование крови, дегидратация периферических тканей, повышение концентрации солей в тканях «оболочки», снижающее температуру кристаллизации воды, повышение гематокрита и вязкости крови.

К 10 минуте отогрева у животных групп А и В наблюдалось значительное снижение ВЧД до $1,58 \pm 0,007$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), $2,08 \pm 0,03$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно. К 20 минуте внутричерепное давление увеличилось, и на 30 минуте наблюдался верхний пик значений, после чего они уменьшались.



Рис. 1. Динамика ВЧД крыс в процессе самоотогрева после пребывания в водяной бане с температурой +5,5°C в течение 2 мин (группа А)

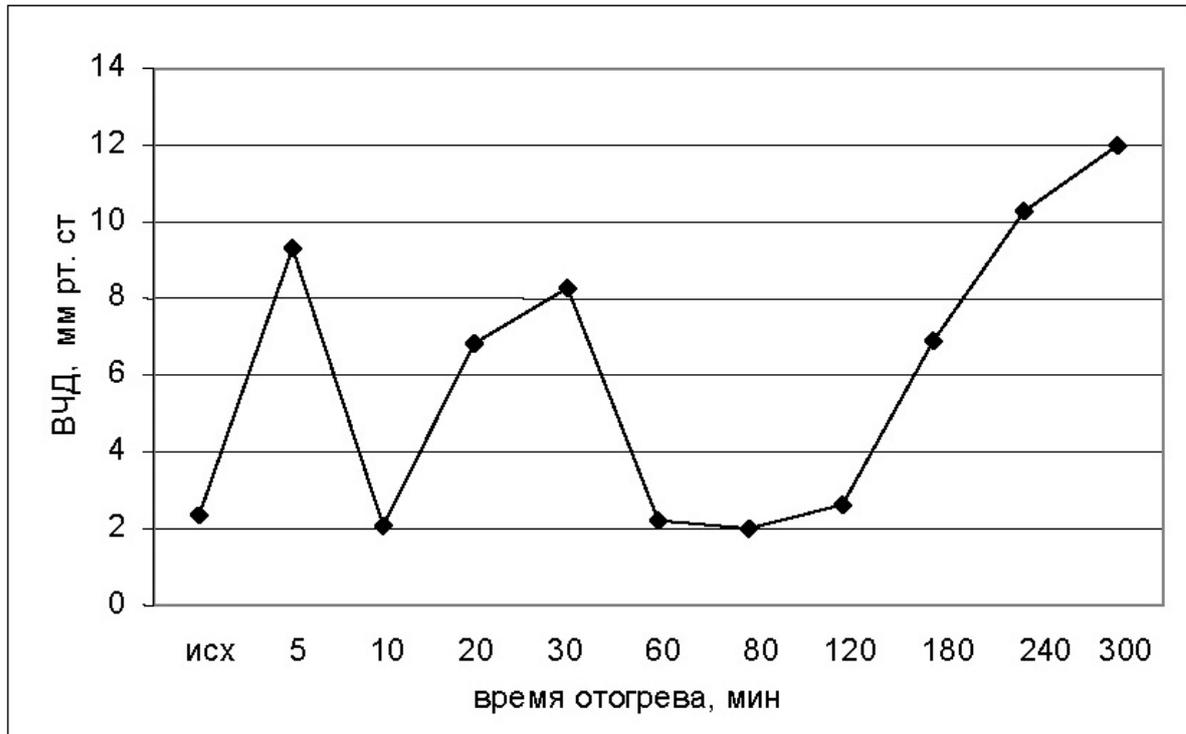


Рис. 2. Динамика внутричерепного давления крыс в процессе самоотогрева после пребывания в водяной бане с температурой +0,5°C в течение 2 мин (группа В)

Второе повышение ВЧД может быть связано с компенсаторными процессами, перераспределением тепла (температуры) в организме: происходит усиленное кровоснабжение мозга, накапливание жидкости, что может привести к отеку мозга. Вследствие этого повышается напряжение твердой оболочки мозга. Повышение внутричерепного давления может сопровождаться гидроцефалией, нарушением оттока спинномозговой жидкости (Евстигнеев, Семак, 1974). Снижение ВЧД, вероятно, связано с перераспределением жидкости за счет использования свободных пространств черепа.

