

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(Филиал ГНЦ ИБХ РАН)

На правах рукописи

Паликов Виктор Анатольевич

Физиологические возможности применения дыхательной кислородно-гелиевой
смеси при лечении церебральной артериальной газовой эмболии:
экспериментальное исследование

1.5.5 – Физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор биологических наук, профессор
Мурашев Аркадий Николаевич

Пушино 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Внутрисосудистая воздушная эмболия.....	11
1.1.1. Венозная воздушная эмболия	13
1.1.2. Артериальная воздушная эмболия	15
1.2. Динамика воздушного эмбола в сосуде.....	18
1.3. Терапия внутрисосудистой эмболии.....	20
1.4. Газовые смеси в медицине	24
1.4.1. Газовые смеси на основе ксенона.....	25
1.4.2. Газовые смеси на основе аргона.....	26
1.4.3. Газовые смеси на основе криптона	27
1.4.4. Газовые смеси на основе водорода	29
1.4.5. Газовые смеси на основе гелия.....	30
1.5. Ишемия и реперфузия.....	33
1.6. Особенности экспериментальных моделей воздушной внутрисосудистой эмболии	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	41
2.1. Животные	41
2.2. Моделирование внутрисосудистой эмболии.....	43
2.3. Лабораторный ингаляционный комплекс.....	44
2.4. Ингаляционное введение.....	45
2.5. Барокамера	46
2.6. Газовые смеси	47
2.6.1. Кислородно-гелиевая смесь «Геофарм-3».....	47
2.6.2. Медицинский кислород.....	47
2.7. Функциональные тесты	48

2.8. Визуализация поврежденной области мозга	51
2.9. Статистический анализ данных	51
2.10. Серии экспериментов.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	53
3.1. Поиск режима инфузии воздуха во внутреннюю сонную артерию	53
3.2. Физиологические и функциональные изменения при авэ	54
3.3. Использование гипербарии и дыхания кислородом в качестве неотложной помощи при внутрисосудистой воздушной эмболии.....	60
3.4. Изучение эффективности подогретой КГС в нормобарических условиях	65
3.5. Влияние температуры КГС на ее эффективность при экстренной терапии внутрисосудистой газовой эмболии.....	69
3.6. Определение оптимального периода времени от момента возникновения газовой эмболии до применения КГС	75
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Травмы, приводящие к нарушению целостности гемато-альвеолярного барьера, являются основной причиной воздушной эмболии (ВЭ) [Yang et al., 2019]. В конце XX – начале XXI века взрывная травма стала доминирующим видом военной травмы. Исследования, проведенные сотрудниками ВОЗ, показывают, что 79% травм, связанных с боевыми действиями, вызваны взрывными волнами [Meng et al., 2022]. При этом ВЭ является наиболее распространенной причиной гибели после данного вида травм [Bukowski et al., 2023]. Избыточное давление вызывает разрыв альвеолярной стенки и капилляров что, в свою очередь, увеличивает вероятность попадания воздуха в кровоток [Полушин, 2022]. Повреждение легочной ткани и нарушение барьерной целостности сосудов может наблюдаться и при механических травмах в области грудной клетки, например, при переломах ребер, проникающих ранениях или серьезных ушибах [Mitchell et al., 2022; Gomez et al., 2023].

Ятрогенная воздушная эмболия встречается относительно редко, но связана со значительной инвалидизацией и смертностью. Операции на сердце, трансплантация органов, эндоскопия, гемодиализ, биопсия тканей – эти и некоторые другие медицинские манипуляции могут привести к осложнениям в виде ВЭ [Коломенцев и др., 2017; Brown et al., 2023].

Базовое лечение ВЭ включает в себя гипербарическую оксигенацию (ГБО). ГБО уменьшает объем газов, находящихся в крови, а также увеличивает доставку кислорода ишемизированным тканям через плазму крови [Кулешов и др., 2016; Marsh et al., 2023; Bousbaa et al., 2024,]. Альтернативным и распространенным лечением ВЭ, как венозной, так и артериальной, является дыхание 100% кислородом в нормобарических условиях [Сугак и др., 2019]. При этом возникает резкий градиент концентрации газов между кровью и альвеолами, что ускоряет вымывание азота из крови через легкие [Саливочник, 2009]. Несмотря на

изученный механизм действия и доказанную эффективность у вышеуказанных терапий есть недостатки и ограничения. Проведение ГБО требует транспортировки больного к барокамере, причем только наземным видом транспорта, что увеличивает время до оказания помощи [Миннуллин, 2014]. Скорость диффузии кислорода при нормобарии относительно низкая, а проведение оксигенотерапии ограничено по времени. Активные формы кислорода, образующиеся при дыхании 100% кислородом, могут повреждать белки и усиливать перекисное окисление липидов, которое ведёт к тяжёлому повреждению клеточных мембран [Орлов 2021].

Использование дыхательных газовых смесей (ДГС) при нормобарических условиях позволяет избежать проблем, которые наблюдаются в перечисленных ранее методах. Известно, что использование газовых смесей на фоне ВЭ влияет на показатели кровообращения и парциального давления газов внутри сосудов [Verstappen et al., 1977; Sergysels et al., 1978].

Одной из перспективных газовых смесей для экстренной терапии ВЭ является гипероксическая кислородно-гелиевая смесь (КГС). Гелий – инертный газ, обладающий уникальными физическими и химическими свойствами, способными увеличить диффузионную способность газов, что в свою очередь повышает сатурацию крови кислородом [Дудкина, 2022; Хадарцев и др., 2020]. Повышенное содержание кислорода в крови на фоне применения КГС должно помочь ишемизированным тканям справиться с кислородным голоданием.

Анализ литературы продемонстрировал, что применение КГС при гипербарических и нормобарических условиях на фоне декомпрессионной болезни вызывает последовательное сокращение пузырьков воздуха в отдельных тканях [Hyldegaard et al, 2011]. КГС обладает важным клеточным защитным действием в организме [Агафонов и др., 2024; Oei G., 2010]. Было показано, что КГС уменьшает объем инфаркта в экспериментальной модели очаговой церебральной ишемии-реперфузии на животных [Pan Yi et al, 2007] и уменьшает повреждения клеток на модели черепно-мозговой травмы *in vitro* [Coburn et al., 2008].

Попадание газовых эмболов в артерии может вызвать ишемизацию органов и тканей. Цереброваскулярные окклюзии – наиболее часто встречаемое осложнение,

вызванное ВЭ [Hogboms, 2001]. Головной мозг потребляет до 20% кислорода в крови и не обладает, в отличие от мышечной ткани, запасом кислорода [Малыгина, 2019]. Церебральная ишемия приводит к незамедлительным клиническим проявлениям [Кандыба, 2016; Дайнеко и др., 2014; Черных и др., 2022]. В связи с чем головной мозг является основной и в то же время идеальной мишенью для изучения физиологических особенностей АВЭ и методов экстренной терапии данной патологии.

Изучение механизмов, причин, клинических проявлений и альтернативных методов экстренной терапии ВЭ стало приоритетной задачей данной работы.

Цель исследования

Изучение физиологических реакций бодрствующего организма на ишемию головного мозга, вызванную инфузией воздуха во внутреннюю сонную артерию, а также оценка эффективности применения дыхательных газовых смесей в нормобарических условиях для коррекции подобных ишемических состояний.

Задачи исследования

1. Разработать релевантную экспериментальную модель ишемии головного мозга на бодрствующих крысах, этиологическим фактором которой является ВЭ, и провести оценку ключевых функциональных и физиологических изменений, связанных с этим патологическим состоянием;
2. Изучить экстренную терапию ишемии головного мозга, вызванную артериальной воздушной эмболией (АВЭ), в нормобарических условиях с помощью ингаляционного сеанса кислородом у бодрствующих крыс;
3. Изучить экспериментальный метод терапии ишемии головного мозга, вызванную АВЭ, в нормобарических условиях с помощью гипероксической КГС у бодрствующих крыс;

4. Установить оптимальную температуру дыхательной гипероксической КГС для ингаляционного сеанса, применяемого в качестве экспериментального метода терапии ишемии головного мозга.

Научная новизна

В рамках данной работы впервые разработана и описана экспериментальная модель инсульта на бодрствующих крысах при помощи инфузии воздуха во внутреннюю сонную артерию. Клиническая картина максимально приближена к реальной человеческой симптоматике, поскольку крысы находятся в сознании и патологический процесс протекает без вмешательства анестезирующих веществ.

Впервые экспериментально доказано положительное влияние ингаляционных сеансов КГС на течение церебральной ишемии, вызванной ВЭ, используемой в качестве экстренной терапии в нормобарических условиях. Эффект от КГС сопоставим с гипербарическим воздействием, которое является золотым стандартом в терапии внутрисосудистой газовой эмболии различного генеза.

Впервые установлены температурные и временные режимы ингаляционных сеансов. Определен интервал безопасного применения КГС после воздушной эмболизации, при выходе за пределы которого происходит геморрагическая трансформация очага ишемического инфаркта вследствие некротических изменений сосудистой стенки в зоне инфаркта.

Теоретическая и практическая значимость

Разработанная модель ишемии головного мозга, этиологическим фактором которой является ВЭ, позволяет в дальнейшем модернизировать принципы и схемы лечебных мероприятий. Физиологические особенности, а именно, признаки психоза, вегетативной дисфункции, функциональной недостаточности, продемонстрированные в данной работе, могут стать частью дифференциальной диагностики цереброваскулярной газовой эмболии при соответствующем анамнезе

и должны учитываться при симптоматической терапии. Показано положительное влияние гипероксической дыхательной КГС на исход ЦАГЭ. КГС может стать основной газовой смесью, применяемой для экстренной терапии ВЭ при нормобарических условиях. По результатам работы зарегистрирован патент № 2826093 «Способ лечения артериальной воздушной эмболии».

Положения, выносимые на защиту

1. Экспериментальное моделирование ишемии головного мозга на бодрствующих крысах при помощи инфузии воздуха во внутреннюю сонную артерию, позволяет изучать физиологические параметры, свидетельствующие о нарушениях мозгового кровообращения;
2. Ингаляционный сеанс подогретой гипероксической КГС в отличие от медицинского кислорода, вызывает эффект, сравнимый с гипербарической терапией и устраняет ишемию ткани головного мозга, связанную с газовой эмболией;
3. Наличие положительного эффекта КГС напрямую зависит от температуры и периода от начала ишемии до ингаляционного сеанса.

Личный вклад автора

Личный вклад диссертанта заключается в формировании научной концепции исследования, формулировке цели и задач данной работы, планировании и подготовке экспериментов. Такие методики как моделирование цереброваскулярной эмболии, ингаляционное введение, изучение физиологических особенностей, проведение функциональных тестов, некропсия, анализ площади инфаркта головного мозга, гистологический анализ выполнялись непосредственно автором от сбора первичных данных до обработки полученных результатов. Диссертант принимал активное участие в разработке отечественного лабораторного ингаляционного комплекса для лабораторных грызунов, который

отвечает международным требованиям, указанным в организации экономического сотрудничества и развития (англ. OECD). Статистический анализ полученных данных, интерпретация результатов, подготовка текста диссертационной работы, а также формулировка заключения и выводов проведены непосредственно диссертантом.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов исследования, сообразных поставленной цели и задачам, применением уместных способов статистического анализа полученных данных. Исследование выполнено с одобрения и под контролем биоэтической комиссии филиала ГНЦ ИБХ РАН. Каждая экспериментальная группа животных, за исключением групп для отработки модели, включала в себя не менее 8 животных для проведения статистической обработки полученных результатов. Все исследования были выполнены с участием разных контрольных групп, соответствующих задачам исследования. Оборудование, используемое при изучении локомоторной активности, спирометрии, артериального давления, пульса, температуры тела, координации, является специализированным для проведения доклинических исследований. Все манипуляции на крысах были выполнены согласно стандартным операционным процедурам лаборатории биологических испытаний филиала ГНЦ ИБХ РАН, имеющей международную и российскую аккредитацию GLP.

Апробация работы

Основные результаты и положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научных конференциях: доклад на 27-ой Пущинской школе-конференции молодых ученых с международным участием «Биология – наука XXI века» (Пущино, 2024); XX ежегодная научно-практическая конференция

«Биомедицина и биомоделирование» (Светлые горы, 2024); научно-практическая конференция «Трансляционная медицина будущего: использование животных-биомоделей и генетических технологий в создании новых подходов и технологий здоровьесбережения населения» (Пушино, 2024); третий Саммит разработчиков лекарственных препаратов «Сириус. Биотех» (Сириус, 2025).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах из перечня ВАК РФ и баз данных RSCI/Scopus/Web of Science, 1 патент и 1 тезис доклада.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа построена по классическому принципу и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, методические вопросы исследований и характеристика экспериментального материала, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, список сокращений и список литературы. Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками, содержит 7 таблиц. В список литературы включено 224 источников, из них 77 отечественных и 147 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Внутрисосудистая воздушная эмболия

Этимология слова «эмболия» связана с греческим термином, означающим «пробку». Родоначальником тематики «эмболий» по праву считается Рудольф Вирхов. В 1847 году им была опубликована работа под названием «Ueber die akut Entzündung der Arterien», где, опираясь на исследования ученых того времени было сформировано основное заключение, говорящее об удаленном происхождении эмболов от места где они обнаружены при вскрытии [Virchow, 1847]. В 1856 году он ввел в научную медицинскую литературу термины «эмбол», «эмболия», «тромб», «тромбоз» [Virchow, 1856].

Однако описанные случаи ВЭ появились за несколько десятилетий до понимания патологического процесса. Например, первые эксперименты на животных датируются 1667 г., когда Франческо Реди вводил воздух внутривенно разным животным, что впоследствии приводило к их гибели [Senn et al., 1885]. Итальянский анатом Джованни Морганьи в 1769 году обсуждал первые случаи АВЭ в своих исследованиях [Fries et al., 1957].

В 1852 году русский хирург и анатом Н.И. Пирогов осуществил серию экспериментов, которые показали, что медленное введение воздуха в сосудистую систему может быть относительно безопасным. Николай Иванович продемонстрировал, что значительное количество газа можно ввести без угрозы для жизни животного, если делать это осторожно и постепенно. Однако Пирогов также подчеркнул важный момент: резкое введение даже небольших объемов воздуха может привести к летальному исходу. Этот контраст в реакциях на различные методы введения показывает, что скорость и количество газа, поступающего в кровеносную систему, имеют критическое значение для его воздействия на организм [Мазинг, 2010]. В результате многочисленных опытов Пирогов также пришел к выводу, что воздух может «входить» в поврежденные вены за счет отрицательного давления внутри сосудов [Мазинг, 2010].

В 1881 году В.В. Пашутин в эксперименте с собакой весом 9 кг, продемонстрировал, что непрерывное введение 60 куб. см воздуха в яремную вену не вызывает отклонений состояния, в то время как введение 50 куб. см воздуха в течение нескольких секунд приводит к летальному исходу [Монастырская и Бляхман, 1963].

В своих работах И.В. Давыдовский утверждал, что эмболию следует трактовать как клинико-анатомический синдром, поскольку расстройства кровообращения, наблюдаемые при этом состоянии, зависят не только от механического закупоривания, но и от рефлекторно-спастических реакций, происходящих как внутри сосуда, так и за его пределами, а иногда даже в других органах [Монастырская и Бляхман, 1963].

В конце 19-го и начале 20-го веков количество сообщений о воздушной эмболии увеличилось. Появились методы терапии, которые применяются и по настоящее время. Одним из таких методов является положение, лежа на спине с опущенной головой [Van Allen et al., 1929; Mitchell et al., 2022]. В 1947 году Томас Дюрант предложил маневр Дюранта, который включал положение пациента в положении Тренделенбурга и лежа на левом боку, как терапевтическую меру для предотвращения обструкции оттока из правого желудочка при подозрении на ВЭ [Durant et al., 1947]. Дюрант также проиллюстрировал, что АВЭ может вызывать локализованную ишемию головного мозга.

Таким образом, тема ВЭ остаётся в центре внимания научных исследований и клинической практики на протяжении последних 250 лет. В начале своего исторического пути ВЭ рассматривалась банально как механическое препятствие в кровеносных сосудах, когда инородные тела, в том числе воздушные пузырьки, блокировали нормальный кровоток. Однако с течением времени, внимание учёных стало сосредоточено не только на механическом аспекте обструкции сосуда, но и на изучении того, как ВЭ влияют на гемодинамику, обмен веществ, рефлекторные реакции, вазоконстрикцию, изменение сердечного ритма, систему гемостаза, воспалительные процессы, целостность тканей и многое другое.

1.1.1. Венозная воздушная эмболия

Венозная воздушная эмболия (ВВЭ) является опасным осложнением, когда атмосферный воздух из операционного поля попадает в кровеносную систему через вены [Jadik et al., 2009]. Возникновение ВВЭ было впервые описано итальянским врачом Ф. Реди в 1667 году [Albin, 2011]. Он сообщил о случаях смерти животных после экспериментального введения воздуха в их вены. В 1846 году Р. Вирхов ввел термин "воздушная эмболия" для описания попадания воздуха в венозную систему во время хирургических операций [Cottrell et al., 2010]. С развитием хирургической практики количество сообщений об этом осложнении значительно увеличилось. В литературе описаны случаи ВВЭ практически при любых типах хирургических операций, где производилось разрезание или прокол венозных сосудов [Mirski, 2007; Palmon, 1997]. Традиционно, операции с высоким риском ВВЭ включают краниотомии в области задней черепной ямы, кесарево сечение, травматологические и лапароскопические операции.

ВВЭ может распространяться через два основных пути: через нижнюю полую вену в печень или в правые отделы сердца и малый круг кровообращения. Если объем пузырьков превышает 50 куб. см, то легкие не могут справиться с их очищением, что приводит к образованию воздушной пробки в правом желудочке. В результате, кровоток из правых отделов сердца снижается, что вызывает повышение центрального венозного давления и снижение артериального давления в легочной системе. Если объем пузырьков меньше, они могут пройти через выносящий тракт правого желудочка и остановиться в легочных артериолах. Это приводит к снижению кровотока и сужению сосудов, увеличивая давление в правом желудочке [McCarthy, 2016, 2017].

Воздушный пузырек, обладающий определенным размером и скоростью, может двигаться против течения крови в венах, включая направление к голове (Рисунок 1.1.). Пузырьки большего размера обладают большей плавучестью, чем пузырьки меньшего размера, поэтому они с большей вероятностью будут подвергаться действию ретроградного потока, который может позволить пузырьку

достичь мозга и вызвать ВВЭ головного мозга [Schlomp, 2014]. Если пациент находится в вертикальном положении, большие пузырьки более вероятно попадут в мозг [Schlomp, 2005].

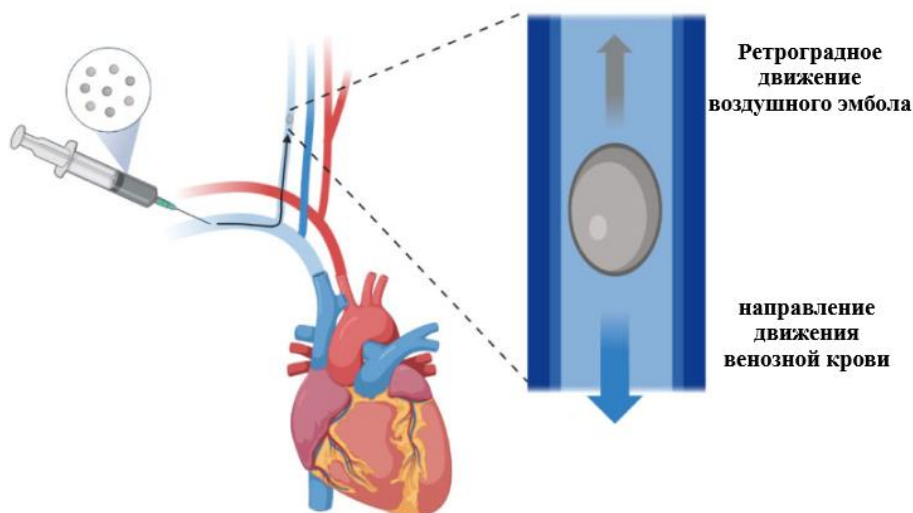


Рисунок 1.1. Схематичное изображение ретроградного движения воздушного пузырька. [Marsh et al., 2023] с изменениями

Декомпрессионная болезнь (ДКБ) является также одной из причин появления газовых пузырьков в малом круге кровообращения. При этом пузырьки имеют эндогенное происхождение и образуются из растворенного газа [Mitchell, 2019]. ДКБ возникает, когда пузырьки газа образуются в тканях организма в результате снижения давления окружающей среды и вызывают повреждение сосудов и тканей. Поскольку парциальное давление газа пропорционально общему абсолютному давлению, уменьшение давления окружающей среды приведет к вытеснению газа из раствора вследствие перенасыщения и наоборот.