Выявлены различия в скорости изменения ВЧД у животных групп А и В с 10 до 30 минуты самоотогрева. У крыс группы А до 20 минуты значения оставались близкими к значениям, характерным для 10 минуты, – $2,67 \pm 0,02$ мм рт. ст., тем не менее достоверно отличались ($p < 0,05$), а с 20 до 30 минуты наблюдалось значительное увеличение ВЧД до $8,7 \pm 0,03$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Тогда как у крыс группы В наблюдалась обратная динамика – резкое увеличение ВЧД к 20 минуте до $6,86 \pm 0,06$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), далее, до 30 минуты, оно увеличивалось менее выражено и принимало значения $8,28 \pm 0,086$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

ВЧД животных группы С значительно повысилось под действием охлаждения, далее изменения были не столь выраженные (рис. 3). Тем не менее, временные периоды снижения и подъема ВЧД совпадают у крыс всех 3-х групп. С 10 до 20 минуты самоотогрева у крыс группы С также наблюдался скачок значений ВЧД до $12,17 \pm 0,21$ мм рт. ст. ($p = 0,02$), которые сохранялись на 30 минуте и составляли $12,41 \pm 0,21$ мм рт. ст. ($p > 0,05$).

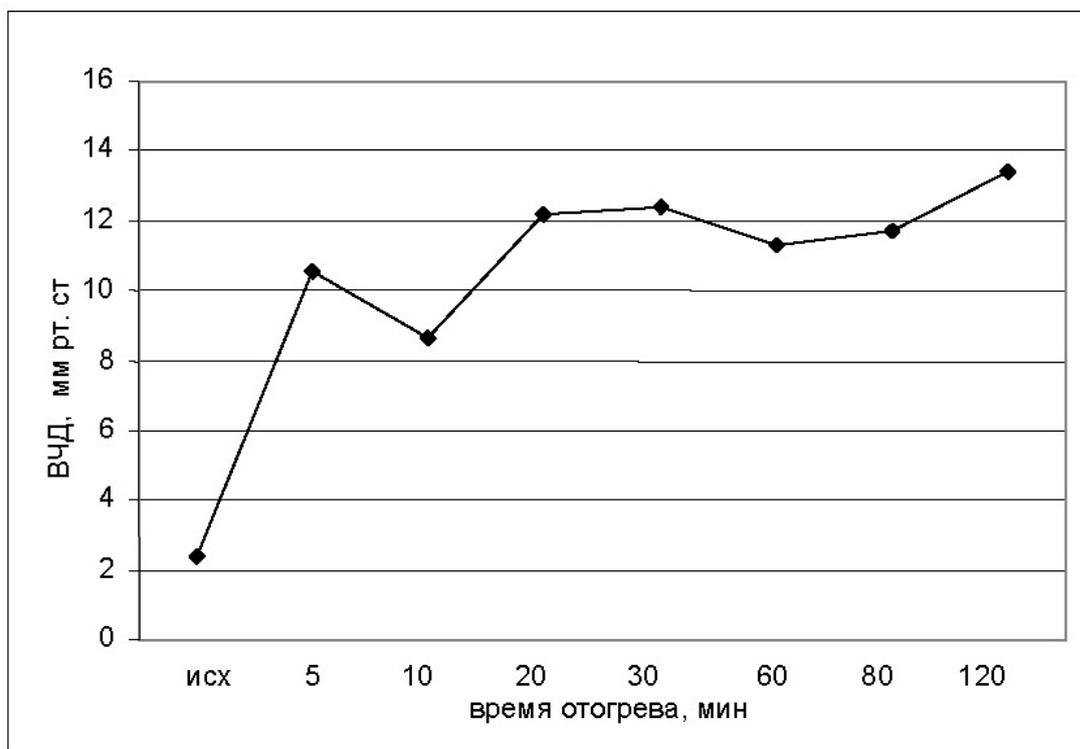


Рис. 3. Динаміка внутрішньочерепного тиску в процесі самоотогрева після перебування в водяній бані з температурою $+0,5^{\circ}\text{C}$ в течение 6 мин (група С)

При длительном воздействии холодового фактора происходит ослабление неспецифических процессов адаптации, замена их, по преимуществу, специфическими, которые являются более точными, требуют меньших затрат энергии и в их осуществлении принимает участие меньшее число систем и органов. Запуск неспецифических и специфических приспособительных процессов взаимосвязан и взаимообусловлен. В механизме развития острой глубокой акцидентальной гипотермии ведущее значение имеет централизация кровообращения, нарушение микро- и макроциркуляции крови, выраженный отек тканей, нарушение нервной регуляции, гипоксия тканей, которые приводят к дистрофическим изменениям в головном мозге, миокарде, легких, печени и почках (Чудаков и др., 1999). Это проявляется стойким, часто необратимым нарушением функций основных физиологических систем: центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной.