Аэроземболия в малом круге кровообращения вызывает немедленное повышение давления в легких, что приводит к расширению правого желудочка и развитию сердечной недостаточности из-за выброса вазоактивных веществ, таких как эндотелин-1. Быстрое попадание больших объемов воздуха в венозную систему может нарушить фильтрационную функцию легочных сосудов, вызвав множество клеточных изменений. Последствия воздушной эмболии для сосудов легких могут быть серьезными и включать воспалительные изменения, такие как накопление тромбоцитов, фибрина и нейтрофилов. Также возможно вторичное повреждение,

вызванное активацией комплемента и высвобождением медиаторов и свободных радикалов, что может привести к повышению проницаемости сосудистых стенок капилляров и возникновению некардиогенного отека легких [Moon, 2019; Mirski et al., 2007].

1.1.2. Артериальная воздушная эмболия

Артериальная воздушная эмболия (АВЭ) - это патологическое состояние, которое возникает в результате попадания воздуха или газов в артериальную систему, что может привести к окклюзии сосудов.

Одной из причин попадания воздушных пузырьков в артериальную систему сосудов является нарушение целостности аэрогематического барьера, который представляет собой тонкую мембрану, отделяющую альвеолы легких от капилляров, что обеспечивает газообмен и предотвращает попадание воздуха в систему кровотока [Аношина и Савельева, 2021]. Этот барьер играет критическую роль в легочной функции, обеспечивая эффективное усвоение кислорода и удаление углекислого газа. Однако, если барьер повреждается, например, в результате баротравмы легких, это может привести к серьезным последствиям, таким как АВЭ [Повзун, 2015]. Это может произойти, в частности, если водолаз во время всплытия задерживает дыхание [Mitchell, 2022]. Воздух, захваченный легкими на глубине, при всплытии будет увеличиваться в объеме в соответствии с законом Бойля, что приведет к разрыву альвеол и перемещению воздуха непосредственно в легочное венозное кровообращение [Neuman, 2002].

В условиях острого респираторного синдрома, особенно в контексте пандемии COVID-19, использование аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) стало критически важной практикой для поддержания дыхательной функции у пациентов с тяжелыми формами заболевания [Иванова и др., 2020; Ядревцева и др., 2021]. В то время как ИВЛ может существенно улучшить шансы на выживание, данная манипуляция также сопряжена с рядом рисков, в том числе с повышенным потенциалом развития баротравм. В условиях ИВЛ такие повреждения могут

возникать в результате неадекватного контроля параметров вентиляции [Кузьмичев и др., 2017, 2018; Друк и др., 2022; Ясногородский и др., 2023].

Одним из наиболее опасных и специфических факторов, способствующих развитию АВЭ, является баротравма легких, полученная в результате минно-взрывной травмы. Это состояние особенно актуально для военных действий и террористических актов, где вероятность таких травм значительно возрастает. Детонация приводит к резкому изменению окружающего атмосферного давления, создавая сверхзвуковую «взрывную волну избыточного давления», что может вызвать разрыв альвеол и попадание воздуха в сосуды. [Нечаев и др., 2010; Соловьев и др., 2015, 2016]. По данным исследований ВОЗ, 79% травм, связанных с боевыми действиями, обусловлены минно-взрывными повреждениями, а ВЭ является одной из наиболее частых причин гибели после данного вида травм [Минченко, 2003; Meng et al., 2022].

Механическая травма грудной клетки также может привести к воздушной эмболии церебральных артерий [Reith, et al., 2016; Soh et al., 2022].

Воздушные эмболы, образовавшиеся в венах, могут попасть в большой круг кровообращения через патологические аномалии, такие как открытое овальное окно или внутрилегочный шунт, и затем вызывают окклюзию артерий, что может приводить к тяжелым последствиям, включая инфаркт органов и систем [Лаптева и др., 2020; Белопасова и др., 2024]. Эта форма эмболии является редким, но потенциально серьезным осложнением, которое может возникнуть в результате различных медицинских вмешательств. Исследования показывают, что распространенность открытого овального окна в популяции составляет около 25%, что указывает на значительный риск развития парадоксальной воздушной эмболии у пациентов [Бова и др., 2017; Кужель и др., 2014]. Также определенный процент пузырьков, находящихся в венозном кровообращении, может пройти через легочные капилляры и попасть в артериальное кровообращение (Рисунок 1.2.).

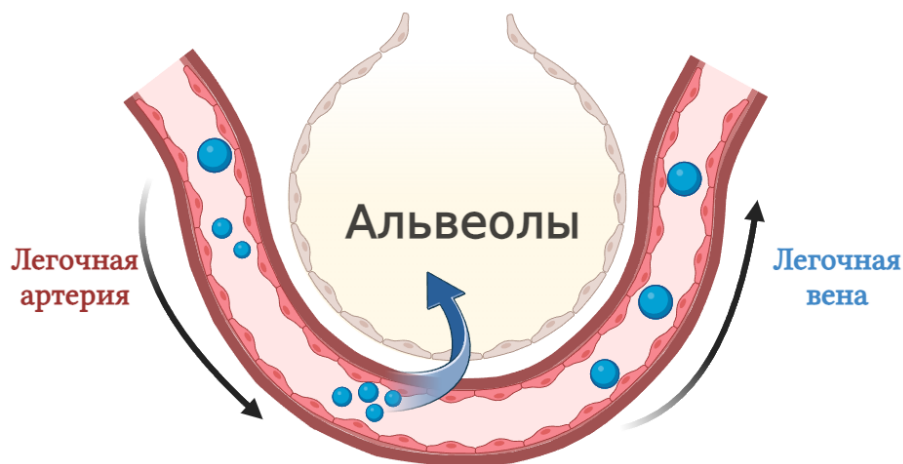


Рисунок 1.2. Попадание венозного воздушного эмбола в артериальный кровоток через капилляры легкого. [Marsh et al., 2023] с изменениями

Попадание воздуха в большой артериальный круг кровообращения может вызвать признаки артериальной ишемии органов-мишеней, которая чаще всего является повреждением головного мозга [Hung et al., 1998; Chuang et al., 2019; Sakai et al., 2001; Gursoy et al., 2012]. Окклюзия артериальных сосудов головного мозга является более частым проявлением АВЭ из-за преобладания артериального кровотока, который обходит коронарные сосуды, поскольку пузырьки следуют за более высоким потоком крови в мозговой кровоток.

Основная проблема, с которой сталкивается врач в процессе диагностики ЦАВЭ, заключается в том, что симптомы не являются специфическими и во многом перекрываются с симптомами тромбоэмболии сосудов головного мозга [Котов и др., 2004].

Одним из наиболее характерных признаков является появление неврологических симптомов. Если воздушная эмболия затрагивает среднюю мозговую артерию, которая кровоснабжает значительную часть полушарий мозга, у пациента может возникнуть слабость или гемипарез, афазия или потеря чувствительности в конечностях. Часто наблюдаются нарушения пространственного восприятия, например, игнорирование одной стороны тела или окружающего пространства. Также возможны проблемы со зрением, такие как выпадение полей зрения или двоение в глазах [Бобрик, 2014; Ковальчук и др., 2016].

Также у пациентов могут наблюдаться общемозговые проявления, такие как сильная головная боль, головокружение, тошнота и рвота. В тяжелых случаях возможна потеря сознания или судороги. Если воздушная эмболия связана с ДКБ, к неврологическим симптомам могут добавиться боль в суставах, ощущение покалывания в конечностях и общая слабость [Мясников и др., 2018].

Определение причин и механизма возникновения симптомов у пациентов с риском ЦАВЭ требует комплексного подхода, включающего клиническое наблюдение, анализ анамнеза и, при необходимости, применение современных исследований, таких как КТ или МРТ мозга, для постановки точного диагноза [Лаптева и др., 2020].

1.2. Динамика воздушного эмбола в сосуде

Важным фактором, который объясняет различия в патогенезе ВЭ и эмболии тромбами, является теория, предложенная Тейлором и Бретертоном. Согласно этой теории, при проникновении воздушного пузырька в мелкие сосуды микроциркуляторного русла головного мозга, он подвергается деформации и удлинению, а вокруг него формируется тонкий смазывающий слой [Taylor, 1961; Bretherton, 1961]. Благодаря этому скользкому слою, пузырек продолжает движение, не вступая в прямой контакт с эндотелием сосудов и не прилипая к их стенкам [Klinger et al., 2011]. По мере продвижения пузырька в более узкие сосуды, его поверхность деформируется (пузырь Тейлора), а давление внутри воздушного эмбола возрастает. Это приводит к увеличению лобового сопротивления, вызванного сжатием смазочной пленки. В результате скорость движения пузырька постепенно снижается. В хвостовой части пузырька возникает рециркуляция форменных элементов крови, что способствует слипанию фибриногена, тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, формируя сгусток в этой области. Однако благодаря сохраняющейся смазочной пленке вокруг пузырька, часть клеток крови продолжает движение по кровотоку (Рисунок 1.3).

Ключевым отличием воздушной эмболии от тромбоэмболии является наличие пространства между эмболом и стенкой сосуда, что позволяет поддерживать микроперфузию крови даже при частичной окклюзии сосуда. Этот механизм объясняет, почему воздушная эмболия может вызывать менее выраженные ишемические повреждения по сравнению с тромбоэмболией, при которой сгусток плотно прилегает к стенке сосуда, полностью блокируя кровоток.

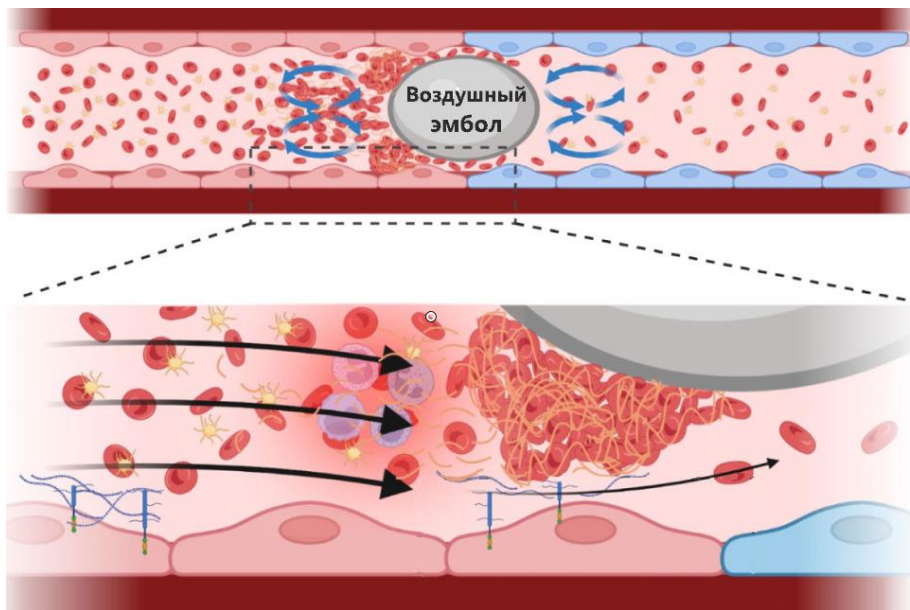


Рисунок 1.3. Образование клеточного сгустка на хвосте воздушного эмбола. [Marsh et al., 2023] с изменениями

Накопление тромбоцитов, фибрина, активированных лейкоцитов и эритроцитов вокруг газового пузырька, который продолжает движение по течению в более мелкие сосуды, может стать причиной развития ишемии. Активация лейкоцитов усиливает воспалительный ответ, что приводит к повышению вязкости крови и значительному снижению кровотока. Этот процесс усугубляет ишемические повреждения тканей, создавая порочный круг воспаления и микроциркуляторных нарушений.

Было установлено, что гепарансульфаты, входящие в состав эндотелия сосудов, активно взаимодействуют с воздушным пузырьком и его хвостовым сгустком. Гепарансульфаты представляют собой ковалентно связанные полисахаридные цепи, которые являются частью протеогликанов, известных как синдеканы. Синдеканы играют ключевую роль в обеспечении

механочувствительных свойств эндотелия. В частности, синдекан-4 опосредует передачу внеклеточного напряжения сдвига, действующего на гепарансульфаты, во внутриклеточный домен. Это приводит к фосфорилированию и активации протеинкиназы C, которая усиливает передачу апоптотических сигналов через деполяризацию митохондрий в эндотелиальных клетках.

Кроме того, сигнальные молекулы инозитолтрифосфата активируют кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает высвобождение и накопление цитоплазматического кальция. Избыток цитоплазматического кальция нарушает целостность адгезионных соединений, что приводит к разрушению плотных контактов между эндотелиальными клетками. Это, в свою очередь, увеличивает проницаемость эндотелия и способствует развитию периваскулярного отека.

Также было продемонстрировано, что воздушная эмболия стимулирует повышение уровня тканевого фактора и активацию компонента 3 комплемента (C3). Эти процессы способствуют развитию тромбовоспаления — комбинированного патологического состояния, характеризующегося одновременным усилением тромбообразования и воспалительной реакции [Eckmann et al., 2021; Klinger et al., 2014]. Таким образом, воздушная эмболия не только вызывает механическую окклюзию сосудов, но и запускает сложный каскад биохимических и клеточных реакций, которые усугубляют повреждение тканей и способствуют развитию системных осложнений.

1.3. Терапия внутрисосудистой эмболии

Терапия ВЭ, будь то венозной или артериальной, включает дыхание медицинским кислородом. Кислородная терапия позволяет повысить содержание кислорода в крови и улучшить оксигенацию тканей, что может помочь снизить риск осложнений и улучшить прогноз. Одной из стратегий применения кислорода при воздушной эмболии является дыхание 100% кислородом с помощью маски или канюли. Это повышает концентрацию кислорода в альвеолярном газе и ускоряет

удаление азота из крови через легкие. Применение кислорода имеет терапевтический потенциал для лечения ишемического инсульта по нескольким причинам: нормобарическая оксигенация доступна, проста в применении, неинвазивна, может использоваться сразу после начала инсульта, переносится в течение относительно длительных периодов времени без последствий. Отмечается, что применение кислорода может остановить область полутени и потенциально позволить начать реперфузию в более поздние моменты времени [Henninger et al., 2006; Pagano и Barazzone-Argiroffo, 2003]. Существует ряд исследований, показывающих, что применение 100% кислорода уменьшает объем ишемического поражения [Flynn and Auer, 2002; Henninger et al., 2007; Wang et al., 2023; Michalski et al., 2011; Singhal et al., 2005]. Эти наблюдения предполагают, что оксигенация в нормобарических условиях потенциально может быть применена на догоспитальном этапе или по прибытии для продления и улучшения полутеновой выживаемости у пациентов с ишемическим инсультом.

До 1970-х годов существовала только минимально эффективная терапия, которая включала только маневр Дюранта и введение 100% кислорода через аппарат без ребризера. В это время ГБО еще не была представлена как предпочтительный метод лечения рекомпрессии ВЭ [Oppenheimer et al., 1953]. В последующие два десятилетия произошел значительный рост числа исследований благодаря лучшей доступности ультразвука и новым инструментам для диагностики иммунологических и гемостатических последствий воздушной эмболии сосудов [Bergh et al., 1993; Huang et al., 1997; Vik et al., 1994].

Базовое лечение воздушной эмболии включает ГБО. Однако, существуют другие меры лечения, которые применяются в сочетании с ГБО. Хотя ВЭ, вызванная инвазивными нехирургическими процедурами, считается редкостью, тяжелые симптомы и относительная осуществимая предотвратимость делают полезным изучение как лечения, так и профилактики воздушной эмболии [Freund et al., 2012; Wherrett et al., 2002]. Несколько экспериментальных исследований на животных пролили свет на профилактику, лечение и потенциальное клиническое течение воздушной эмболии [Williams et al., 2001; Hossmann 1998]. Ранее было

описано, что воздух в артериальном мозговом кровообращении может вызывать немедленное повышение внутричерепного давления (ВЧД), приводящего к «крайне неоднородному распределению» мозгового кровотока с локализованной гетерогенной ишемией и гиперемией. Считается, что это является причиной рецидива симптомов с возобновлением атмосферного давления после ГБО, что хорошо описано в литературе [Beevor et al., 2016; Tempel et al., 2006].

ГБО повышает парциальное давление кислорода и концентрацию активных форм кислорода в крови и тканях. Повышенное давление кислорода может быть полезным при внутрисосудистых газовых эмболиях, однако из-за их цитотоксических свойств избыток активных форм кислорода в тканях может привести к осложнениям после ГБО [McMonnies, 2015]. В этой связи новые протоколы ГБО включают комбинацию с медикаментозной терапией. Исследования показывают, что раннее начало ГБО в сочетании с антиоксидантами может улучшить нейропротекцию [Cozene et al., 2020].

Не смотря на очевидные положительные эффекты повышенного парциального давления кислорода при ишемиях, стоит не забывать о возможных последствиях длительной оксигенации. В первую очередь это гипероксическая вазоконстрикция, которая происходит за счет связывания эндотелиального оксида азота супероксиданионами с последующей утратой вазодилаторного компонента базального сосудистого тонуса [Жиляев и др., 2019]. К тому же увеличенное парциальное давление кислорода в крови может приводить к образованию свободных радикалов, что вызывает окислительный стресс. Это может повреждать клеточные мембраны, ДНК и другие клеточные структуры, что в свою очередь усугубляет ишемические повреждения [Пожилова и др., 2015].

В последние годы эндоваскулярные методы стали важным направлением в лечении воздушной эмболии, включая ЦАВЭ. Использование стентов и специальных фильтров позволяют непосредственно удалять пузырьки воздуха из сосудов и восстанавливать кровоток, что особенно важно при поражении крупных артерий, таких как средняя мозговая артерия [Belton et al., 2017; Kalani et al., 2017; McCarthy et al., 2017]. Благодаря минимальной инвазивности и высокой точности,

эндоваскулярные техники способны быстро устранять эмболы, минимизируя повреждение тканей мозга.

Основное преимущество эндоваскулярных методов заключается в их способности быстро восстанавливать кровоток, что критически важно для предотвращения необратимых неврологических повреждений. Процедуры выполняются через небольшой прокол в артерии, что снижает риски осложнений по сравнению с открытыми хирургическими вмешательствами. Использование рентгенологического контроля позволяет точно локализовать и удалить воздушные пузырьки, что делает эти методы особенно эффективными в сложных случаях.

Несмотря на значительные успехи, эндоваскулярные техники имеют свои ограничения. Они требуют наличия дорогостоящего оборудования и опыта специалистов, что может быть недоступно в небольших медицинских учреждениях. Кроме того, существуют риски осложнений, таких как повреждение сосудов или кровотечение. Тем не менее, эндоваскулярные подходы могут стать стандартом в лечении воздушной эмболии, особенно в сочетании с традиционными методами, такими как ГБО.

Поддерживающая (симптоматическая) терапия при цереброваскулярной окклюзии воздушным эмболом, направлена на стабилизацию состояния пациента, предотвращение дальнейшего повреждения мозга и поддержание жизненно важных функций. Основные меры включают обеспечение адекватного кислородного снабжения, контроль артериального давления и поддержание нормального уровня глюкозы в крови. При необходимости проводится искусственная вентиляция легких, особенно если у пациента наблюдается угнетение дыхательной системы. Для снижения внутричерепного давления и предотвращения отека мозга могут использоваться диуретики или кортикостероиды. Также важно поддерживать водно-электролитный баланс и предотвращать инфекционные осложнения, особенно у пациентов в тяжелом состоянии [Скворцова и др., 2007].

Противовоспалительные препараты, включая иммуномодуляторы, могут применяться для уменьшения воспалительной реакции, которая часто

сопровождает ишемическое повреждение мозга. Например, препараты на основе интерлейкинов или ингибиторы цитокинов помогают снизить нейровоспаление и улучшить восстановление тканей. Нейропротекторы, такие как цитиколин или церебролизин, используются для защиты нейронов от дальнейшего повреждения и стимуляции восстановительных процессов в мозге [Ершов, 2009; Яворская и др., 2012]. Эти препараты могут улучшать когнитивные функции и снижать риск долгосрочных осложнений.

1.4. Газовые смеси в медицине

В медицине дыхательные газовые смеси находят широкое применение для решения разнообразных задач, таких как поддержание нормального дыхания, облегчение дыхания при респираторных заболеваниях, проведение анестезии, исследование функции легких и множество других медицинских процедур. Внутренняя среда организма животных и человека, находящихся в воздушной среде и дышащих воздухом, пожалуй, наиболее открыта для газообразных веществ, поскольку их транспорт в тканях происходит преимущественно путем простой диффузии. Именно поэтому газы играют ключевую роль в формировании свойств внешней среды, которая является основой биосферы Земли. Особенности строения и проницаемости биологических мембран, которые всегда в той или иной степени проницаемы для газов, позволяют утверждать, что изменения состава или физических характеристик газовой среды обитания неизбежно приводят к изменениям состава и физических характеристик внутренней среды организма. Этот тезис подтверждается всей историей физиологии дыхания – начиная с создания «Пневматического института» в XVII веке и до современных исследований [Павлов и др., 2005].

Смеси кислорода с инертными газами (такими как гелий, аргон, неон, криптон, ксенон) проявляют физиологическую активность как в условиях нормального, так и повышенного давления. При изменении качественных и количественных характеристик замещающей газовой смеси содержание кислорода в ее составе

должно находиться в пределах 12-85%. Для введения кислородосодержащих газовых смесей используются различные устройства, такие как дыхательная маска, интубационная трубка, шлем, камера интенсивной терапии или локальный колпак. Введение таких смесей может осуществляться как в естественном, так и в принудительном режиме. Воздействие газовых смесей происходит при барометрическом давлении от 0,35 до 4 кг/см² и при температуре от 18 °С до 100 °С. Продолжительность введения замещающей смеси может варьироваться от 4 секунд до 24 часов. После введения газовой смеси биологический объект подвергается ее воздействию в течение периода от 5 секунд до 7 суток. В состав кислородосодержащих газовых смесей могут быть включены дополнительные ингалирующие и лечебные вещества, такие как аэрозольные препараты, антибиотики, бронхолитики или противовоспалительные средства, что расширяет их терапевтический потенциал.

1.4.1. Газовые смеси на основе ксенона

ДГС на основе ксенона активно используются в медицинской практике, прежде всего, для проведения ксеноновой анестезии и эффективного обезболивания. Механизм действия ксенона как анестетика обусловлен его уникальной способностью взаимодействовать с ключевыми рецепторами центральной нервной системы. Ксенон блокирует NMDA-рецепторы, которые играют важную роль в передаче болевых сигналов, а также модулирует активность рецепторов глицина, что приводит к снижению возбудимости нейронов и достижению выраженного анальгезирующего эффекта [Zhang et al., 2021; Lavour et al., 2017]. Эти свойства делают ксенон ценным инструментом в анестезиологии, особенно в случаях, когда требуется минимизировать побочные эффекты, связанные с использованием традиционных анестетиков.

Помимо анестезирующего действия, ксенон обладает выраженным нейропротекторным эффектом. Он защищает нервные клетки от повреждений, вызванных ишемией, гипоксией, воспалением и другими патологическими

процессами [Cattano et al., 2011; Yang T. et al., 2014; Morais et al., 2014; Zhu et al., 2020; Zhang et al., 2021]. Нейропротекторные свойства ксенона связаны с его способностью уменьшать окислительный стресс, подавлять апоптоз нейронов и улучшать энергетический метаболизм клеток. Это делает его перспективным средством для применения в неврологии, реаниматологии и других областях медицины, где требуется защита нервной ткани от повреждений.

В последние годы врачи и исследователи активно изучают потенциальное применение ксенона в лечении пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и другими тяжелыми респираторными состояниями. Показано, что ксенон способствует восстановлению функции легких, в том числе за счет улучшения состояния сурфактанта — вещества, которое предотвращает спадение альвеол и поддерживает газообмен [Evtushenko et al., 2023]. Это открывает новые возможности для использования ксенона в терапии критических состояний, связанных с дыхательной недостаточностью.

Кроме того, ксенон демонстрирует потенциал в купировании симптомов отмены опиоидов. Исследования показывают, что применение ксеноновых газовых смесей ингибирует активность симпатической нервной системы, что помогает снизить выраженность абстинентного синдрома и облегчить состояние пациентов, проходящих лечение от опиоидной зависимости [Kaufman et al., 2023]. Это делает ксенон многофункциональным средством, которое может быть использовано не только в анестезиологии, но и в наркологии.

1.4.2. Газовые смеси на основе аргона

Аргон, являясь третьим по распространенности элементом в атмосфере Земли, отличается доступностью и низкой стоимостью получения, что делает его привлекательным для медицинского применения. Его механизмы действия при патологических состояниях организма активно изучаются. Например, при воспалительных процессах аргон способен уменьшать выработку

провоспалительных медиаторов, таких как простагландины и цитокины, что способствует снижению воспаления и болевых ощущений [Balasmo et al., 2023].

В медицинской практике аргон может быть использован для создания специальной среды для хранения тканей и органов, например, при трансплантологии. Инертная среда на основе аргона помогает минимизировать окислительные процессы и повреждение биологических материалов, что повышает их жизнеспособность и увеличивает сроки хранения. Кроме того, аргон активно применяется в хирургии, где он используется для создания инертной атмосферы во время лазерных или электрохирургических процедур [Balasmo et al., 2023].

Кроме того, аргоновая газовая смесь обладает выраженными антиоксидантными свойствами [Martusevich et al., 2022]. Она способна нейтрализовать свободные радикалы и предотвращать окислительное повреждение клеточных структур, включая ДНК, белки и липиды. Это особенно важно при патологических состояниях, связанных с повышенным окислительным стрессом, таких как ишемия, реперфузионное повреждение и хронические воспалительные заболевания.

Аргон также демонстрирует нейропротекторные свойства, что делает его ценным инструментом в неврологии. Исследования показывают, что аргоновая газовая смесь способна уменьшать гипоксию и подавлять апоптоз нервных клеток, что может быть полезным при лечении нейродегенеративных заболеваний и последствий инсульта [Scheid et al., 2022].

Наконец, аргоновая газовая смесь способна улучшать микроциркуляцию крови и кислородное снабжение органов и тканей, что может быть полезным при различных патологиях, связанных с нарушениями кровообращения, в том числе при инсульте [Zhao et al., 2016; Höllig et al., 2016; Brücken et al., 2015].

1.4.3. Газовые смеси на основе криптона

Криптон – инертный газ, относящийся к группе благородных газов, обладает рядом физико-химических свойств, которые обуславливают его потенциальное

применение в медицине. Его высокая плотность (3,749 г/л при нормальных условиях) и низкая растворимость в воде играют важную роль в его поведении в газовых смесях. Кроме того, криптон демонстрирует слабые анестезирующие свойства, что связано с его способностью взаимодействовать с липидными мембранами и модулировать активность ионных каналов [Куссмауль и др., 2007].

Кислородно-криптоновые смеси, содержащие 30-50% криптона, активно исследуются в медицинской практике. Одним из ключевых направлений является их использование для защиты тканей при ишемии и реперфузии. Исследователи утверждают, что ингаляция криптон-кислородной смесью (70% / 30%) оказывает нейропротективный эффект при фотоиндуцированном ишемическом инсульте [Шумов и др., 2023]. Нейропротективное действие криптона при ишемии мозга реализуется через несколько взаимосвязанных механизмов: ингибирование GSK-3 β и активацию АКТ, что предотвращает митохондриальную дисфункцию и апоптоз; активацию Nrf2, усиливающую антиоксидантную защиту; и снижение воспалительного ответа через подавление NF- κ B [Antonova et al., 2024]. Кроме того, криптон изучается в контексте нейропротекции, где его способность модулировать NMDA-рецепторы может играть ключевую роль в предотвращении эксайтотоксичности, вызванной избытком глутамата.

Применение гипоксической криптоновой смеси повышает выживаемость животных в условиях гипоксии с концентрацией кислорода 4%. Криптон в нормобарических условиях не обладает анестезирующим эффектом, однако при повышенном давлении криптон может выступать в качестве анестетика [Ананьев, 2012; Солдатов и др., 2021].

Помимо этого, криптон демонстрирует противовоспалительные свойства, снижая уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , что может быть полезным при лечении воспалительных процессов [Kabiolskiy et. al., 2024].

1.4.4. Газовые смеси на основе водорода

Водород представляет собой уникальный терапевтический медицинский газ, который активно изучается в рамках клинических и экспериментальных моделей различных заболеваний. Его применение охватывает широкий спектр биомедицинских областей, включая кардиологию, неврологию, пульмонологию и трансплантологию. Основной интерес к водороду связан с его мощными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Водород способен селективно нейтрализовать АФК, не затрагивая при этом физиологически важные радикалы, участвующие в клеточной сигнализации [Huang et al., 2010]. Кроме того, водород может действовать как газообразная сигнальная молекула, аналогично оксиду азота [Itoh et al., 2009].

Также ключевым направлением исследований является использование водорода для защиты легких от повреждений, вызванных различными патологическими состояниями. Например, ингаляционное применение водорода продемонстрировало эффективность в уменьшении повреждения легких на модели гипервентиляции [Huang et al., 2010]. Исследования *in vivo* подтвердили, что использование водорода уменьшает отек легких, подавляет воспалительную реакцию и улучшает выживаемость тканей после трансплантации [Kawamura et al., 2011; 2010].

Вдыхаемый водород индуцирует экспрессию фермента гемоксигеназы-1, который играет ключевую роль в защите тканей от окислительного стресса и воспаления [Tenhunen et al., 1968]. Гемоксигеназа-1 обладает мощными противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами, что делает его важным компонентом клеточной защиты [Tenhunen et al., 1968]. Исследования на животных показали, что гемоксигеназа-1 играет решающую защитную роль при заболеваниях легких, включая ОРДС, легочную гипертензию, астму и ХОБЛ [Fredenburgh et al., 2007].

1.4.5. Газовые смеси на основе гелия

Элемент гелий открыл французский ученый Пьер Жансен в 1868 г. при исследовании солнечного спектра (отсюда название: helios по-гречески – солнце). Впервые смесь гелия и кислорода (гелиокс) была использована для дыхания медицинской службой военно-морских сил США при глубоководных погружениях: малорастворимый в тканях гелий вытесняет из крови азот, таким образом осуществляется профилактика кессонной болезни и «азотного наркоза» при погружении [Красновский и др., 2012].

С 1934 года известно о применении кислородно-гелиевой смеси в лечебных целях в нормобарических условиях, когда американский врач Varach A. первым доказал ее лечебный эффект и предложил использовать для лечения пациентов с обострением бронхиальной астмы и обструктивными поражениями гортани и трахеи [Varach, 1934]. В 60-80-е годы 20 века в СССР и за рубежом были проведены исследования влияния КГС на дыхание человека и животных [Розова и др., 1983; Lin и Kato, 1974].

С 70-х годов 20 века начались исследования влияния КГС на организм человека в Институте медико-биологических проблем (ИМБП МЗ СССР). Эти исследования привели к обоснованию и предложению использования подогреваемых КГС для преодоления состояния гипотермии и в качестве метода лечения бронхообструктивных заболеваний [Павлов и др., 1997; 2001].

На ряду с учеными из ГНЦ ИМБП РАН основоположником работ, посвященных изучению КГС является НИИ Пульмонологии ФМБА России. Под руководством Чучалина А.Г. была доказана эффективность применения подогретой до 45-55°C КГС у больных с острой и хронической дыхательной недостаточностью [Авдеев и Чучалин, 1998; Макарова и др., 2013; Чучалин и др., 2020].

Основные результаты, выявленные исследователями при использовании подогретой КГС у пациентов с бронхолегочными заболеваниями, включают:

- улучшение проходимости дыхательных путей и снижение сопротивления дыханию у пациентов с обструкцией дыхательных путей;
- повышение пикового потока на вдохе и выдохе во время приступов бронхиальной астмы;
- снижение одышки и дыхательного ацидоза у больных астмой и ХОБЛ;
- улучшение процесса диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану.

Простым объяснением антигипоксического действия КГС являются физико-химические свойства гелия. Гелий является инертным газом и обладает следующими характеристиками [Финкельштейн, 1979]:

- очень высокой проникающей способностью;
- низкой плотностью, почти в 7 раз меньшей, чем у азота, основного газоразбавителя кислорода в воздухе;
- высокой теплоемкостью, в 5,8 раза выше, чем у азота;
- низкой растворимостью в жирах и воде, в 4,5 раза меньше, чем у азота.

Известно, что подогреваемая газовая смесь, содержащая 70% гелия и 30% кислорода, оказывает положительное действие на газообмен легких [Liet et al., 2015; Beurskens et al., 2013]. Диффузионная способность и низкая плотность гелия позволяют ему на фоне воспаления легких проникать в альвеолы с очагами инфильтрации, где смесь гелиокс препятствует развитию ателектазов [Красновский и др., 2012; Weber and Preckel, 2019]. Гелий-кислородная смесь улучшает перенос кислорода через мембрану альвеолярно-капиллярного комплекса, в то время как высокая способность диффузии углекислого газа (CO_2) в гелии способствует его удалению, что поддерживает газообмен в месте воспаления. Подогретая смесь на основе гелия и кислорода вызывает гиперемия альвеолярной ткани с увеличением диаметра капилляров легких в несколько раз [Beurskens et al., 2015; Hopster et al., 2018]. Улучшение микроциркуляции с увеличением числа лейкоцитов приводит к дегидратации и рассасыванию воспалительного очага. В ряде исследований было показано противовоспалительное действие гелиокса, уменьшение оксидантного стресса и повреждения легочной ткани [Nawab et al., 2005].

При использовании смеси гелиокс (70% гелий / 30% кислород) была показана эффективность в комплексной интенсивной терапии дыхательной недостаточности при пневмонии, вызванной COVID-19. Ингаляция КГС приводила к более быстрому восстановлению показателя насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2), что способствовало сокращению сроков кислородотерапии и снижению летальности [Лахин и др., 2021].

Помимо улучшения респираторной функции легких существует ряд исследований, демонстрирующих влияние ингаляции кислородно-гелиевой смеси на ишемизированные органы. Имеются данные, свидетельствующие о том, что интервальный ингаляционный сеанс тремя 5-ти минутными циклами перед длительной окклюзией и реперфузией коронарной артерии защищает миокард от инфаркта [Pagel et al., 2007]. Кроме ингаляционного сеанса КГС в своей работе авторы использовали: антагонист фосфатидилинозитол-3-киназу – Вортманнин, ингибитор MEK-1 – PD 098059, ингибитор p70s6K – Рапамицин. Вортманнин, PD 098059, Рапамицин сами по себе не влияли на размер инфаркта, но эти препараты отменяли положительный эффект кислородно-гелиевой смеси.

Эффективность газовой смеси гелия и кислорода также показана на модели ишемии/реперфузии печени у мышей [Zhang et al., 2014]. Ученые предположили, что ведущим биохимическим звеном, препятствующим гибели клеток, является фосфатидилинозитол-3-киназный путь, который приводит к активации протеинкиназы B (Akt), которая в свою очередь фосфорилирует GSK-3 β (киназу-3 β гликогенсинтазы) и BAD (Bcl-2-ассоциированный промотор смерти). Фосфорилирование GSK-3 β и BAD с помощью Akt может подавлять активность каспазы-3 и тем самым ингибировать клеточный апоптоз [Datta et al., 1999; Meijer et al., 2004]. Предварительная ингаляция кислородно-гелиевой смесью (интервальный 5-ти минутный режим ингаляции) оказала положительный эффект на ферментную активность печени (АЛТ), киназный путь и гибель животных. Использование препаратов Вортманнин или LY294002 устраняли эффект кислородно-гелиевой смеси.

1.5. Ишемия и реперфузия

Ишемический инсульт является одной из наиболее частых причин смерти и инвалидности во всем мире и является причиной смерти более 5,5 миллионов человек каждый год [Holloway и Gavins, 2016]. Основной причиной ишемического инсульта является внутрисосудистый тромбоз, который может приводить к некрозу тканей головного мозга и очаговому нейрональному дефициту.

Существуют три основных механизма, лежащих в основе повреждений нейронов, вызванных ишемическим инсультом. Во-первых, гибель нейронов, вызванная ишемией [Chen et al., 2020]. Во-вторых, сосудистая обструкция, вызванная ишемией, приводит к чрезмерному производству АФК, и было показано, что окислительный стресс усугубляет повреждение нейронов и приводит к серьезному функциональному дефициту [Hu et al., 2019]. В-третьих, воспаление, вызванное ишемией, является дополнительным фактором, который приводит к дальнейшему повреждению нейронов после инсульта [Ren et al., 2020].

При ишемии преобладает анаэробный метаболизм, что приводит к снижению pH клеток. Вследствие чего происходит накопление ионов водорода. В ответ на это буферные системы связывают избыток ионов водорода, что приводит к накоплению ионов натрия [Sanada et al., 2011]. Ишемия также истощает клеточный АТФ, что инактивирует Na/K АТФазу, снижает активный отток Ca^{2+} , и, тем самым, вызывая накопление кальция в клетке.

Конечной терапевтической целью при ишемическом инсульте является уменьшение повреждений нейронов путем устранения артериальной окклюзии и восстановления мозгового кровотока [Prabhakaran et al., 2015]. Основная гипотеза при лечении острой ишемии заключается в том, что после окклюзии мозговой артерии ткани головного мозга подвергаются необратимым изменениям, но такие ткани можно спасти путем быстрого восстановления кровотока [Zhao et al., 2013].

Хотя реперфузия нормализует pH за счет вымывания избыточного H^+ и восстанавливает доставку кислорода и субстратов, необходимых для аэробной генерации АТФ, реперфузия имеет пагубные последствия. Механизмы, лежащие в

основе реперфузионного повреждения, включают выработку активных форм кислорода, перегрузку кальцием, эндотелиальную дисфункцию и выраженные воспалительные реакции [Yellon и Hausenloy, 2007].

Поскольку необратимые повреждения обнаруживаются уже менее чем через 20 минут ишемии, мозг является наиболее чувствительным органом к снижению кровоснабжения [Ordy et al., 1993]. Однако фактическое время для начала терапии может быть расширено до 90 минут после ишемизации [Hache et al., 2004].

В течение многих лет считалось, что индуцированная гибель клеток во время ишемии/реперфузии происходит под воздействием внешних факторов, таких как потеря АТФ, выработка медиаторов воспаления. Однако теперь признано, что клетки также могут быть запрограммированы на смерть с помощью клеточных сигнальных механизмов посредством процессов апоптоза и аутофагии [Kroemer et al., 2009].

Однако несмотря на достижения в понимании патологического механизма, вызванного ишемией/реперфузией, клинически применимые методы лечения не претерпели сильных изменений с момента внедрения тромболитического лечения и ангиопластики. Одной из ключевых задач при восстановлении мозгового кровотока после продолжительной окклюзии является минимизация реперфузионного повреждения, которое может усугубить ишемическое поражение тканей. Для этого применяются препараты, направленные на снижение окислительного стресса, воспаления и апоптоза. Антиоксиданты помогают нейтрализовать свободные радикалы, образующиеся при восстановлении кровотока [Бизюк и Королевич, 2013]. Для контроля воспалительного процесса используются противовоспалительные препараты, включая кортикостероиды или ингибиторы цитокинов, которые снижают нейровоспаление и предотвращают дальнейшее повреждение нейронов [Суслина, 2004]. Нейропротекторы играют важную роль в защите клеток мозга от ишемического повреждения и стимуляции восстановительных процессов. Препараты, улучшающие микроциркуляцию, способствуют нормализации кровотока в мелких сосудах и предотвращают тромбообразование. Также могут применяться антигипоксанта, которые повышают устойчивость тканей к кислородному голоданию [Воронина, 2016].

1.6. Особенности экспериментальных моделей воздушной внутрисосудистой эмболии

Моделирование ЦАВЭ у животных имеет высокую научную актуальность, так как позволяет изучать механизмы повреждения головного мозга, вызванные попаданием пузырьков воздуха в кровоток, что является критическим состоянием при таких патологиях, как декомпрессионная болезнь, ятрогенные осложнения или травмы. Такие исследования помогают разработать и протестировать новые методы диагностики, профилактики и лечения, что может улучшить исходы у пациентов с подобными состояниями.

Один из основных вопросов, с которым сталкиваются при исследованиях на животных, это выбор подходящего вида для разработки модели ЦАВЭ. Конечно, ни одно животное не может быть идеальным аналогом человеку. Обычно животных можно разделить на крупные и мелкие виды, хотя это не совсем объективное разделение. У обеих групп есть свои преимущества и недостатки и поэтому нельзя отдать предпочтение одному виду перед другим [Duhaime, 2006]. Крупные животные обычно имеют более схожую анатомию мозга с человеческим, чем мелкие, например, в отношении циркуляции. Физиология сердечно-сосудистой системы и головного мозга крупных животных ближе к человеческой, при сравнении с мелкими животными. Однако, мелкие животные имеют определенные преимущества, включающие более низкую стоимость и большую простоту разведения и содержания. Кроме того, мыши и крысы хорошо изучены с генетической и метаболической точки зрения.

Важным пунктом при выборе вида животных является анатомии сосудов головного мозга, так как специфическая анатомия сосудов головного мозга будет влиять на распределение пузырьков по тканям мозга. У собак, кошек, кроликов, крыс и свиней кровоснабжение головного мозга осуществляется через артериальный круг, аналогичный Виллизиеву кругу, присущему человеку [Daniel et al., 1953]. Однако, существуют выраженные отличия между видами в отношении сосудов, которые снабжают данный круг (Рисунок 1.4).