Следует отметить, что снижение ВЧД через 10 и 60 минут постхолодового отогрева в условиях моделирования более мягкого стресса, у животных групп А и В, происходило практически до исходных значений, тогда как в условиях более глубокого стресса, у животных группы С, ВЧД оставалось значительно выше контрольного уровня. Так, через 60 мин самоотогрева среднее значение ВЧД животных группы А составляло $1,84 \pm 0,02$ мм рт. ст., группы В – $2,2 \pm 0,01$ мм рт. ст., тогда как у крыс группы С, подвергнутых наибольшему охлаждению, выявлено более высокое ВЧД – $11,32 \pm 0,51$ мм рт. ст. Значения ВЧД оставались практически такими же на 1–2 час самоотогрева, после чего наблюдалось увеличение во всех состояниях.

Холодовое воздействие приводит к истощению регуляторных и адаптивных механизмов, нарушению гомеостаза, к метаболической дисрегуляции организма как единого целого и к общему переохлаждению. Вследствие наибольшего охлаждения все животные группы С погибли: 28,6% (2 из 7) крыс через час самоотогрева, остальные – после двух часов.

При нарастании ВЧД увеличивается разница в давлении между пространствами черепа, что сопровождается отеком мозга (Чудаков и др., 1999). Все это приводит к смещению целых отделов мозга из пространства с большим давлением в зону меньшего давления. В результате этой дислокации может происходить сдавление структур мозга. Высокое ВЧД вызывает внутреннее или наружное вклинение мозга, давление на черепно-мозговые нервы и жизненно важные центры, что может привести к снижению кровотока до уровня полной блокады, а также к обструкции дыхательных путей (Евстигнеев, Семак, 1974).

Многочисленными работами экспериментально доказано действие различных протекторов, увеличивающих продолжительность пребывания в холодной воде. По механизму действия это индукторы термогенеза, препараты, увеличивающие изоляционные свойства «оболочки тела», препараты, уменьшающие стрессорное действие холодового фактора и др.

В результате поиска веществ, которые способствуют повышению устойчивости теплокровных организмов к холодовому стрессу, недавно были получены данные, свидетельствующие, что криоконсервированный экстракт плаценты обладает протекторным действием, повышает выживаемость животных, подвергшихся общему охлаждению (Черемской и др., 2006).

Несмотря на большое количество публикаций, влияние холода на организм изучено недостаточно. Для повышения холодостойкости необходимо расширить дальнейшие исследования по данному вопросу.

Остановимся более подробно на способах предотвращения гипертензии и снижения повышенного ВЧД.

Наиболее простым способом первой помощи для снижения ВЧД является ограниченное введение жидкости и принятие определенных положений головы (Yoshida et al., 1993; Чепкий, 1998).

Предпринимались попытки снижения ВЧД при использовании препаратов, повышающих тонус артериол, например индометацина (Jensen et al., 1991). Остается неясным, насколько снижение ВЧД, достигаемое с помощью данного подхода, является безопасным с точки зрения возможного развития ишемии мозга.

В настоящее время активно разрабатываются вещества, применяемые для предотвращения и лечения осложнений, вызванных переохлаждением гомойотермных организмов. Проблеме лечения и коррекции отека мозга при помощи лекарственных средств посвящена обширная литература, в которой они условно подразделяются на следующие группы: гипертонические растворы, диуретики, кортикостероиды, ганглиоблокаторы и антиоксиданты (Самвелян, 1981; Мазалов, 1986; Мазалов и др., 1985, 2001, 2003).

Эффективными средствами, используемыми с целью профилактики и лечения отека головного мозга, являются глюкокортикоиды, получившие широкое применение с 1957 г. Известно, что они вызывают резкое ослабление симптомов, связанных с отеком головного мозга (Березняков, 1995).

Применение антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота и токоферол, блокирующих образование свободных радикалов, может уменьшить отек головного мозга после его холодового повреждения (Бредбери, 1983).