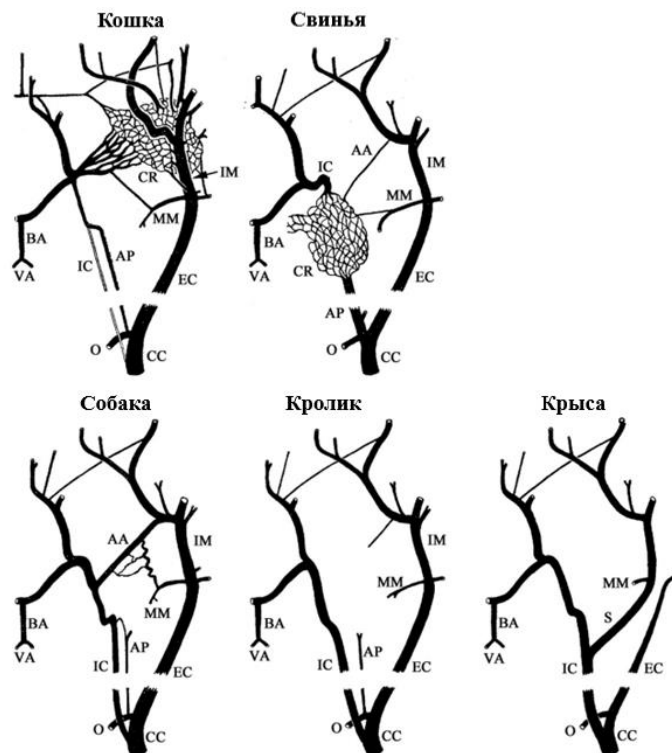


Рисунок 1.4. Схематическая сравнительная анатомия сосудов головного мозга разных видов животных. AA – анастомотическая артерия; AP – восходящая глоточная артерия; BA – базиллярная артерия; CC – общая сонная артерия; CR – каротидная сеть, EC – наружная сонная артерия; IC – внутренняя сонная артерия; IM – внутренняя верхнечелюстная артерия; MM – медиальная менингеальная артерия; O – затылочная артерия; S – стремянная артерия, VA – позвоночная артерия. [Weenink et al., 2012] с изменениями

На примере свиньи было продемонстрировано, что воздух, введенный в артерию, расположенную ближе к сонной артерии, действительно проникает в сосуды головного мозга и вызывает повреждения [Weenink et al., 2011].

В некоторых моделях воздух вводился в общую сонную артерию или другую проксимальную артерию без предотвращения попадания воздуха во внешнюю сонную артерию [Yamaguchi et al., 2003]. Однако исследователям не удалось добиться стабильной модели ишемии. Одним из способов решения данной проблемы, связанной с бифуркациями сонной артерии, является введение воздуха через позвоночную артерию. Исследования показали, что у собак через позвоночную артерию можно достичь средней мозговой артерии с помощью катетера [Rink et al., 2008].

Существует несколько методов введения воздуха в кровообращение при моделировании АВЭ. Все эти методы можно классифицировать в следующие категории:

1) Введение воздуха в артериальную систему, расположенную близко к головному мозгу. Данный метод позволяет достичь прямого воздействия на мозг, задействуя церебральные сосуды и обеспечивая стабильность и воспроизводимость модели.

2) Введение воздуха в легочное венозное кровообращение. Этот метод позволяет достичь распределения воздушных эмболов по всему организму, включая головной мозг.

3) Введение воздуха в артерию, не ответственную за перфузию головного мозга. Такой подход позволяет изучить воздействие АВЭ на другие органы и ткани организма, при этом минимизируя его воздействие на мозг.

Большинство исследователей в основном использовали первый метод. Для достижения более стандартизированного воздействия на мозг целесообразно вводить воздух как можно ближе к сосудам головного мозга. Поэтому в большинстве моделей наконечник катетера помещается в главную артерию, которая снабжает головной мозг, обычно внутреннюю сонную артерию. При этом сосуды, не питающие головной мозг, могут быть перевязаны [Annane et al., 1994; Hallenbeck et al., 1979; Weenink et al., 2011].

В некоторых исследованиях вместо сонной артерии использовали позвоночную артерию [Evans et al., 1984]. Другие исследования вводили воздух в более проксимальную артерию, например, общую сонную артерию, с перевязкой сосудов, не снабжающих мозг [Gerriets et al., 2010; Medby et al., 2002]. Можно предположить, что введение воздуха в проксимальную артерию без перевязки наружных сонных сосудов может привести к большей разнице в результатах из-за распределения воздуха между наружными и внутренними участками сонной артерии. Особенно это может быть важно для видов, у которых внутренняя сонная артерия меньше, чем внешняя сонная артерия, например, у свиней [Reinert et al., 2005]. Однако, некоторые исследования показали, что после эмболизации общей

сонной артерии получены достаточно точные результаты [Martens et al., 2004; Williams et al., 2001; Yamaguchi et al., 2003].

Некоторые исследователи показали, что ЦАВЭ может быть вызвана введением воздуха в артерии, которые не питают головной мозг. Например, нисходящая аорта, бедренная артерия или лучевая артерия [Chang et al., 1988; Gorman and Browning, 1986]. Целью этих исследований было показать движение пузырьков воздуха против направления кровотока.

Один из основных факторов, устанавливающих степень вреда, причиняемого животному, является объем введенного воздуха. Однако основным ограничением при определении оптимального объема воздуха является то, что количество воздуха, попавшего внутрь сосудов, в клинических случаях обычно неизвестно. Минимальное количество воздушных эмболов проявляется в виде незначительных нарушений нейропсихологической функции. Этот тип эмболии называется церебральной воздушной микроэмболизацией [Gerriets et al., 2010]. Сравнить количество используемого воздуха в разных публикациях напрямую не представляется возможным, так как авторы либо используют стандартные объемы, либо корректируют их в зависимости от веса животного. Большинство видов животных не проявляют линейное увеличение массы мозга вместе с массой тела при росте. У массы мозга обычно достигается плато в подростковом возрасте, в то время как масса тела может продолжать увеличиваться. Более мелкие животные обычно имеют пропорционально больший мозг по отношению к массе тела, чем более крупные животные, что может исказить сравнение объемов, основанных на массе тела, между видами.

На мозг влияет не только количество воздуха, введенного в организм, но и размер пузырьков. Некоторые исследователи использовали одинаковые размеры пузырьков в своих экспериментах на животных [Gerriets et al., 2010]. Однако большинство авторов не обращают внимания на размер пузырьков, вводимого объема воздуха, так как размер и однородность пузырьков, образующихся в клинических случаях АВЭ, остаются неизвестными. Поэтому вопрос о создании

пузырьков с известным и однородным размером в экспериментах остается открытым.

Внутрисосудистые пузырьки, чей размер превышает диаметр сосуда, который они занимают, представлены не в форме сферы, а в виде воздушных цилиндров с закругленными краями. Последующие пузырьки воздуха в одном и том же сосуде могут либо сливаться, либо выстраиваться в линию друг за другом. Хотя разумно полагать, что пузырьки разного размера будут оседать в сосудах разного размера, эта гипотеза пока не была подтверждена исследованиями. Связь между размером пузырьков и их реакцией является маловероятной [Weenink et al., 2012].

В исследованиях на животных с АВЭ было проведено большое количество исследований, изучающих различные параметры исхода. Для общей оценки состояния животного, находящегося под наркозом, большинство исследователей используют один или несколько параметров, таких как ЧСС, АД, температура тела и электрокардиограмма.

Существуют факторы, которые могут оказывать существенное влияние на исход ЦАВЭ. Например, высокий уровень глюкозы в крови может вызвать дополнительные повреждения мозга, связанные с оксидативным стрессом и воспалительными процессами [Sims et al., 2010]. Температура тела также является важным фактором, который может влиять на ишемическую травму мозга. Повышенная температура может усиливать воспалительные реакции и повышать вероятность развития нейронных повреждений [Kollmar and Schwab, 2009].

Гипергликемия [Quinn and Lees, 2009] и гипертермия [Reith et al., 1996] представляют собой независимые прогностические факторы, влияющие на тяжесть ишемического инсульта у пациентов. Одновременно, гипотермия может считаться защитным механизмом против повреждений нейронов при ишемии головного мозга, но также является отрицательным прогностическим маркером. Особое внимание уделяется влиянию кровяного давления на исход в ЦАВЭ. Гипотония, как и гипертония, может негативно влиять на функциональное состояние мозга. В случае серьезного понижения АД, перфузия мозга будет ухудшаться, что усилит ишемию. В исследовании на животных, проведенном для изучения влияния разных

уровней среднего АД на неврологический исход после ЦАВЭ у крыс, было обнаружено, что гипотензия (среднее АД < 50 мм рт.ст.) связана с более плохими неврологическими показателями, чем обычное АД или гипертензия (среднее АД > 80 мм рт.ст.) [Qing et al., 2011].

Гистологические исследования, проводимые на моделях ЦАВЭ, направлены на определение границ инфаркта. Это достигается путем окрашивания гематоксилином и эозином либо окрашивания трифенилтетразолий-хлоридом (ТТХ). ТТХ является белым окислительно-восстановительным индикатором, который в живых клетках превращается в красное вещество. Области инфаркта остаются без окраски и могут быть количественно определены с помощью ручной или автоматической регистрации [Hindman et al., 1999]. Однако основным недостатком гистологических методов является то, что они могут быть проведены только после смерти.

В каждом эксперименте на наркотизированных животных выбор адекватного анестезирующего режима является ключевым моментом. Это особенно важно в случаях, когда объектом исследования является мозг, поскольку анестетики оказывают влияние на его функцию. Важно учитывать возможное воздействие анестетиков на получаемые результаты. Анестетики замедляют скорость мозгового метаболизма из-за связи между метаболизмом и кровотоком в головном мозге. Эффекты обычно зависят от концентрации, и некоторые летучие анестетики способны увеличивать кровоток в мозге при низких концентрациях и снижать его при более высоких [Patel et al., 2009]. Закись азота при АВЭ является крайне нежелательным выбором, во-первых, из-за ее способности повышать внутричерепное давление, а также из-за быстрой диффузии этого газа в пузырьки воздуха, что приводит к увеличению их размера и усугублению патологического процесса [Muth et al., 2001].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Животные

В исследованиях были использованы 169 молодых половозрелых самца крыс аутбредного стока SD (Sprague Dawley), имеющие SPF-статус (животные, свободные от определенных патогенов) с массой не менее 300 г и не более 350 г. Во время разработки и поиска режима инфузии воздуха во внутреннюю сонную артерию, использовалось по 3 животных в группе. В дальнейших экспериментах на разработанной модели каждая экспериментальная группа включала в себя 8 животных. Крысы были получены из НПП Питомник лабораторных животных ИБХ РАН в возрасте 4-5 недель. Производитель животных предоставил данные последнего контроля здоровья животных, подтверждающие их SPF-статус. При получении был проведен внешний осмотр состояния животных.

Полученные животные до начала исследования были помещены в комнату содержания животных барьерного типа на период адаптации 2 недели при групповом содержании в клетке (по 3-4 особи в зависимости от массы тела в клетки Тип-4, 1820 кв. см). Во время этого периода у животных контролировали проявление признаков отклонения в состоянии здоровья.

В эксперимент были отобраны животные без признаков отклонений здоровья (проводили клинический осмотр). Животных распределяли по группам с применением принципа рандомизации, используя в качестве критерия массу тела. Каждому животному был присвоен индивидуальный номер, в соответствии с которым животному ставилась метка проколом ушной раковины.

Животные содержались в двух-коридорной барьерной зоне корпуса с автоматической сменой дневного и ночного периода (08:00-20:00 – «день», 20:00-08:00 – «ночь») и как минимум 12-кратной сменой объема воздуха в комнате в час. Температура и влажность постоянно автоматически контролировались в каждой комнате содержания животных с помощью компьютеризированной системы Eksis Visual Lab (EVL, ОАО «Практик-НЦ»). Как оптимальные приняты

границы температуры 20-24° С и влажности 45-65%; как допустимые приняты границы температуры 20-26° С и влажности 30-70%. За стандарты содержания животных приняты стандарты, определенные Директивой 2010/63/EU по защите животных, используемых в научных целях. В качестве приемлемых границ параметров микроклимата в комнатах содержания животных приняты границы, определенные руководством The Guide for Care and Use of Laboratory Animals - National Research Council (2010).

В качестве подстила использовался беспылевой подстил для грызунов, представляющий собой древесную крошку (SAFE BK8/15, JRS, Germany). Подстил автоклавировали. Гранулированный корм полнорационный для содержания крыс и мышей Altromin 1324 (автоклавируемый) давали *ad libitum* в кормовое углубление крышки клетки. Корм для внесения в барьерную зону содержания животных автоклавировали.

Фильтрованная водопроводная вода (MilliRO, Millipore) давалась *ad libitum* в стандартных автоклавированных питьевых бутылочках со стальными крышками-носиками. Подготовка воды обеспечивает отсутствие контаминации, способной повлиять на результаты исследования.

Животные содержались индивидуально в клетках Тип-3 (820 кв. см) на подстиле. Поликарбонатные клетки оборудованы стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением, стальными разделителями для корма. В клетки давали дополнительно материал обогащения окружающей среды – домики из красного прозрачного поликарбоната (Tecniplast S.P.A.).

Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены биоэтической комиссией ФИБХ РАН на предмет соответствия регулирующим документам. Номер протокола комиссии: 922/22 (дата утверждения 27.12.2022). Эксперименты на животных были проведены на базе центра биологических испытаний ИБХ РАН.

2.2. Моделирование внутрисосудистой эмболии

Моделирование внутрисосудистой эмболии проводили при помощи подачи воздуха через катетер, который был имплантирован в общую сонную артерию накануне. Для этого у животных под общей анестезией (Золетил® 30 мг/кг / Ксила® 10 мг/кг) выделяли участок наружной сонной артерии и брали его на две лигатуры. На сосуде между лигатурами делали надрез сосудистыми ножницами. Браншами сосудистого пинцета раздвигали отверстие, образовавшееся в сосуде и вставляли катетер с заглушкой, предварительно заполненный гепарином (50 ЕД), разведенным физиологическим раствором натрия хлорида. Отпуская дистальную лигатуру, проталкивали катетер дальше по сосуду до попадания в общий ствол сонной артерии. После чего катетер фиксировали с помощью амортизационного кольца. Лигатуры затягивали и завязывали. Далее катетер выводили на холку. Длина наружных отрезков катетеров составляла 3,5 – 4,0 см. Вентральную рану зашивали; с дорсальной стороны кожу сшивали, плотно облекая катетеры.

Спустя сутки после катетеризации моделировали АВЭ. К катетеру, выведенному на холку крысы, подключали шприц на 0,5 мл, который был помещен в автоматический дозатор (Рисунок 2.1). Автоматический дозатор обеспечивал постоянную скорость подачи воздуха, а шприц, заполненный физиологическим раствором, позволял контролировать общий объем воздуха, введенного через катетер. При данной манипуляции крысы были помещены в домики-фиксаторы в бодрствующем состоянии.

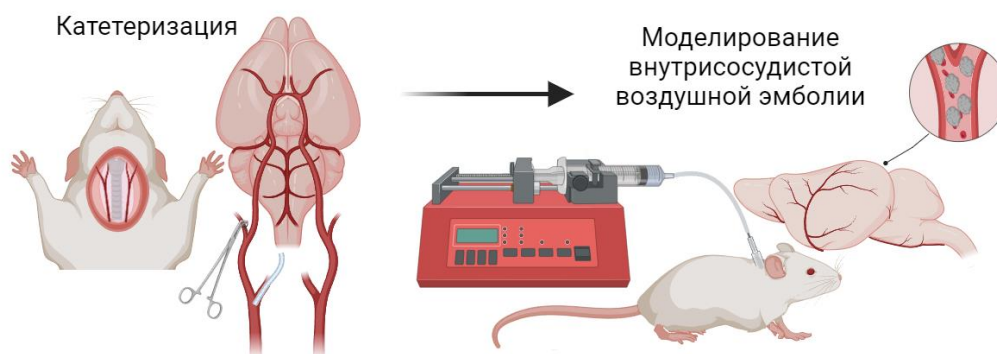


Рисунок 2.1. Схематичное изображение моделирования АВЭ

2.3. Лабораторный ингаляционный комплекс

Введение тестируемых газовых смесей осуществляли ингаляционно с помощью «Лабораторного ингаляционного комплекса для подачи газовых смесей», разработанного ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН» (Рисунок. 2.2).



Рисунок 2.2. Лабораторный ингаляционный комплекс для подачи газовых смесей

Лабораторный ингаляционный комплекс (ЛИК) предназначен для проведения исследований по воздействию дыхательных подогретых газовых смесей (в частности, кислородно-гелиевых) на мелких лабораторных животных (Таблица 2.1).

Основными составляющими ЛИК являются:

- Стойка управления, где с помощью сенсорной панели можно установить желаемую температуру газовой смеси в экспозиционном модуле. На панель выводится информация с датчиков о температуре, влажности, давлении и концентрации O_2 в зоне дыхания животных. На стойке размещаются два 10-ти литровых баллона с газовыми смесями;
- Экспозиционный модуль, позволяющий разместить одновременно до 18 грызунов.

Таблица 2.1. Технические характеристики ЛИК

Наименование параметра, размерность	Значение
Максимальная температура дыхательной газовой смеси, °С	90
Время выхода на максимальный температурный режим дыхательной газовой смеси, не более, мин	30
Вид потребляемого тока	переменный, 50 Гц
Потребляемый ток, А, не более	4,5
Напряжение питания, В	220^{+20}_{-30}
Энергопотребление, Вт, не более	1000
Габаритные размеры комплекса:	-
- установка ингаляционная, мм	750x750x675
- стойка управления, мм	1845x640x610

2.4. Ингаляционное введение

Тестируемая дыхательная КГС комнатной температуры давлением до 155 кгс/см² из баллона через трубопроводы и вентили высокого давления поступала в коллектор и далее в регулятор давления. На регуляторе давления давление газовой смеси снижалось до 1 кгс/см² (избыточное) и подавалось на вход в поплавковые ротаметры. По ротаметрам с помощью вентиля тонкой настройки в зависимости от количества животных и целевой температуры устанавливался соответствующий расход газовой смеси. Далее газовая смесь поступала на входы в ингаляционную установку, где она, проходя через внутренний контур с радиатором, нагревалась до необходимой температуры и через рассеиватель равномерно подавалась в отверстия, к которым были подсоединены домики-фиксаторы с крысами. Поддержание установленной температуры вдыхаемой газовой смеси происходило автоматически путем подачи и отключения питания на нагреватели в зависимости от данных, поступающих от датчиков температуры.

Выдыхаемая газовая смесь, а также неиспользованная для дыхания газовая смесь, перепускалась в отверстия на периферии переходника капсулы, через которые она поступает во внешний контур ингаляционной установки. При помощи вакуумного насоса через присоединенный комплект гибких трубопроводов происходила непрерывная откачка подаваемой газовой смеси из внешнего контура в дренажный трубопровод лаборатории.

Ингаляционный сеанс кислородом осуществлялся при выключенных радиаторах нагрева.

2.5. Барокамера

Для подтверждения валидности и релевантности модели артериальной воздушной эмболии был применен классический подход терапии с использованием гипербарии. Животных помещали в экспериментальную барокамеру «Мышка 2», сконструированную на базе ЗАО «СКБ при ИМБП РАН» (Рисунок 2.3). Камера сделана для подачи различных газовых смесей с возможностью поддержания давления 100 метров вод. ст. Объем камеры 22,6 литра позволяет одновременно размещать в камере до 6 крыс. Камера оснащена датчиками температуры и влажности. За счет подачи воды в теплообменник можно регулировать температуру внутри камеры.

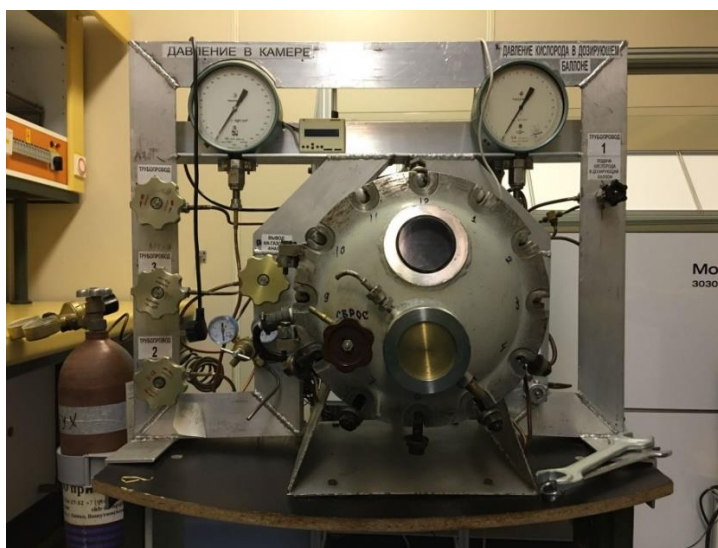


Рисунок 2.3. Барокамера «Мышка 2»

2.6. Газовые смеси

2.6.1. Кислородно-гелиевая смесь «Геофарм-3»

«Геофарм-3» выпускается компанией ЗАО «СКБ при ИМБП РАН», Россия. Газовая смесь «Геофарм-3» состоит из 68% гелия и 32% кислорода и производится путем смешения кислорода медицинского (чистотой не менее 99,5%) по ГОСТ 5583-78 или РУ (ЛП 000637, ЛП 001483 и т.п.) и гелия ОСЧ (чистотой не менее 99,995%) по ТУ 0271-135-31323949-2005 (с изм.1) или ТУ 0271 - 001 - 45905715 - 02 (с изм.1,2), которые должны соответствовать требованиям соответствующих стандартов и быть сертифицированы в системе ГОСТ Р.