Имеется много предпосылок к применению кортикостероидов для лечения и предупреждения отека мозга (Чепкий, 1998). Теоретически возможна стабилизация мембран нейронов, что приводит к предупреждению проникновения жидкости внутрь клетки и выхода из нее лизосомальных ферментов.

Рядом авторов (Worthley et al., 1988; Himmelseher, 2007; Gemma et al., 1997; Qureshi et al., 1999; Theilen et al., 2007 и др.) было показано снижение ВЧД с использованием гипертонического раствора NaCl. Так, в работе (Worthley et al., 1988) приводятся данные по применению гипертонического раствора натрия хлорида у пациентов, у которых длительная терапия травматического отека мозга маннитолом и фуросемидом приводила к прогрессирующему уменьшению эффекта снижения ВЧД: болюсное введение 20 мл и 50 мл гипертонического раствора NaCl в течение 10 минут приводило к длительному снижению ВЧД и улучшало функцию почек.

В работе (Gemma et al., 1997) показано, что 7,5% гипертонический раствор NaCl является столь же эффективным, сколь и 20% раствор маннитола в снижении ВЧД во время нейрохирургических вмешательств. Однако отмечено, что есть вероятность развития отрицательных эффектов (прежде всего гипернатриемии).

Авторы (Theilen et al., 2007; Himmelseher, 2007) отмечают, что возможной альтернативой осмотерапии для снижения повышенного ВЧД может быть использование гипертонического раствора NaCl. Тем не менее, этот подход требует дальнейшего изучения. Необходимо осторожно подходить к концентрации вводимого раствора, т.к. повышенные концентрации являются опасными (Himmelseher, 2007).

Для снижения ВЧД наибольшее распространение получили осмотические диуретики, группа препаратов, обладающих выраженным осмотическим эффектом, которые свободно фильтруются клубочковым аппаратом почек, мало или практически не подвергаются реабсорбции и при этом инертны с фармакологической точки зрения. Все препараты данной группы повышают осмоляльность плазмы крови и, помимо влияния на осмотическое давление, способны вызывать значительные изменения системной и органной гемодинамики, опосредованно влияя на состояние электролитного баланса и метаболические процессы.

В настоящее время для снижения ВЧД часто используются гипертонические растворы мочевины и маннитола, инфузия 20–30 % растворов этих веществ вызывает быстрое уменьшение объема головного мозга и, тем самым, снижает ВЧД благодаря осмотическому удалению воды через гематоэнцефалический барьер и усиленному диурезу (Мазалов, 1986). Этот эффект прекращается по мере того, как введенное вещество попадает в мозг (Бредбери, 1983). Маннитол является наиболее широко распространенным осмодиуретиком и широко применяется для борьбы с отеком мозга, при повышении ВЧД в нейрореаниматологии и нейрохирургии. Как известно, клеточные мембраны полностью проницаемы для молекул воды, но практически непроницаемы для гидрофильных частиц и молекул. Поэтому изменение осмотического давления через клеточную мембрану приводит к транспорту молекул воды по данному градиенту. С практической точки зрения этот эффект может использоваться для уменьшения уровня ВЧД. Несмотря на выраженное гипертензивное действие, мочевина и маннитол обладают рядом недостатков. Было показано, что их использование может вызвать противоположный «рикошетный» эффект (набухание мозга) в результате превышения содержания этих веществ в головном мозге (Вайнштейн, Пинегин, 1980).

Несмотря на выраженное снижение ВЧД, мочевина, глицерин, сорбитол, изосорбид вызывают большое число побочных эффектов и осложнений. Так, после введения глицерина, сорбитола, изосорбида и других агентов, подвергающихся метаболическому распаду, часто отмечается выраженная гипергликемия (Nau, 2000), а при длительной инфузии сорбитола возможно развитие значительного лактоацидоза, гипергликемии, гипофосфатемии (Buijs, Van Zuylen, 1997).

Хотя маннитол менее токсичен, чем мочевина, он также вызывает ряд осложнений: головную боль, тошноту, локальные тканевые изменения на месте введения препарата; маннитол обладает и некоторым сенсibiliзирующим действием, о чем свидетельствует описанный случай бурной аллергической реакции (анафилактического шока) на маннитол (Schmid, Wüthrich, 1992).

В работах (Мазалов, 1986, Грищенко та ін., 1997) приведены данные экспериментальных исследований по изучению полиэтиленоксида (ПЭО). Показано, что введение ПЭО снижает уровень ВЧД, вызванный как холодовой, так и механической травмой у экспериментальных животных. В работе (Мазалов, 1986) также сравнивали установленный эффект при внутривенном введении ПЭО с применяемыми веществами для снижения ВЧД при отеках мозга различного происхождения. С этой целью была проведена сравнительная оценка влияния глицерина, маннитола и ПЭО, с молекулярными массами 400 и 1500 (ПЭО-400 и ПЭО-1500), на повышенное ВЧД при экспериментальном травматическом отеке мозга. Представленные данные показывают, что после введения глицерина, маннитола, ПЭО-400 и ПЭО-1500 происходит достоверное снижение ВЧД, максимальное понижение которого для глицерина наступает через 30 минут после введения, для маннитола и ПЭО-400 через 1 час, для ПЭО-1500 – через 3 часа. При этом длительность эффекта сравниваемых веществ различна, так, для глицерина составляет 3–4 часа, для маннитола – 5–7 часов. Однако при дальнейшем (до 48 час.) наблюдении изменения ВЧД, в случае применения глицерина и маннитола, отмечено достоверное повышение значения давления выше уровня, на фоне которого они вводились. В случае применения ПЭО только через 48 часов ВЧД приближается к нижнему уровню давления контрольных животных, при этом не наблюдается повторного повышения ВЧД. Таким образом, в результате проведенных исследований автор отмечает, что полиэтиленоксиды с молекулярной массой 400 и 1500, вводимые внутривенно на фоне отека мозга, вызванного механической и холодовой травмой, снижают более эффективно ВЧД у экспериментальных животных, чем маннитол и глицерин. Полиэтиленоксиды (ПЭО) образуют нестабильные водородные связи с водой и тем самым обеспечивают дегидратационный эффект. С

увеличением размеров молекул ПЭО повышается их способность к поглощению, но уменьшается способность их проникновения в ткани.

Авторы (Мазалов и др., 2001) отмечают ингибирующее влияние ПЭО на процессы ПОЛ и мембраностабилизирующую антиагрегатную активность этих соединений. На фоне действия ПЭО снижается концентрация малонового диальдегида, холестерина и билирубина, предотвращается рост активности аминотрансфераз в сыворотке крови, нормализуются осмотичность плазмы, ионный (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+}) и белковый состав. Учитывая влияние ПЭО на дезинтоксикацию, реологические характеристики крови и проницаемость кальциевых каналов, представляется вероятным, что изменения в организме в период восстановления после интенсивного охлаждения обусловлены нарушением теплового гомеостаза, гомеостаза ионов Ca^{2+} и опосредуемой ими патологии мембран. Авторы (Мазалов и др., 2001) отмечают, что введение ПЭО достоверно повышает резистентность и ускоряет восстановление температурного гомеостаза после глубокой гипотермии.

Было показано (Мазалов, 1986), что вещества, обладающие способностью уменьшать отек мозга, влияя на выделительную функцию почек. Для выяснения одного из звеньев в механизме противоотечного действия полиэтиленоксидов с молекулярной массой 400 и 1500 автором изучено мочеотделение и водный диурез белых крыс при внутривенном введении ПЭО через 24 часа после нанесенной травмы. В результате экспериментов было установлено, что полиэтиленоксиды с молекулярной массой 400 и 1500 при внутривенном введении проявляют выраженный диуретический эффект, степень которого возрастает с увеличением молекулярной массы. Учитывая, что большое количество исследователей указывает на нарушение ионного состава крови при дегидратационной терапии отека мозга маннитолом, мочевиной и глицерином, для выяснения механизма действия ПЭО изучали также ионный состав крови при внутривенном введении изучаемых веществ. В результате введения ПЭО одновременно с увеличением диуреза происходит и выведение ионов натрия и калия, причем наблюдается прямая зависимость не только между количеством выделенной воды и ионами, но и между веществами; с увеличением молекулярной массы увеличивается диурез и выведение как натрия, так и калия.