Подлинность и чистота газовой смеси проверяется методом газовой хроматографии разработанным в аккредитованной испытательной газовой лаборатории ЗАО «СКБ при ИМБП РАН» (номер записи в РАЛ: RA.RU.21OB46) с применением специального газового хроматографа для установления соответствия ТУ 20.11.12– 007 – 45745482 – 2021, а также в процессе изготовления ДГС, путем проверки выполнения требований, указанных в ТУ 20.11.12– 007 – 45745482 – 2021 и производственных процедур, описанных в технологии производства ДГС.

2.6.2. Медицинский кислород

В качестве основного объекта сравнения был использован медицинский кислород, являющийся противогипоксическим средством. Кислород значительно улучшает кислородное насыщение тканей и обладает протекторными свойствами, защищая головной мозг от гипоксии. Оказывает метаболическое действие. В условиях нормобарической гипоксии повышает устойчивость организма к эндогенным и экзогенным патологическим факторам.

Производитель медицинского кислорода ООО «Ковровский газовый завод». Аналитический паспорт 0280522/30. Партия (серия) 0220523.

2.7. Функциональные тесты

Измерение артериального давления и пульса.

Регистрацию АД и пульса проводили не инвазивным методом с использованием компьютеризированной системы «PowerLab 8/35» (ADInstruments Pty Ltd., Австралия) (Рисунок 2.4. А). Животных помещали в домик-фиксатор подходящего размера, подложив термостатируемую грелку для улучшения циркуляции крови в хвосте и облегчения передачи сигнала.

Датчик надевали на хвост адаптированного в боксе животного. Датчик пульса (клипса) располагали на основании хвоста на вентральной поверхности, непосредственно под каудальной артерией, добившись четкого пульсового сигнала путём изменения положения датчика на хвосте. В момент, когда животное спокойно, и сигнал пульсового давления четко визуализируется, приводили в действие компрессор накачивающий манжету. Измерения для одного животного проводили не менее трех раз.

Изучение локомоторной активности в «открытом поле».

Локомоторную активность регистрировали с помощью компьютеризированной системы Multiple Activity Cage 47420 с программным обеспечением CUB 2005 v.3.0.15, (Ugo Basile, Италия) (Рисунок 2.4. Б), в которой для подсчета локомоторных движений используются инфракрасные фотодатчики, расположенные по периметру прозрачной пластиковой квадратной клетки. Каждое животное было протестировано отдельно в течение 3-х минутного периода для измерения горизонтальной и вертикальной активностей.

Изучение параметров внешнего дыхания.

Оценка параметров дыхания производилась с помощью компьютеризированной системы «PowerLab 8/35» (ADInstruments Pty Ltd., Австралия) с использованием блока спирометра и дыхательной головки FE141 Spirometer (Рисунок 2.4. А). Животное помещали в держатель для мышей (домки-фиксаторы), давали время, не менее 2-х минут, чтобы животное успокоилось и приняло удобное положение тела. К носу животного прислоняли дыхательную

маску, включая запись в программном обеспечении LabChart на 10 секунд. Исследуемые параметры: частота дыхания и дыхательный объем, мл.

Измерение температуры тела.

Для измерения ректальной температуры использовался поверенный медицинский цифровой термометр WT-03 Standart, (B.Well) с диапазоном измерения от 32°C до 42°C.

Оценка координации.

Координацию и моторную функцию оценивали в тесте «RotaRod» (вращающийся стержень) на установке Rotamex-5 (Columbus Instruments, США) (Рисунок 2.4. В). Животных помещали на вращающийся горизонтальный стержень диаметром 7 см с минимальной скоростью 1 об/мин (оборотов в минуту). После этого стержень начинал вращаться с ускорением 1 об/мин каждые 10 секунд до максимальной скорости 60 об/мин. Во время тестирования животным давали три попытки (интервал между попытками 15 мин). Фиксировали лучшее значение из всех попыток.

Измерение силы хватания.

Измерение силы хватания конечностей в тесте Grip Strength – было выполнено с использованием прибора Grip Strength (Columbus Instruments, США) (Рисунок 2.4. Г). Сила растяжения динамометра в кг (Chatillon DFIS-10, AMETEK, Inc / Columbus Instruments) использовалась для регистрации мышечной силы передних конечностей. Максимальное значение трех действительных измерений принималось за оценку животного для каждого измерения.

Оценка максимальной скорости передвижения на беговой дорожке.

Беговую способность животных оценивали, исследуя максимально достигнутую скорость на движущейся беговой дорожке «Exer 3/6» (Columbus Instruments, США) (Рисунок 2.4. Д). Исходя из целей эксперимента, мы составили собственный протокол тестирования на беговой дорожке. Угол наклона беговой дорожки 0°. Установленная частота воздействия электрическим током 2 Гц, сила тока 1 мА. Перед началом тестирования крысу помещали на отдельную беговую дорожку (скорость устанавливали на 0 м/мин). После этого включалась подача тока

в соответствующую дорожку решетки. Крысы исследовали беговую дорожку до получения первого удара током. Затем начиналось движение дорожки с ускорением 1 м/мин каждые 5 секунд. Максимальная скорость была установлена на уровне 50 метров в минуту. Тест продолжали до тех пор, пока животное не достигало максимальной скорости 50 метров в минуту или не теряло способность продолжать движение на беговой дорожке. Неспособность к передвижению расценивали как нахождение крысы на решетке с током в течение 10 с и более без возможности возобновить бег.

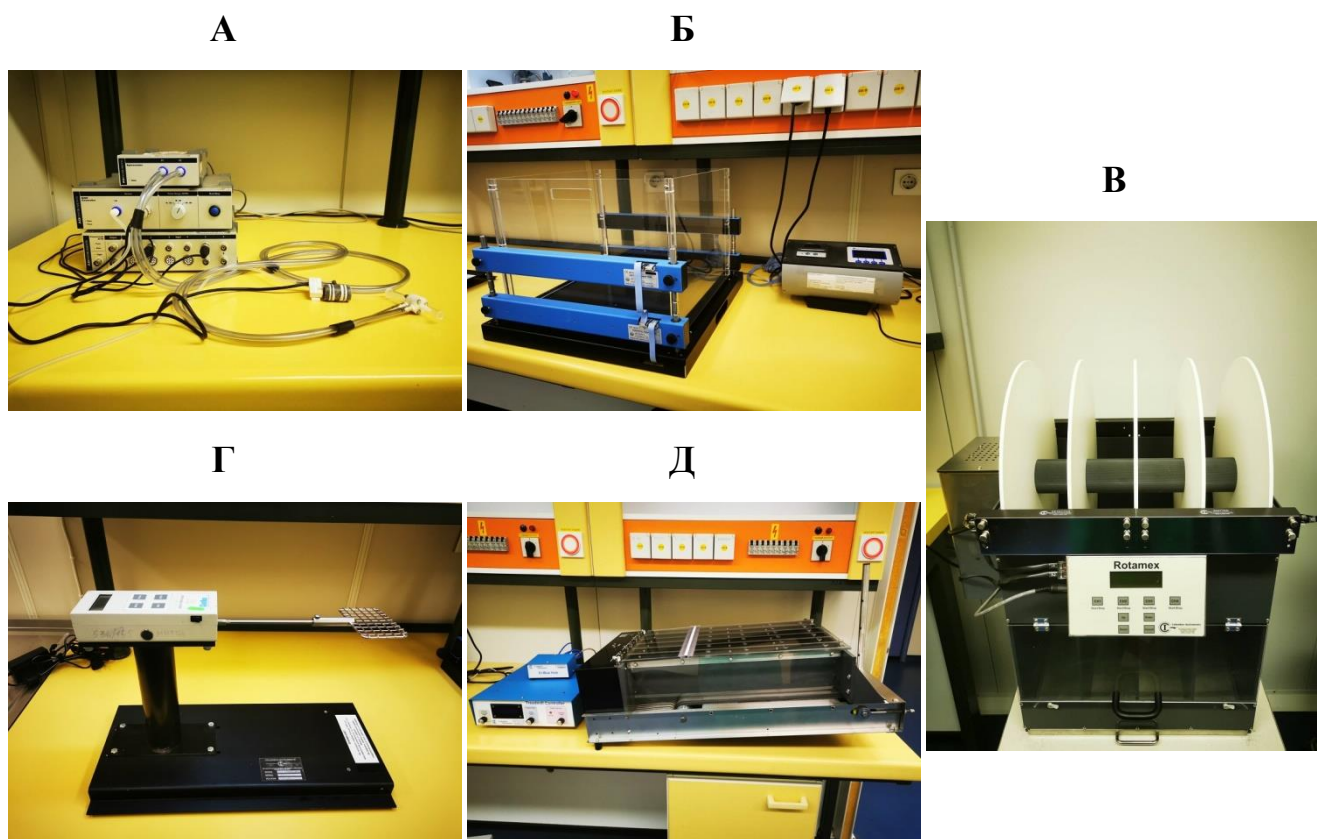


Рисунок 2.4. Оборудование для изучения физиологических параметров и функциональных способностей экспериментальных крыс. А – «PowerLab 8/35» (ADInstruments Pty Ltd., Австралия); Б – Multiple Activity Cage 47420 с программным обеспечением CUB 2005 v.3.0.15, (Ugo Basile, Италия); В – установка Rotamex-5 (Columbus Instruments, США); Г – Grip Strength (Columbus Instruments, США); Д – беговая дорожка «Exer 3/6» (Columbus Instruments, США)

2.8. Визуализация поврежденной области мозга

Животные были подвергнуты эвтаназии путем анестезии (Телазол® / Ксила®) с последующим терминальным взятием. Была проведена некропсия всех животных. Некропсия включала вскрытие дорзального свода черепа, не повреждая при этом ткань мозга с последующим извлечением головного мозга и осмотром мозговых оболочек. Мозг извлекали, нарезали на фронтальные срезы толщиной 2 мм (Рисунок 2.5).

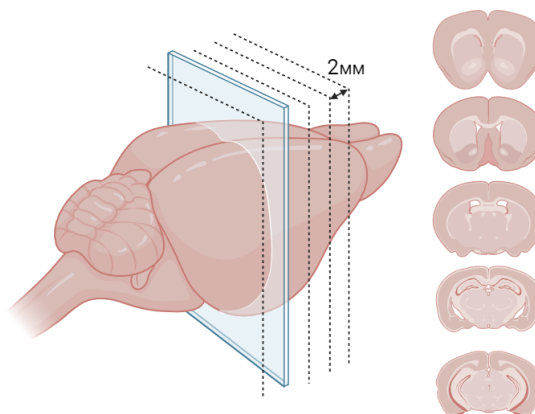


Рисунок 2.5 Схематичное изображение фронтальных срезов головного мозга

Срезы помещали в 1% раствор ТТХ. Окраску проводили при 37°C в течение 10-12 минут. На окрашенных срезах оценивали наличие или отсутствие очагов поражения головного мозга с помощью фоторегистрации. Затем из этих срезов были изготовлены гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином. Микрофотографии гистологических препаратов получали с помощью камеры AxioCam 305 color (Carl Zeiss, Германия).

2.9. Статистический анализ данных

Для всех количественных данных была применена описательная статистика: подсчитаны среднее значение и стандартное отклонение, которые представлены в таблицах или рисунках. Данные функциональных тестирований были проанализированы с помощью параметрического однофакторного анализа (ANOVA) с тестом Duncan или LSD и Repeated Measures ANOVA. Данные осмотра

головного мозга при некропсии оценивали с помощью точного критерия Фишера. Статистический анализ был проведен программой STATISTICA 7.1. Различия определяли при $p < 0,05$.

2.10. Серии экспериментов

Проведено 6 самостоятельных экспериментов с использованием 169 самцов крыс SD (Таблица 2.2).

Таблица 2.2. Перечень проведенных экспериментов

Поиск режима инфузии воздуха во внутреннюю сонную артерию для моделирования АВЭ головного мозга бодрствующих крыс	7 групп по 3 животных
Изучение физиологических особенностей и гистологических изменений головного мозга в экспериментальной модели АВЭ у бодрствующих крыс	28 животных
Изучение влияния гипербарической терапии и оксигенотерапии на физиологические параметры и очаг поражения головного мозга при АВЭ у крыс	3 группы по 8 животных
Изучение влияния подогретой дыхательной газовой смеси «Геофарм-3» на физиологические параметры и очаг поражения головного мозга при АВЭ	3 группы по 8 животных
Изучение влияния температуры ингаляционной газовой смеси «Геофарм-3» на ее эффективность при экстренной терапии АВЭ	4 группы по 8 животных
Определение оптимального и безопасного периода времени от момента возникновения АВЭ до применения КГС	5 групп по 8 животных

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Поиск режима инфузии воздуха во внутреннюю сонную артерию

На данный момент отсутствие экспериментальной модели ЦАВЭ на бодрствующих крысах затрудняет верную интерпретацию результатов, полученных при наблюдении за животными в постинсультный период. Моделирование АВЭ у животных без наркоза, позволит исследователям отслеживать изменения в поведении и состоянии крыс в реальном времени после инсульта, что позволит лучше понимать механизмы восстановления и потенциального терапевтического окна.

Ишемизация артерий головного мозга приводит к визуальным изменениям в поведении крыс и угнетению основных жизненно важных систем организма. Учитывая высокую чувствительность ткани головного мозга к гипоксии, очаг ишемии в головном мозге можно визуализировать уже спустя 24 часа классическим методом окрашивания с использованием 1% раствора ТТХ.

Для моделирования ЦАВЭ животных подвергали катетеризации внутренней сонной артерии. Спустя сутки бодрствующим крысам, через катетер, выведенный на холку, вводили воздух. Подбирали объём и режим подачи воздуха в катетер: в 1-4-й группах весь объём воздуха вводили болюсно через шприц, а в 5-7-й группах — при помощи автоматического дозатора с заданной скоростью (Таблица 3.1). В каждой группе было использовано по 3 животных.

Основной целью исследования являлось найти необходимый объём и скорость введения воздуха необходимого для фокальной ишемии головного мозга. Однако первостепенным критерием при инфузии воздуха во внутреннюю сонную артерию являлось время гибели крыс. Поэтапное введение высоких объёмов воздуха (от 1 мл/кг до 3 мл/кг) приводило к гибели животных в течение нескольких часов, в то время как медленное введение воздуха сдвигало время летального исхода на более поздние сроки (от 24 ч до 5 суток).

Таблица 3.1. Результаты опытов по подбору объёма и скорости вводимого воздуха

Группа	Общий объём	Скорость введения воздуха, мкл/мин	Срок гибели после введения воздуха
Болюсное введение через шприц			
1	3 мл/кг (по 100 мкл каждые 30 с)	—	Сразу после
2	2 мл/кг (по 100 мкл каждые 30 с)		Через 30 мин
3	1 мл/кг (по 100 мкл каждые 30 с)		Через 2 ч
4	1 мл/кг (по 100 мкл каждые 60 с)		Через 5 ч
Введение при помощи инфузомата			
5	100 мкл на животное	50	Через 10 ч
6		25	Через 24 ч
7		10	Через 5 сут

Полученные данные позволили установить зависимость между объёмом, скоростью введения воздуха и временем наступления летального исхода. По результатам подбора скорости и объёма вводимого воздуха в катетер для дальнейшего изучения был выбран режим, который не приводил к гибели животных в первые сутки: общий объём введения 100 мкл, скорость введения 10 мкл/мин.

3.2. Физиологические и функциональные изменения при АВЭ

Исследование включало в себя 2 экспериментальные группы, состоявшие из 14 самцов крыс SD. Животным контрольной группы №1 была проведена хирургическая операция по катетеризации без моделирования АВЭ. На животных из группы №2 моделировали АВЭ. По 6 животных из групп были эвтаназированы спустя 24 часа после эмболии. Оставшиеся 8 животных находились под наблюдением 5 суток после АВЭ для проведения функциональных тестов, отслеживания выживаемости и проведения некропсии.

В течение первых 2-х минут после инфузии воздуха во внутреннюю сонную артерию у бодрствующих животных наблюдали вращательные движения вдоль оси тела по часовой стрелке. После чего крысы ложились на живот и находились в таком неподвижном положении в течение 40-60 минут. При этом наблюдалась

одышка. Спустя 1 час после инфузии воздуха в сонную артерию крысы начинали проявлять активность, периодически осуществляя «подметательные движения» передними и задними лапами. К 3-м часам после внутрисосудистой инфузии крысы демонстрировали подошвенный шаг с поддержкой тела. Однако все они имели стереотипическое поведение, проявляющееся в ходьбе по кругу в одном направлении. Спустя сутки после моделирования гибели животных не наблюдалось ни в одной из экспериментальных групп. Через 24 часа после АВЭ по 6 животных из каждой группы были подвергнуты эвтаназии и некропсии (Таблица 3.2). Из оставшихся 8 животных в каждой группе к концу периода наблюдения в группе с АВЭ погибли все животные.

Таблица 3.2. Выживаемость животных при АВЭ

Временная точка наблюдения	Общее кол-во животных / выжившие	
	Контроль	АВЭ
1 сутки	14/14	14/14
2 сутки	8/8	8/5
4 сутки	8/8	8/3*
5 сутки	8/8	8/0*

* $p < 0,05$ относительно контрольной группы (точный критерий Фишера)

Моделирование АВЭ приводит к достоверному снижению температуры тела у животных опытной группы. В первые часы после индукции АВЭ разница в ректальной температуре между опытной и контрольной группами достигала 1,5 °С, что свидетельствует о выраженном влиянии эмболии на терморегуляцию. В последующие дни наблюдения отмечалась тенденция к постепенному повышению температуры тела, однако она оставалась ниже нормы, достигая порогового значения в 37 °С (Рисунок 3.1 А).

При оценке горизонтальной активности, измеряемой как общее количество перекрытий датчиков нижнего ряда за время теста, контрольная группа демонстрировала стабильные показатели в диапазоне 200–250 единиц. В то же время у животных опытной группы, подвергшихся АВЭ, наблюдалось значительное снижение активности: в первые три часа после эмболизации показатели составляли всего 50–70 единиц. Спустя сутки после процедуры

отмечалось частичное восстановление активности до уровня 120–170 единиц, что, однако, оставалось значительно ниже контрольных значений. К третьим суткам после эмболизации горизонтальная активность крыс продолжала оставаться сниженной, демонстрируя показатели, сопоставимые с предыдущей точкой наблюдения, что указывает на длительное влияние АВЭ на двигательные функции (Рисунок 3.1 Б).

При изучении координации в тесте на вращающемся стержне оценивали латентное время падения крысы. В контрольной группе наблюдались стабильные показатели на протяжении всех измерений: животные удерживались на ускоряющемся стержне в течение 220–280 с. В экспериментальной группе, напротив, отмечалось существенное снижение латентного времени падения до 40 с, что указывает на выраженное нарушение координации движений вследствие АВЭ. К третьим суткам после АВЭ наблюдалось небольшое восстановление моторных функций, однако данный показатель оставался статистически значимо ниже, чем у контрольных животных (Рисунок 3.1 В).

На беговой дорожке спустя три часа после проведения АВЭ животные контрольной группы в среднем пробегали 100 м до полной остановки, тогда как животные опытной группы преодолевали значительно меньшую дистанцию – всего 25 м. При последующих тестах дистанция, преодолеваемая контрольной группой, увеличивалась в среднем на 5–10 м. В опытной группе также наблюдалось улучшение показателей: животные пробегали на 10–20 м больше за каждый последующий тест, что, вероятно, обусловлено привыканием к тестовым условиям (Рисунок 3.1 Г).

Сила хватания передними лапами у животных контрольной группы достигала в среднем 1,25 кг, и данный показатель оставался стабильным на протяжении всего исследования. В опытной группе спустя три часа после АВЭ сила хватания снижалась до 0,5 кг. Спустя сутки после эмболии наблюдалось небольшое улучшение — до 0,6 кг, а к третьим суткам сила хватания достигала максимальных значений в 0,8 кг. Несмотря на частичное восстановление, этот показатель оставался значительно ниже, чем у контрольных животных (Рисунок 3.1 Д).

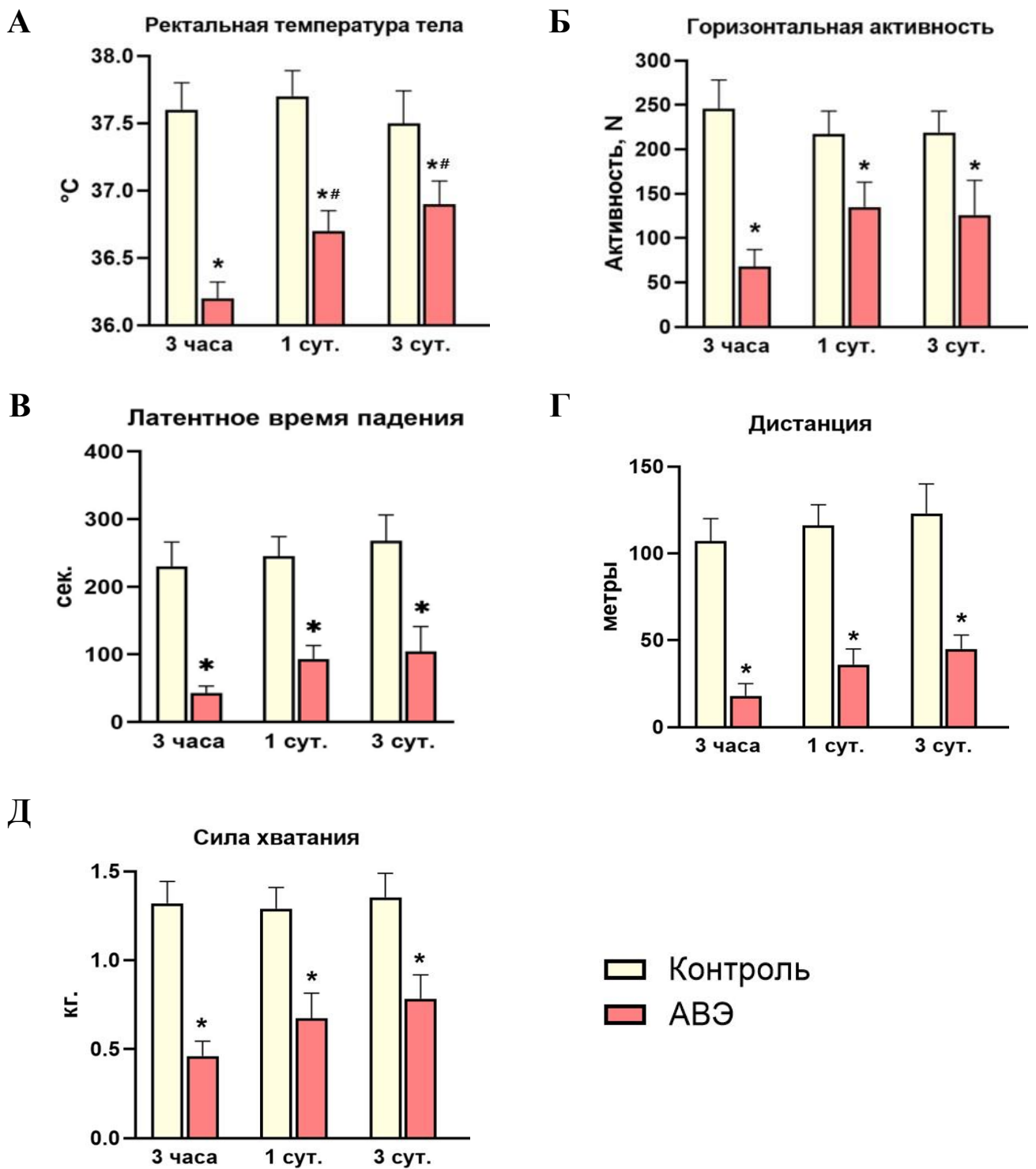


Рисунок 3.1. Результаты функциональных тестов. А – ректальная температура; Б – горизонтальная активность, выраженная в количестве перекрытий квадратов (N); В – время падения животных с постепенно ускоряющего стержня в тесте RotaRod; Г – пройденная дистанции на беговой дорожке; Д – сила хватания передних лап. * $p < 0,05$ относительно контрольной группы, one-way ANOVA тест Duncan; # $p < 0,05$ внутригрупповое сравнение относительно временной точки тестирования «3 часа» Repeated Measures ANOVA.

Спустя 24 часа после внутрисосудистой инфузии воздуха проводилась некропсия животных. При окрашивании срезов головного мозга при помощи ТТХ был выявлен ишемический очаг чаще всего локализовался в моторной, островковой, грушевидной и соматосенсорной областях коры правого полушария.

Результаты площади поражения головного мозга были подсчитаны индивидуально для каждого среза и представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Процент поражения правого полушария спустя 24 часа после АВЭ

Номер животного	% поражения правого полушария на каждом из срезов				
	1 срез	2 срез	3 срез	4 срез	5 срез
1	ND	16,08	23,19	ND	ND
2	ND	ND	11,24	1,7	ND
3	2,5	3,89	3,17	3,52	ND
4	ND	ND	4,45	2,1	0,97
5	ND	ND	8,85	7,59	ND
6	24,95	8,87	4,98	19,48	9,06

Примечание. Очаг ишемии оценивали при помощи программы ImageJ.

ND – non defined, обозначены срезы, в которых повреждения не наблюдалось.

При гистологическом исследовании обнаруживалась выраженная область поражения, характеризующаяся рыхлым расположением клеток с редкими ядрами в правой средней части среза (Рисунок 3.2 А). В этой зоне наблюдаются поврежденные нейроны с признаками дегенерации, а также очаговая инфильтрация нервной ткани сегментоядерными нейтрофилами, что свидетельствует о развитии воспалительного процесса в ответ на ишемическое повреждение. К пятым суткам после эмболизации в очаге ишемического некроза отмечается значительное увеличение количества макрофагов, часть из которых начинает трансформироваться в типичные «зернистые шары». Эти клетки, имеющие вид липофагов, активно поглощают продукты распада тканей, что указывает на активацию процессов очищения и ремоделирования поврежденной области (Рисунок 3.2 Б). Таким образом, гистологическая картина отражает динамику воспалительных и репаративных процессов, характерных для ишемического поражения нервной ткани.

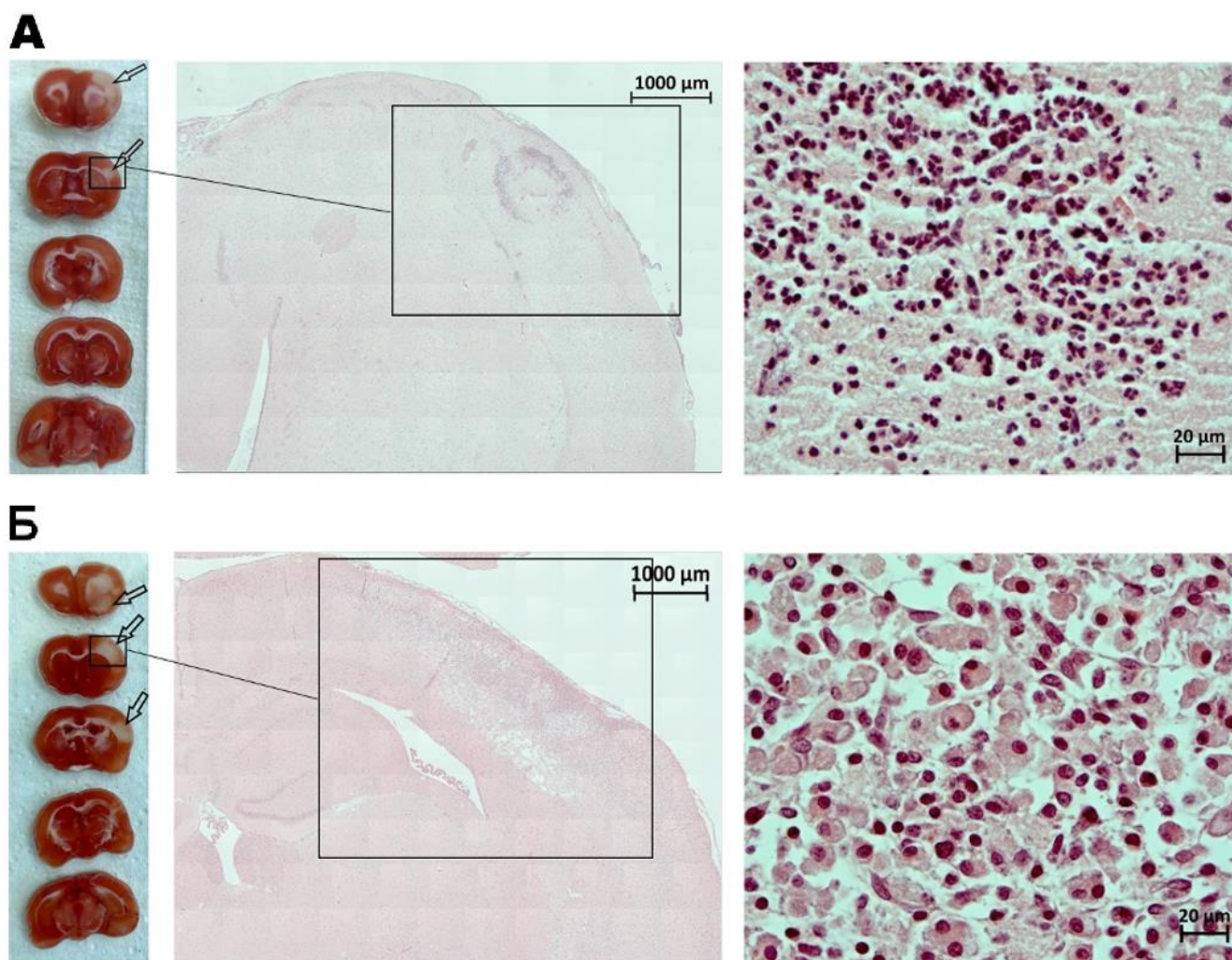


Рисунок 3.2. Морфологические изменения правого полушария головного мозга после инфузии воздуха во внутреннюю сонную артерию.

А – 24 часа после инфузии. Слева 5 срезов с окраской ТТХ. Посередине на рисунке представлен панорамный снимок зоны поражения головного мозга, окрашенный гематоксилин-эозином. Справа – очаговое скопление нейтрофилов в области ишемического некроза.

Б – 5 суток после инфузии. Слева 5 срезов с окраской ТТХ. Посередине на рисунке представлен панорамный снимок зоны поражения головного мозга, окрашенный гематоксилин-эозином. Справа – скопление многочисленных макрофагов на стадии трансформации в «зернистые шары».

3.3. Использование гипербарии и дыхания кислородом в качестве неотложной помощи при внутрисосудистой воздушной эмболии

По всей видимости, причиной появления очагов повреждения головного мозга, описанных в предыдущем разделе, являются пузырьки воздуха, которые закупоривают кровеносные сосуды, вызывая ишемию тканей. Известно, что внутрисосудистые пузырьки газа могут быть устранены с помощью гипербарии, поскольку, согласно закону Бойля, площадь поверхности и объем газового пузырька обратно пропорциональны давлению [Marsh Ph., 2023]. Это означает, что при повышении давления пузырьки уменьшаются в размерах и могут полностью растворяться, что способствует восстановлению кровотока и предотвращению дальнейшего ишемического повреждения.

Для подтверждения гипотезы о том, что именно пузырьки газа являются причиной появления очагов ишемического повреждения головного мозга, сразу после моделирования АВЭ животных помещали в барокамеру. В ней создавалось давление атмосферным воздухом до 3 АТА. При таком давлении крысы находились в течение 30 минут, после чего проводилась постепенная декомпрессия. Чтобы предотвратить развитие декомпрессионной болезни, общее время декомпрессии составило 25 минут, что соответствует стандартам, прописанным в правилах водолазной службы Военно-Морского Флота [ПВС ВМФ-2002].

При отсутствии возможности поместить пациента в гипербарическую камеру стандартной экстренной терапией в нормобарических условиях при ишемии, вызванной ВЭ, является применение медицинского кислорода. Кислород газообразный медицинский относится к клинико-фармакологической группе препаратов с антигипоксическим действием для ингаляционного применения. Он способствует насыщению крови кислородом, улучшает оксигенацию тканей и помогает снизить последствия ишемии, вызванной закупоркой сосудов воздушными пузырьками.

Для изучения эффективности медицинского кислорода была использована вышеописанная модель АВЭ на бодрствующих крысах. Сразу после эмболизации

животных на 30 минут помещали в ЛИК. Скорость подачи газа в область дыхания одного животного составляла не менее 500 мл/мин. Животные из контрольной группы не подвергались дополнительным манипуляциям после введения воздушного эмбола в сосудистое русло.

Спустя 3 и 24 часа после моделирования воздушной эмболии у животных изучались поведенческие и физиологические параметры: локомоторная активность, частота пульса, систолическое артериальное давление (САД), минутный объем дыхания (МОД), температура тела. Животные подвергались эвтаназии и некропии спустя 24 часа после моделирования АВЭ. Очаги повреждения головного мозга оценивали с помощью ТТХ.

Спустя 3 и 24 часа после моделирования АВЭ у животных, не получавших терапию, наблюдалось значительное снижение ключевых физиологических показателей. Локомоторная активность уменьшалась, отмечалось снижение МОД, САД и температура тела также снижались относительно собственных значений, зарегистрированных перед эмболией.

Применение медицинского кислорода в течение 30 минут сразу после АВЭ показало положительный эффект на восстановление функций организма при тестировании животных спустя 3 часа после эмболизации. Горизонтальная активность у животных, получавших кислородную терапию, была статистически выше на 88% по сравнению с группой без лечения, что свидетельствует о частичном восстановлении двигательных функций в краткосрочной перспективе. Показатель МОД возрос на 46%, что указывает на улучшение работы дыхательной системы и более эффективную оксигенацию тканей. Показатели сердечно-сосудистой системы также улучшились: САД повысилось на 20% относительно группы с эмболией, не получавшей лечения. Кроме того, температура тела животных, которым проводилась ингаляция медицинским кислородом, через 3 часа после АВЭ была достоверно выше, чем у животных из контрольной группы с эмболией, но без кислородной терапии (Рисунок 3.3).

После 30-ти минутного сеанса ингаляции медицинским кислородом крысы демонстрировали признаки восстановления: они приходили в сознание, имели

опору на лапы и были способны к самостоятельному передвижению. Во всех функциональных тестах, проведенных через 3 часа после АВЭ, наблюдались достоверные различия между группой, получавшей кислород в нормобарических условиях и контрольной группой без лечения.

Применение гипербарической терапии сразу после моделирования АВЭ оказало значительное положительное влияние на функциональные тесты животных, оцененные спустя 3 часа после процедуры. Горизонтальная активность у животных, подвергшихся гипербарической терапии, увеличилась на 103% по сравнению с контрольной группой. Показатель МОД увеличился на 51%, а САД — на 23% относительно группы с эмболией, не получавшей лечения. Кроме того, температура тела животных, прошедших гипербарическую терапию, через 3 часа после АВЭ была достоверно выше, чем у животных из контрольной группы с эмболией (Рисунок 3.3).

Спустя 24 часа после моделирования АВЭ при изучении параметров ССС и дыхательной системы достоверных различий между группами не выявлено. Показатели, такие как САД и МОД нормализовались во всех группах, включая контрольную и группу с кислородной терапией. Однако локомоторная активность и температура тела у животных с АВЭ и животных с АВЭ, получавших кислородную терапию, оставались сниженными и достоверно отличались от показателей животных, прошедших гипербарическую терапию (Рисунок 3.3.). У последних не наблюдалось отклонений в поведении, что свидетельствует о более эффективном восстановлении функций организма после применения гипербарии.

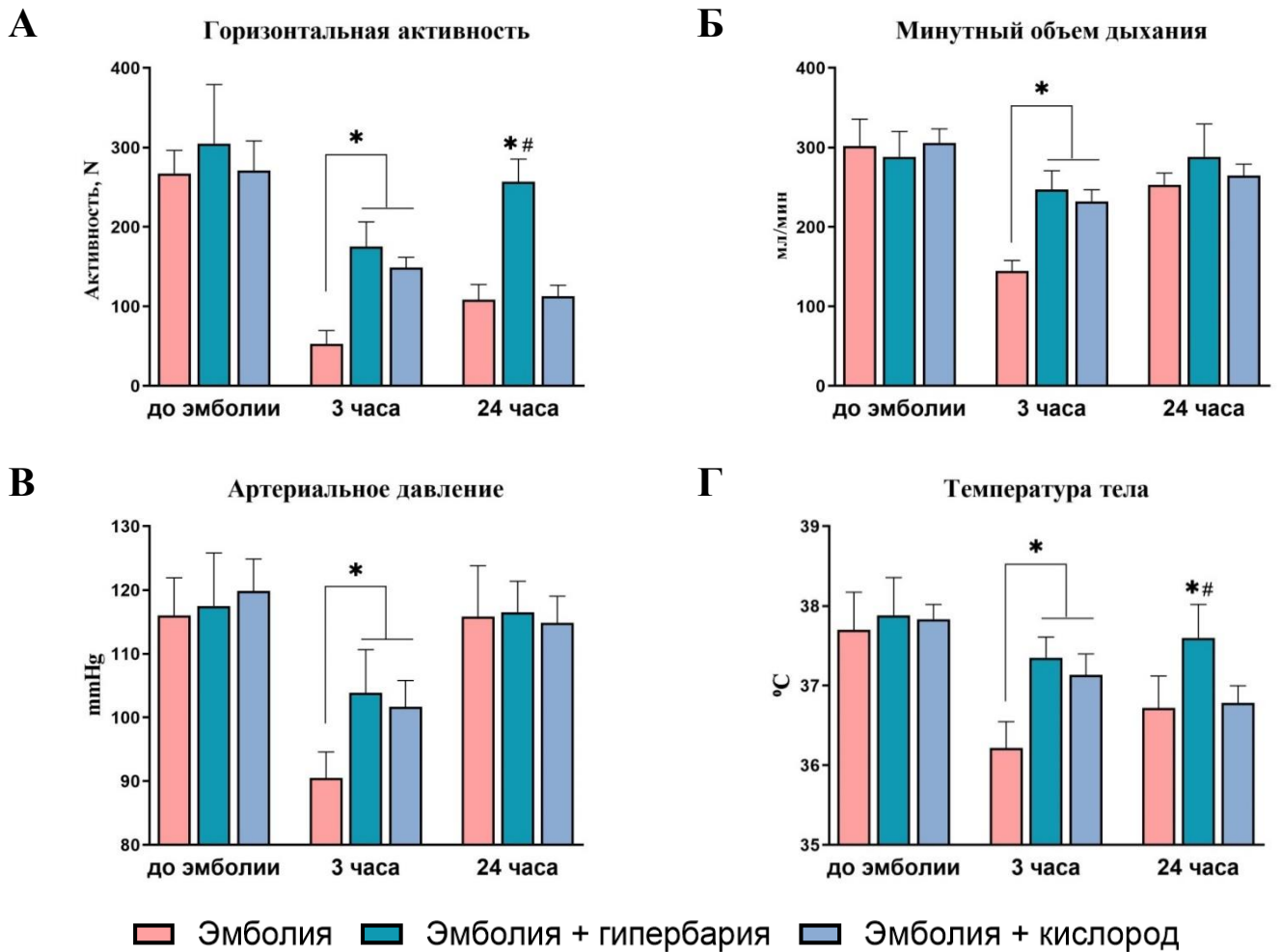


Рисунок 3.3. Влияние гипербарии и кислородотерапии на функциональное состояние животных спустя 3 и 24 часа после АВЭ. А – результаты горизонтальной активности крыс, полученные при наблюдении в открытом поле в течении 5-ти минут; Б – рассчитанный показатель МОД; В – результаты систолического артериального давления; Г – показатели ректальной температуры тела.

* $p < 0,05$ относительно контрольной группы, one-way ANOVA с последующим тестом Duncan; # $p < 0,05$ относительно группы с кислородотерапией, one-way ANOVA с последующим тестом Duncan

При окрашивании срезов головного мозга ТТХ спустя 24 часа после АВЭ очагов поражения у животных, прошедших гипербарическую терапию, выявлено не было (Рисунок 3.4). Это подтверждает, что причиной повреждения ткани головного мозга при моделировании АВЭ является ишемия, вызванная закупоркой артерий воздушными пузырьками экзогенного происхождения, которые состоят на 78% из азота. Гипербарическая терапия, по-видимому, способствует устранению этих пузырьков и восстановлению кровотока, предотвращая развитие ишемического некроза. Применение медицинского кислорода в нормобарических условиях никак не повлияло на очаги поражения в головном мозге. У всех

животных с данной терапией были обнаружены не окрашенные участки коры правого полушария, что свидетельствует и гибели клеток вследствие недостаточного кровоснабжения.