На основании ранее полученных данных был изобретен противоотечный (осмодиуретический) препарат «нейрополиосм» на основе применения криополиэтиленоксида (15% ПЭО-400) (Луговой та ін., 1996). В работах (Луговой та ін., 1996; Мазалов и др., 2003; Компаниец и др., 2003) было показано, что этот препарат является одним из наиболее безопасных веществ, снижающих повышенное ВЧД в постхолодовой период. В отличие от глицерина, мочевины и маннитола, «нейрополиосм» не обладает рикошетным действием. Описанный препарат имеет выраженное противоотечное, осмодиуретическое действие.

Представленные в настоящей работе экспериментальные данные свидетельствуют о резком повышении ВЧД после общего охлаждения организма, что является крайне опасным и требует его срочной нормализации. Приведенные в работе результаты по динамике ВЧД после холодого воздействия могут быть использованы для поиска оптимального способа коррекции последствий холодого травмы у гомойотермных организмов, разработки новых методов профилактики и лечения последствий переохлаждения.

Список литературы

- Березняков И.Г. Глюкокортикостероиды: клиническое применение: Пособие для врачей. – Харьков: Харьковский институт усовершенствования врачей, 1995. – 42с.
- Бредбери М. Концепция гемато-энцефалического барьера. – М.: Медицина, 1983. – 480с.
- Вайнштейн Г.Б., Пинегин Л.Е. Динамика центрального, венозного, артериального и ликворного давления при введении полиэтиленгликоля // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1980. – Т.65, №9. – С. 1360–1374.
- Грищенко В.І., Мазалов В.К., Скорняков Б.О. та ін. Спосіб відновлення життєдіяльності ссавців після глибокого охолодження // Патент №16860, Україна, МПК С 09 В 23/28. Заявл. 20.12.88 р. Публ. 29.08.97. Бюл. №4, 1997 р.
- Евстигнеев В.В., Семак А.Е. Острая внутривенная гипертензия. – Минск, Беларусь, 1974. – 208с.
- Компанієць А.М., Мазалов В.К., Чеканова В.В. и др. Криополиэтиленоксид-400. Перспективы использования в клинической практике // Тез. докл. III Международ.научно-практич.конференц. «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія». – II ч. – Харьков, 2003. – С.267.
- Луговой В.И., Мазалов В.К., Ханина Л.А. та ін. Протинабряковий лікарський препарат «Нейрополіосм» // Патент №10259А, Україна, МПК А 61 К 31/745, А 61 К 47/10. Заявл. 07.08.95. Публ. 25.12.96. Бюл. №4, 1996 р.
- Мазалов В.К. Механизм действия криопротекторов ряда полиэтиленоксидов при холодогом и механическом воздействии на головной мозг. Дисс. ... канд. биол. наук. – Харьков, 1986. – 147с.