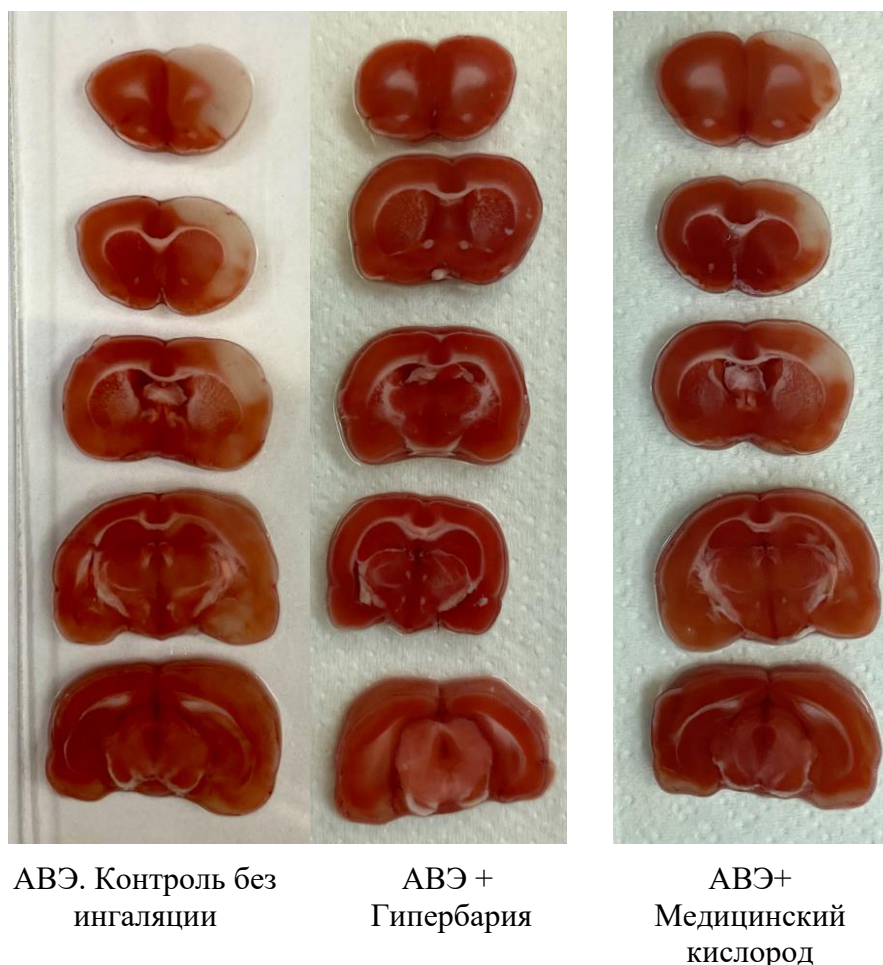


Рисунок 3.4. Срезы головного мозга при гипербарии и нормобарической кислородотерапии сразу после АВЭ. Окрашивание ТТХ спустя 24 часа после эмболизации

Таким образом, ингаляция медицинским кислородом в течение 30 минут вызывает временное улучшение состояния у крыс после АВЭ. Это кратковременное улучшение носило симптоматический характер. Через 24 часа после АВЭ у всех животных с кислородотерапией обнаруживались очаги ишемического поражения головного мозга. Ингаляция кислородом при воздушных эмболиях в нормобарических условиях может применяться только в качестве временной помощи во время транспортировки пациента до барокамеры.

3.4. Изучение эффективности подогретой КГС в нормобарических условиях

Известно, что КГС могут успешно применяться для предотвращения возникновения симптомов декомпрессионной болезни, патогенез которой основан на газовой эмболии эндогенного происхождения [Lillo R., 1985]. Так как газовые эмболы экзогенного и эндогенного происхождения состоят в основном из азота, можно предположить, что КГС «Геофарм-3» сможет оказывать влияние на течение АВЭ. Также известно, что для терапии ишемических состояний успешно используют интервальную ингаляцию КГС [Zhang R., 2014; Pagel P., 2007].

Эффективность ДГС «Геофарм-3» была изучена на крысах с моделью АВЭ. После моделирования АВЭ животных помещали в ЛИК, где они дышали ДГС «Геофарм-3» непрерывно в течение 30 минут либо интервально. Интервальный сеанс ингаляции включал в себя 3-х кратное чередование вдыхания подогретой газовой смеси «Геофарм-3» в течение 5 минут, затем вдыхание атмосферного воздуха в течение 5 минут. Общее время ингаляции смесью Геофарм-3 составило 15 минут (3 раза по 5 минут). Удельная теплоемкость газообразного гелия при температуре 20 °С и нормальном атмосферном давлении составляет 5296 Дж/(кг·К), у воздуха — 1005 Дж/(кг·К) [Лысенко, 2022]. Чтобы избежать возможного негативного влияния гелия на организм в виде значительного снижения температуры тела, которое может возникать в силу высокой удельной теплоемкости гелия, газовую смесь «Геофарм-3» подогревали. Температурный режим газовой смеси поддерживался в интервале от 60 °С до 70 °С.

Спустя 3 и 24 часа после моделирования воздушной эмболии у животных изучались поведенческие и физиологические параметры: локомоторная активность, частота пульса, САД, МОД, температура тела. Все животные подвергались эвтаназии и некропсии спустя 24 часа. Очаги повреждения головного мозга изучали на его фронтальных срезах с помощью ТТХ.

Через 3 часа после эмболии горизонтальная активность в контрольной группе составляла в среднем 50 единиц, тогда как в группах с непрерывным и интервальным применением КГС показатели достигали 142 и 134 единиц

соответственно. Через 24 часа подвижность животных с эмболией увеличилась, но оставалась статистически ниже исходного уровня. Однократный непрерывный или интервальный сеанс ингаляции КГС позволил крысам полностью восстановить локомоторную активность через сутки после эмболизации (Рисунок 3.5 А).

При изучении МОД спустя 3 часа после моделирования крысы с АВЭ без терапии демонстрировали сниженную дыхательную активность практически на 50% относительно исходных значений. Однако данный параметр вернулся к норме по истечению суток. Использование КГС в обоих ингаляционных режимах позволило животным сохранить параметры внешнего дыхания в норме на протяжении всего эксперимента (Рисунок 3.5 Б).

Через 3 часа после моделирования АВЭ у крыс без терапии было зафиксировано значительное снижение систолического артериального давления (САД) до 90 mmHg по сравнению с исходным диапазоном 110–120 mmHg. Это указывает на развитие выраженной гипотензии как следствие эмболии. У животных, получавших КГС в обоих ингаляционных режимах, также наблюдалась кратковременная тенденция к снижению САД, однако эти изменения не достигали статистической значимости, что свидетельствует о стабилизирующем влиянии терапии на ССС. Через 24 часа после моделирования АВЭ показатель САД вернулся к норме во всех экспериментальных группах, включая группу без терапии (Рисунок 3.5 В).

Моделирование АВЭ привело к развитию гипотермии у животных. Через 3 часа после эмболии средняя температура тела крыс снизилась до 36,0 °С при исходных значениях 37,8 °С, что свидетельствует о нарушении терморегуляции. Через 24 часа после ишемии у крыс без терапии сохранялось статистически значимое снижение температуры тела.

На фоне применения КГС через 3 часа после эмболизации также наблюдалась тенденция к снижению температуры тела, однако к 24 часам данный показатель полностью восстановился до нормальных значений независимо от режима ингаляционного сеанса (Рисунок 3.5 Г).

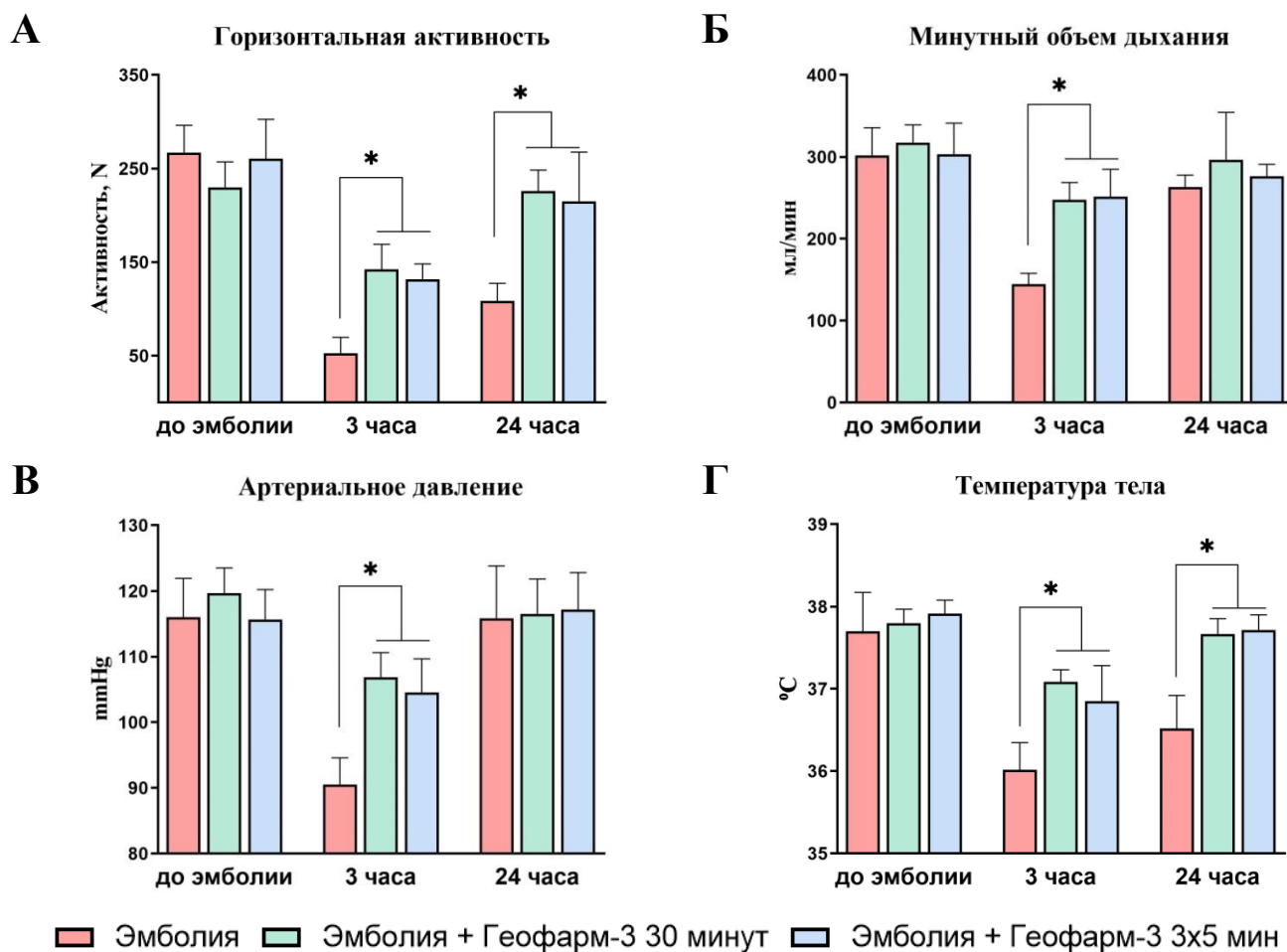


Рисунок 3.5. Влияние подогретой газовой смеси Геофарм-3 на функциональное состояние при АВЭ. А – результаты горизонтальной активности крыс, полученные при наблюдении в открытом поле в течении 5-ти минут; Б – рассчитанный показатель МОД; В – результаты систолического артериального давления; Г – показатели ректальной температуры тела.

* $p < 0,05$ относительно контрольной группы, one-way ANOVA с последующим тестом Duncan

У животных, получавших ингаляцию газовой смесью «Геофарм-3» в течение 30 минут после АВЭ, изменения в поведении и функциональных показателях были менее выражены по сравнению с контрольной группой. Через 24 часа после АВЭ у этих животных не было выявлено отклонений в поведенческих и функциональных тестах, а на срезах головного мозга отсутствовали очаги ишемического повреждения нервной ткани (Рисунок 3.6). Применение интервального метода ингаляции подогретой смесью «Геофарм-3» также способствовало нормализации всех исследуемых физиологических параметров и предотвращало ишемическое поражение головного мозга, демонстрируя эффект, аналогичный 30-ти минутной ингаляции.

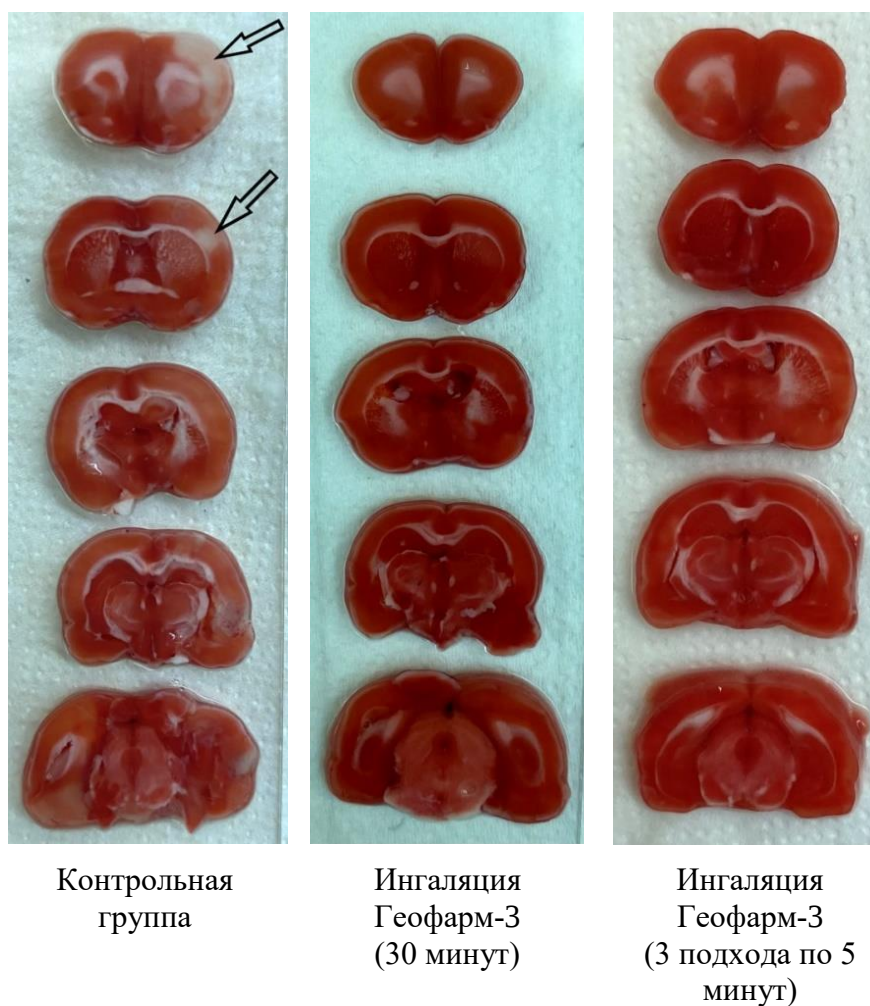


Рисунок 3.6. Срезы головного мозга при использовании Геофарм-3 сразу после АВЭ. Окрашивание ТТХ спустя 24 часа после эмболизации

Таким образом, использование подогретой газовой смеси «Геофарм-3» сразу после моделирования АВЭ позволяет предотвратить поведенческие нарушения и ишемические повреждения головного мозга, вызванные эмболией. Защитный эффект «Геофарм-3», направленный на устранение негативных последствий АВЭ, по своему механизму действия аналогичен эффекту, наблюдаемому при применении гипербарии.

3.5. Влияние температуры КГС на ее эффективность при экстренной терапии внутрисосудистой газовой эмболии

Влияние температуры ингаляционной газовой смеси «Геофарм-3» на её эффективность было изучено в условиях модели АВЭ. Для этого использовались три температурных режима: 20–22 °С, 40–50 °С и 60–70 °С. Применялся интервальный метод ингаляции, который предполагает чередование периодов дыхания газовой смесью и обычным воздухом. Исследование включало в себя 4 экспериментальные группы. Каждая группа состояла из 8 самцов крыс SD.

Режим ингаляции для групп № 2-4: 3 подхода по 5 минут дыхания газовой смесью «Геофарм-3» с 5-ти минутными перерывами. ДГС «Геофарм-3» разной температуры подавалась в экспозиционный модуль ингаляционной установки. Для группы №2 температура газовой смеси составляла 20–22 °С, что соответствовало комнатной температуре. Это позволило оценить базовый эффект газовой смеси без дополнительного теплового воздействия. Для группы №3 смесь нагревалась до 40–50 °С, что обеспечивало умеренный подогрев. В группе №4 использовалась более высокая температура — 60–70 °С, что позволило изучить влияние интенсивного теплового воздействия на эффективность терапии. Животные из группы № 1 (контрольная группа) не подвергались дополнительным манипуляциям в виде ингаляции после введения воздушного эмбола в сосудистое русло. Это позволило оценить естественное течение патологического процесса при АВЭ без терапевтического вмешательства и сравнить его с результатами, полученными в группах, получавших газовую смесь.

Функциональное тестирование животных проводили перед моделированием, а также спустя 3 и 24 часа после эмболии. Изучались поведенческие и физиологические параметры: локомоторная активность, частота пульса, САД, частота дыхания и глубина дыхания, температура тела. Спустя 24 часа после моделирования АВЭ животных подвергали эвтаназии и некропсии. Мозг извлекали, нарезали на фронтальные срезы толщиной 2 мм и окрашивали ТТХ.

Перед описанием результатов, полученных в ходе функциональных тестирований, важно отметить, что применение газовой смеси «Геофарм-3» при комнатной температуре (20–22 °C) на фоне АВЭ привело к гибели трёх из восьми животных. Это существенно отличает данную группу от остальных экспериментальных групп, в которых не было отмечено летальных исходов в течение первых 24 часов после моделирования АВЭ, включая контрольную группу. Данный случай стал первым и единственным, когда наблюдалась гибель животных в течение первых суток после эмболии. Причины такого исхода требуют тщательного анализа, однако можно с уверенностью утверждать, что применение газовой смеси «Геофарм-3» комнатной температуры сыграло ключевую роль в этом процессе.

Статистически значимые межгрупповые различия параметров локомоторной активности выявлены при тестировании животных спустя 3 и 24 часа после моделирования АВЭ. При этом до моделирования АВЭ статистически значимых различий в показателях локомоторной активности между группами животных не наблюдалось, что подтверждает исходную однородность групп.

Спустя 3 часа после моделирования АВЭ у животных из группы с Геофарм-3 (20–22 °C) наблюдалась сниженная горизонтальная активность относительно контрольной группы с эмболией на 55%. В то же время у животных, получавших подогретую дыхательную газовую смесь «Геофарм-3» (40–50 °C и 60–70 °C), горизонтальная активность была значительно выше, чем в контрольной группе, на 121% и 108% соответственно. Это указывает на выраженный положительный эффект подогретой смеси на восстановление двигательных функций. Кроме того, у всех животных, получавших ингаляцию подогретой смесью (40–50 °C и 60–70 °C),

была зарегистрирована вертикальная активность, в то время как в контрольной группе и группе с лечением «Геофарм-3» при 20–22 °С вертикальная активность полностью отсутствовала (Рисунок 3.7 А-Б).

Через 24 часа после моделирования АВЭ горизонтальная активность у животных, получавших подогретую газовую смесь «Геофарм-3» (40–50 °С и 60–70 °С), оставалась значительно выше, чем в контрольной группе, на 70% и 81% соответственно. Вертикальная активность в этих группах также демонстрировала выраженное улучшение: у животных из групп №3 и №4 она была выше на 238% и 275% соответственно по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.7 А-Б).

При изучении параметров внешнего дыхания в группе, получавшей ДГС «Геофарм-3» комнатной температуры (20–22 °С), статистически значимых отличий от контрольной группы не было выявлено ни в одной из временных точек исследования (Рисунок 3.7 В).

У животных, получавших подогретую газовую смесь «Геофарм-3» до 40–50°С, через 3 часа после моделирования АВЭ наблюдалось значительное улучшение параметров внешнего дыхания. МОД увеличился на 59% по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.7 В).

Аналогичный эффект был зафиксирован при использовании газовой смеси, подогретой до 60–70°С. Через 3 часа после ишемии МОД у животных этой группы увеличился на 64% относительно контрольной группы (Рисунок 3.7 В). Однако спустя 24 часа наблюдения статистически значимых различий в параметрах внешнего дыхания между группами обнаружено не было, что указывает на восстановление дыхательной функции у животных контрольной группы к этому времени.

Использование газовой смеси «Геофарм-3» при комнатной температуре (20–22 °С) не оказало значимого влияния на параметры ССС. Параметры, такие как частота пульса и САД, оставались на уровне, сопоставимом с контрольной группой, что подтверждает отсутствие выраженного терапевтического эффекта при использовании смеси без подогрева.