- Мазалов В.К., Лина О.В., Пустовойт П.А. Холодовая черепно-мозговая травма // Холодовая травма. – Л., 1985. – С. 46–47.
- Мазалов В.К., Овсянников С.Е., Коваленко Г.В. Влияние криопротекторов и фармакологических веществ на период восстановления организма млекопитающих после кратковременного холодового воздействия // Проблемы криобиологии. – 2001. – №3. – С.15.
- Мазалов В.К., Чеканова В.В., Коваленко Г.В. и др. Криопротекторные свойства узких фракций полиэтиленоксида с молекулярной массой 400 // Тез. доп. Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії». – Харків, 2003. – С.101.
- Овсянников С.Е. Влияние острого охлаждения организма белых крыс на состояние перекисного окисления липидов биомембран. – Харьков, 1996. – 98с.
- Самвелян В.М. Экспериментальная терапия отека головного мозга. – Ереван, 1981. – 128с.
- Чепкий Л.П. Интенсивная терапия отека-набухания мозга // Лікування та діагностика. – 1998. – №2. – С. 46–50.
- Черемской А.К., Прокопюк О.С., Губина-Вакулик Г.И. и др. Влияние криоконсервированного экстракта плаценты на морфофункциональные показатели лабораторных животных при общем охлаждении // Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія. – 2006. – Вип.3, №729. – С. 232–325.
- Чижевский В.В. Влияние острого охлаждения и криопротекторных веществ на биоэлектрическую активность терморегуляторных структур головного мозга крыс. Дисс. ... канд. биол. наук. – Харьков, 1996. – 113с.
- Чудаков А.Ю., Исаков В.Д., Доронин Ю.Г. Острое общее переохлаждение в воде. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия, 1999. – 223с.
- Buijs E.J., Van Zuylen H.J. Metabolic consequences of sorbitol overdose during neurosurgery // J. Neurosurg. Anesth. – 1997. – Vol.9, №1. – P. 17–20.
- Cannon W.B. The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. By Walter B.Cannon, 1927 // Am. J. Psychol. – 1987. – Vol.100, № 3–4. – P. 567–586.
- Gemma M., Cozzi S., Tommasino C. et al. 7,5% Hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures // J. Neurosurg. Anesthesiol. – 1997. – Vol.9. – P. 329–334.
- Himmelseher S. Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2007. – Vol.20, №5. – P. 414–426.
- Jensen K., Ohrström J., Cold G.E., Astrup J. The effects of indomethacin on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism in patients with severe head injury and intracranial hypertension // Acta Neurochir. (Wien). – 1991. – Vol.108, № 3–4. – P. 116–121.
- Nau R. Osmotherapy for elevated intracranial pressure: a critical reappraisal // Clin. Pharmacokinet. – 2000. – Vol.38, №1. – P. 23–40.
- Qureshi A.I., Wilson D.A., Traystman R.J. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline // Neurosurgery. – 1999. – Vol.44, №5. – P. 1055–1063.
- Salve H. Stress: the physiology and pathology of exposure to stress. – Monreal: Acta, 1950. – 214p.
- Schmid P., Wüthrich B. Peranaesthetic anaphylactoid shock due to mannitol // Allergy. – 1992. – Vol.47, №1. – P. 61–62.
- Theilen H., Ragaller M., Koch T. Hypertonic saline solution for reduction of intracranial pressure. Are there doubts? // Anaesthesist. – 2007. – Vol.56, №4. – P. 385–387.
- Wainberg A.D. Hypothermia // Ann. Emerg. Med. – 1993. – Vol.2. – №2, Pt.2. – P. 370–377.
- Worthley L., Cooper D., Jones N. Treatment of resistant increased ICP by hypertonic saline // J. Neurosurgery. – 1988. – Vol.68. – P.478.
- Yoshida A., Shima T., Okada Y. et al. Outcome of patients with severe head injury-evaluation by cerebral perfusion pressure // In: N.Nakamura, T.Hashimoto, M.Yasue (editors) Recent advances in neurotrauma. – Tokio: Springer-Verlag, 1993. – P. 309–312.

**Динаміка внутрішньочерепного тиску після гострої загальної глибокої гіпотермії та
можливі способи його нормалізації
В.К.Мазалов, О.В.В'язовська, С.Є.Овсянников, А.М.Компанієць**

Вивчали динаміку внутрішньочерепного тиску щурів у період самовідігрівання впродовж 5 годин після гострого загального охолодження. Встановлено, що характер змін внутрішньочерепного тиску залежить як від температури водяної лазні, так і від часу перебування щурів у переохоложеному стані. Виявлено піки збільшення внутрішньочерепного тиску на 5 і 30 хвилинах самовідігрівання, після чого значення знижувалися, а через 1,3 години спостерігалось

їх стійке збільшення, внаслідок якого тварини, піддані найбільшому охолодженню, загинули. У роботі обговорюються можливі способи нормалізації внутрішньочерепного тиску, підвищеного внаслідок загального охолодження гомойотермних організмів.

Ключові слова: *внутрішньочерепний тиск, гостре загальне охолодження організму, способи нормалізації внутрішньочерепного тиску.*

The dynamics of intracranial pressure after acute general deep hypothermia and possible strategies of its normalization

V.K.Mazalov, O.V.Vyazovska, S.E.Ovsiannikov, A.M.Kompaniets

The dynamics of intracranial pressure in rats for 5 hours after acute general cooling was studied. We found that intracranial pressure changed depending both on the temperature of the water bath and the time spent in cold water. The levels of intracranial pressure showed peaks at 5 and 30 minutes after cooling, followed by a decrease and a steady increase 1.3 h after cooling. The animals exposed to the deepest cooling died. The possible strategies used for normalisation of the increase in intracranial pressure due to the general cooling in homoiothermal organisms are discussed.

Key words: *intracranial pressure, acute general cooling of an organism, the strategies to normalize intracranial pressure.*

Представлено: **В.В.Давидовим**

Рекомендовано до друку: **В.В.Мартиненко**