При изучении ССС через 3 часа после моделирования АВЭ у животных из

группы, получавшей подогретую до 40–50 °С газовую смесь «Геофарм-3», было отмечено значительное улучшение показателей. Частота пульса увеличилась на 13%, а САД — на 17% по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.7 Г-Д).

Аналогичный эффект наблюдался при использовании газовой смеси, подогретой до 60–70 °С. У животных этой группы также было зафиксировано увеличение частоты пульса на 13% и систолического АД на 17% относительно контрольной группы (Рисунок 3.7 Г-Д).

Однако через 24 часа после моделирования АВЭ статистически значимых различий в параметрах ССС между группами обнаружено не было (Рисунок 3.7 Г-Д).

Во всех группах через 3 часа после моделирования АВЭ отмечалось снижение ректальной температуры тела относительно исходных значений, что свидетельствует о развитии гипотермии как одного из характерных последствий АВЭ (Рисунок 3.7 Е). Однако у животных из групп, получавших ингаляцию подогретой до 40–50 °С и 60–70 °С газовой смесью «Геофарм-3» сразу после АВЭ (группы №3 и №4), температура тела была статистически достоверно выше, чем у животных из контрольной группы без ингаляции (группа №1). Через 3 часа после моделирования АВЭ разница в температуре тела у животных, получавших подогретую газовую смесь «Геофарм-3», составила 0,8 °С и 0,9 °С соответственно по сравнению с контрольной группой. К 24 часам после эмболии у этих животных температура тела полностью нормализовалась, достигнув физиологических значений.

Использование ингаляционной смеси «Геофарм-3» при комнатной температуре (20–22 °С) не оказывало положительного влияния на температуру тела. Статистически значимых отличий от контрольной группы без лечения выявлено не было.

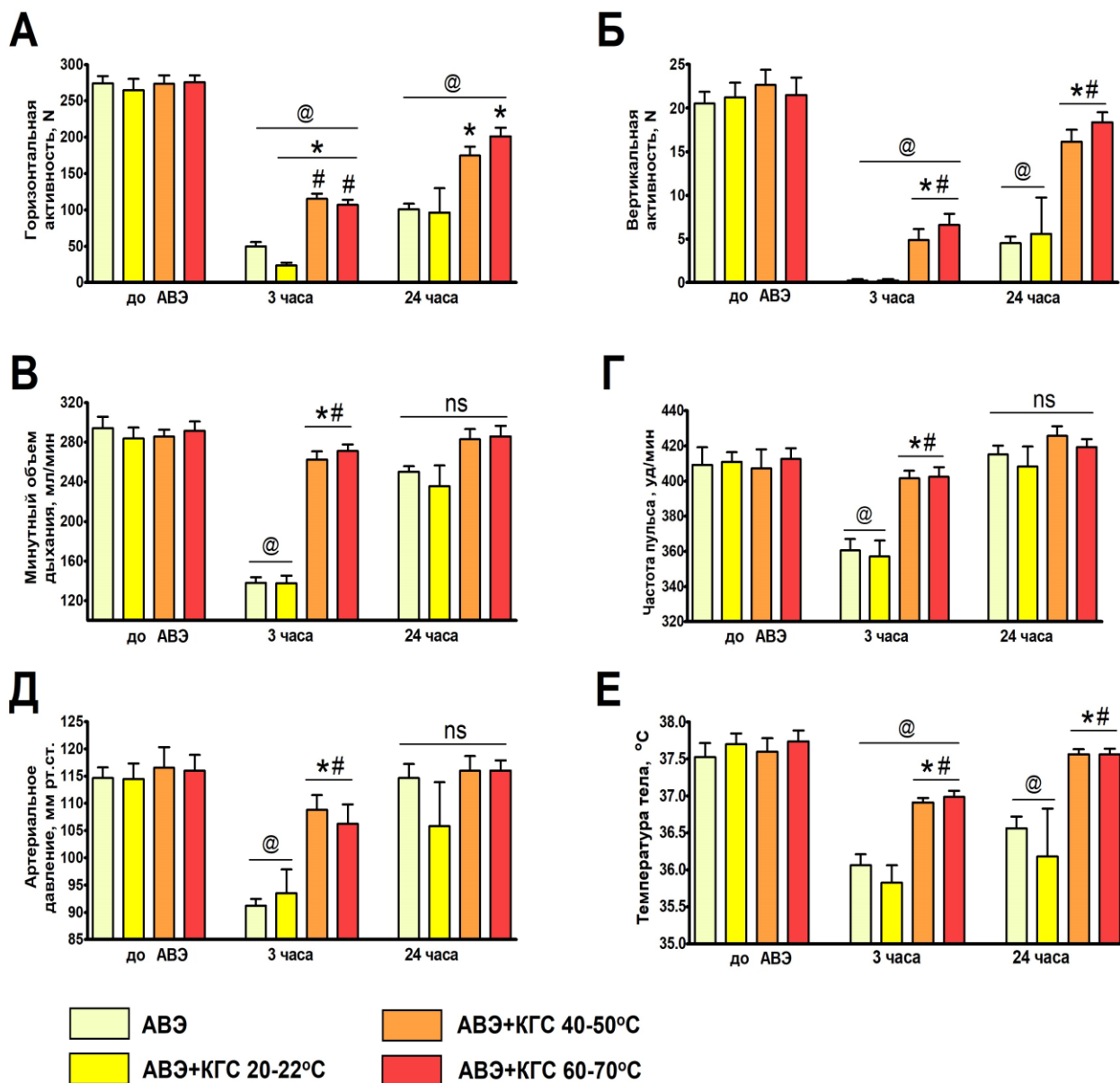


Рисунок 3.7. Влияние газовой смеси Геофарм-3 разной температуры на функциональное состояние животных при АВЭ. А – горизонтальная активность в открытом поле в течение 5 минут; Б – вертикальная активность при наблюдении в открытом поле в течение 5 минут; В – минутный объем дыхания; Г – частота пульса; Д – систолическое артериальное давление; Е – температура тела.

* $p < 0,05$ относительно группы 1, one-way ANOVA с последующим тестом Duncan;
 # $p < 0,05$ относительно группы 2, one-way ANOVA с последующим тестом Duncan;
 @ $p < 0,05$ относительно значений своей группы до моделирования, one-way ANOVA repeated measures

При изучении срезов головного мозга, окрашенных ТТХ, были отмечены явно выраженные очаги ишемического поражения мозга у каждого из животных из групп без применения ингаляции (№1). При использовании Геофарм-3 (20-22 °С) были обнаружены очаги инсульта у 3-х животных из 5-ти выживших. При однократном ингаляционном сеансе подогретой до 40-50 °С и 60-70 °С газовой смесью Геофарм-3 очагов ишемического поражения головного мозга у всех испытуемых не выявлено (Таблица 3.4).

Таблица 3.4. Наличие очагов инсульта в головном мозге животных с применением Геофарм-3 разной температуры сразу после АВЭ

Группы	1 – Эмболия (n=8)	Эмболия + Ингаляция		
		2 – Геофарм-3 (20-22 °С) (n=5)**	3 – Геофарм-3 (40-50 °С) (n=8)	4 – Геофарм-3 (60-70 °С) (n=8)
Наличие очагов поражения на срезах головного мозга	8 / 8	3 / 5	0 / 8*	0 / 8*

n – количество животных в группе;

* $p < 0,05$ относительно группы 1 (точный критерий Фишера);

** 3 из 8 животных из группы 2 погибло.

По результатам исследования однократный ингаляционный сеанс подогретой до 40–50 °С или 60–70 °С ДГС «Геофарм-3» продемонстрировал выраженный защитный эффект, предотвращая ишемическое поражение головного мозга. Это, в свою очередь, позволило минимизировать функциональные изменения, связанные с АВЭ. Показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем у животных, получавших подогретую смесь, оставались в пределах физиологической нормы на протяжении всего исследования. Кроме того, температура тела у этих животных уже через 24 часа после моделирования АВЭ вернулась к исходным значениям, зафиксированным до эмболии, что свидетельствует о восстановлении терморегуляции и общего состояния организма.

При изучении функциональных показателей и срезов головного мозга было установлено, что ингаляционный сеанс газовой смесью «Геофарм-3» при комнатной температуре (20–22 °С) оказал положительный эффект лишь у двух животных из восьми.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают, что применение

«Геофарм-3» без подогрева может быть не только малоэффективным, но и потенциально опасным в условиях АВЭ. Полученные данные подтверждают важность температурного фактора для достижения максимального защитного действия газовой смеси и предотвращения негативных последствий АВЭ.

3.6. Определение оптимального периода времени от момента возникновения газовой эмболии до применения КГС

Учитывая, что ингаляция подогретой газовой смесью «Геофарм-3» демонстрирует значительный потенциал в минимизации негативных последствий, связанных с присутствием внутрисосудистых пузырьков газа, которые вызывают ишемию при моделировании АВЭ, крайне важно определить оптимальный временной интервал между моментом возникновения эмболии и началом применения «Геофарм-3». Это связано с тем, что своевременное вмешательство может существенно снизить риск развития реперфузионных повреждений, которые, как известно, способны вызывать более тяжелые и обширные повреждения органов и тканей, чем сама ишемия. Реперфузия, сопровождающаяся резким восстановлением кровотока, часто приводит к окислительному стрессу, воспалению и клеточной гибели, что усугубляет исходное состояние.

Исследование временных интервалов применения «Геофарм-3» позволит определить, на каком этапе терапия наиболее эффективна, что может иметь большое значение для клинической практики. Это особенно актуально в условиях, где быстрое начало лечения критически важно для сохранения функций органов и улучшения общего прогноза.

Для решения этой задачи ингаляция подогретой газовой смесью «Геофарм-3» была применена через 1 час, 2 часа и 3 часа после моделирования АВЭ у бодрствующих крыс. Исследование включало в себя 5 экспериментальных групп. Животных из группы 2 подключали к экспозиционному модулю ингаляционной установки сразу после моделирования АВЭ. Животных из группы 3, 4 и 5 подключали к экспозиционному модулю ингаляционной установки через 1, 2 и 3

часа после моделирования АВЭ соответственно. Сеанс ингаляции: 3 подхода по 5 минут дыхания подогретой газовой смесью с 5-ти минутным перерывом. Животные группы 1 являлись контрольными и не подвергались ингаляционному воздействию.

Функциональное тестирование животных проводили перед моделированием эмболии, спустя 3 часа и через 24 часа после эмболии. Изучались поведенческие и физиологические параметры: локомоторная активность, САД, МОД, температура тела.

Спустя 24 часа после моделирования АВЭ животных подвергали эвтаназии и некропии. Мозг извлекали, нарезали на фронтальные срезы толщиной 2 мм. Срезы помещали в 1% раствор ТТХ. Окраску проводили при 37 °С в течение 10-12 минут. На окрашенных срезах оценивали наличие или отсутствие очагов поражения головного мозга.

При тестировании локомоторной активности были выявлены значительные различия между группами животных, получавших ингаляцию «Геофарм-3» в разные временные интервалы после моделирования АВЭ. Наиболее высокие показатели горизонтальной активности наблюдались у групп, которым ингаляционная терапия была проведена сразу после моделирования АВЭ или в течение первого часа после его возникновения.

В то же время, ингаляционная терапия, проведенная спустя 2 и 3 часа после моделирования АВЭ, не оказала положительного эффекта на локомоторную активность животных. Более того, у этих групп отмечалось ухудшение общего состояния, что проявлялось в снижении двигательной активности (Рисунок 3.8 А).

При тестировании параметров дыхательной системы также были зарегистрированы значительные различия между группами животных, получавших ингаляцию «Геофарм-3» в разные временные интервалы после моделирования АВЭ. У группы, которой ингаляционная терапия была проведена сразу после возникновения АВЭ или в течение первого часа, показатель МОД оказался значительно ближе к исходным значениям, зафиксированным до моделирования эмболии.

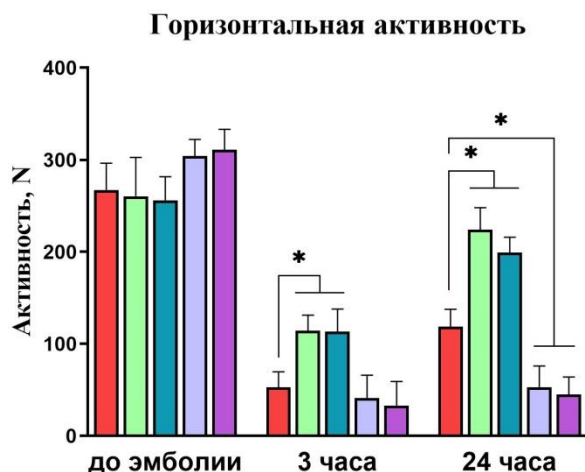
Напротив, у животных из групп, получавших ингаляцию «Геофарм-3» спустя 2 и 3 часа после моделирования АВЭ, наблюдалось ухудшение состояния дыхательной системы. Показатель МОД у этих животных значительно отклонялся от исходных значений (Рисунок 3.8 Б).

При изучении параметров ССС были отмечены значительные различия между группами животных, получавших ингаляцию подогретой газовой смесью «Геофарм-3» в разные временные интервалы после моделирования воздушной эмболии. У группы, которой ингаляционная терапия была проведена сразу после возникновения эмболии или в течение первого часа, значение САД оказалось значительно ближе к исходным показателям, зафиксированным до моделирования АВЭ. Однако при ингаляции «Геофарм-3» спустя 2 и 3 часа после АВЭ положительного эффекта отмечено не было. Более того, отложенная терапия подогретой ДГС привела к тому, что у животных из этих групп, при наблюдении через 24 часа после воздушной эмболии, не произошло восстановления САД до исходных значений в отличие от контрольной группы (Рисунок 3.8 В).

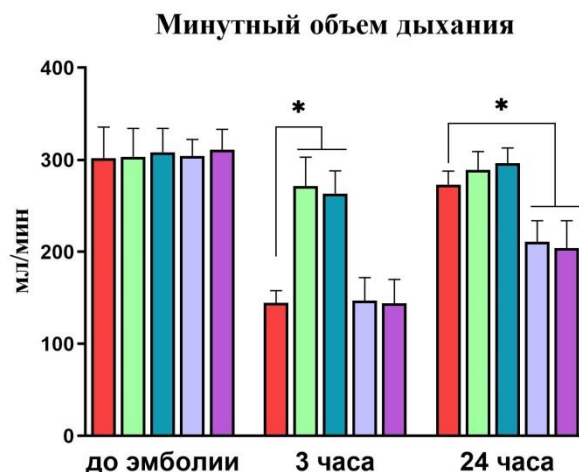
При регистрации температуры тела также были выявлены значительные различия между группами. У животных, получавших ингаляцию «Геофарм-3» сразу после моделирования воздушной эмболии или через 1 час, наблюдалось значительно меньшее снижение температуры тела по сравнению с другими группами. Это указывает на то, что раннее применение подогретой газовой смеси способствует поддержанию терморегуляции и предотвращает развитие гипотермии, которая может усугублять общее состояние организма.

В то же время, при ингаляции «Геофарм-3» спустя 2 и 3 часа после моделирования воздушной эмболии положительного эффекта на температуру тела отмечено не было (Рисунок 3.8 Г).

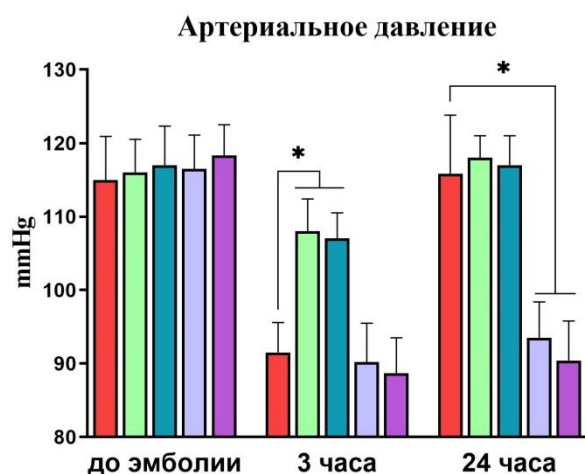
А



Б



В



Г

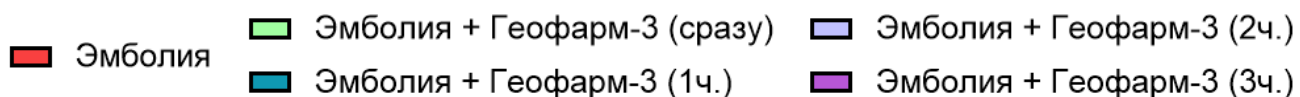
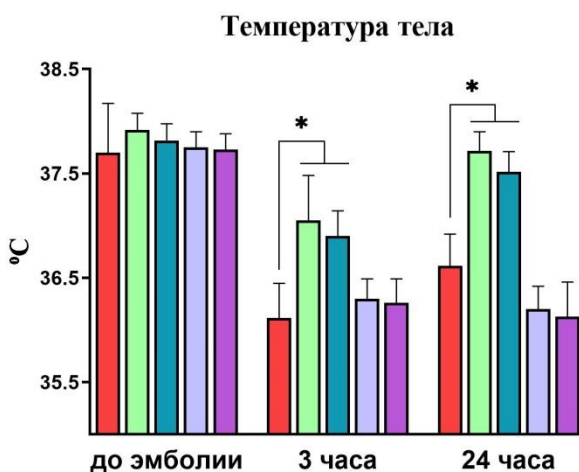


Рисунок 3.8. Влияние периода Геофарм-3 на функциональное состояние животных при АВЭ. А – результаты горизонтальной активности крыс, полученные при наблюдении в открытом поле в течении 5-ти минут; Б – рассчитанный показатель МОД; В – результаты систолического артериального давления; Г – показатели ректальной температуры тела.

* $p < 0,05$ относительно контрольной группы, one-way ANOVA с последующим тестом Duncan

При изучении срезов головного мозга, окрашенных ТТХ, были отмечены явно выраженные очаги ишемического поражения мозга у каждого животного из групп без применения ингаляции и с применением ингаляции «Геофарм-3», но спустя 2 или 3 часа после моделирования АВЭ. У животных из групп, получивших ингаляцию КГС сразу после эмболии или через 1 час, видимых очагов ишемии не обнаружено (Таблица 3.5).

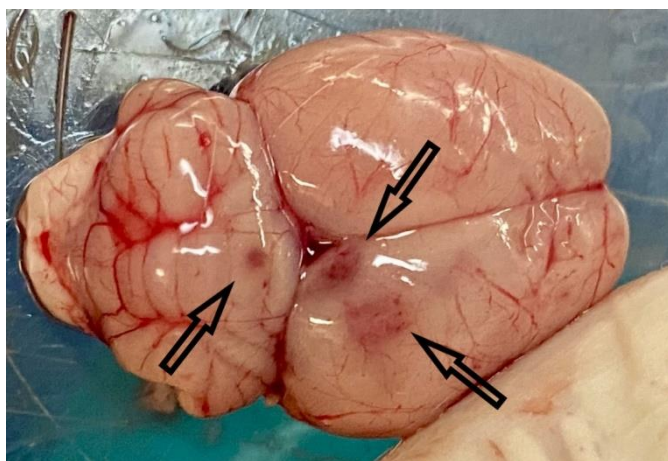
Таблица 3.5. Наличие очагов инсульта в головном мозге животных с применением Геофарм-3 в разные периоды времени после АВЭ

Группы	Эмболия (n=8)	Эмболия + Геофарм-3			
		Ингаляция сразу (n=8)	ингаляция через 1 ч (n=8)	ингаляция через 2 ч (n=8)	ингаляция через 3 ч (n=8)
Наличие очагов поражение на срезах головного мозга	8 / 8	Количество случаев / всего животных			
	8 / 8	0 / 8*	0 / 8*	8 / 8	8 / 8

n – количество животных в группе;

* $p < 0,05$ относительно группы 1 (точный критерий Фишера).

У части животных с применением ингаляции «Геофарм-3» с задержкой в 2 и 3 часа обнаружены множественные кровоизлияния в мозге (Рисунок 3.9).



Головной мозг с поверхностными очагами геморрагии.



Головной мозг с очагами кровоизлияния на срезах 2 мм.

Рисунок 3.9. Головной мозг с очагами поражения. Стрелками указаны очаги кровоизлияния

Ингаляция подогретой газовой смесью Геофарм-3 через 1 час после АВЭ так же, как и через несколько минут после АВЭ защищала от повреждений, вызванных АВЭ.

Спустя 24 часа у животных с АВЭ без терапии обнаруживаются мультифокальные очаги ишемического инсульта. В ишемизированных областях наблюдается гибель клеток, характеризующаяся ядерными пикнотическими изменениями (Рисунок 3.10 А). У животных с применением КГС сразу после АВЭ или спустя 1 час после АВЭ отсутствуют участки повреждения ткани головного мозга (Рисунок 3.10 Б-В). У животных с применением КГС спустя 2 или 3 часа после АВЭ наблюдалась геморрагическая трансформация очага ишемического инфаркта (Рисунок 3.10 Г).

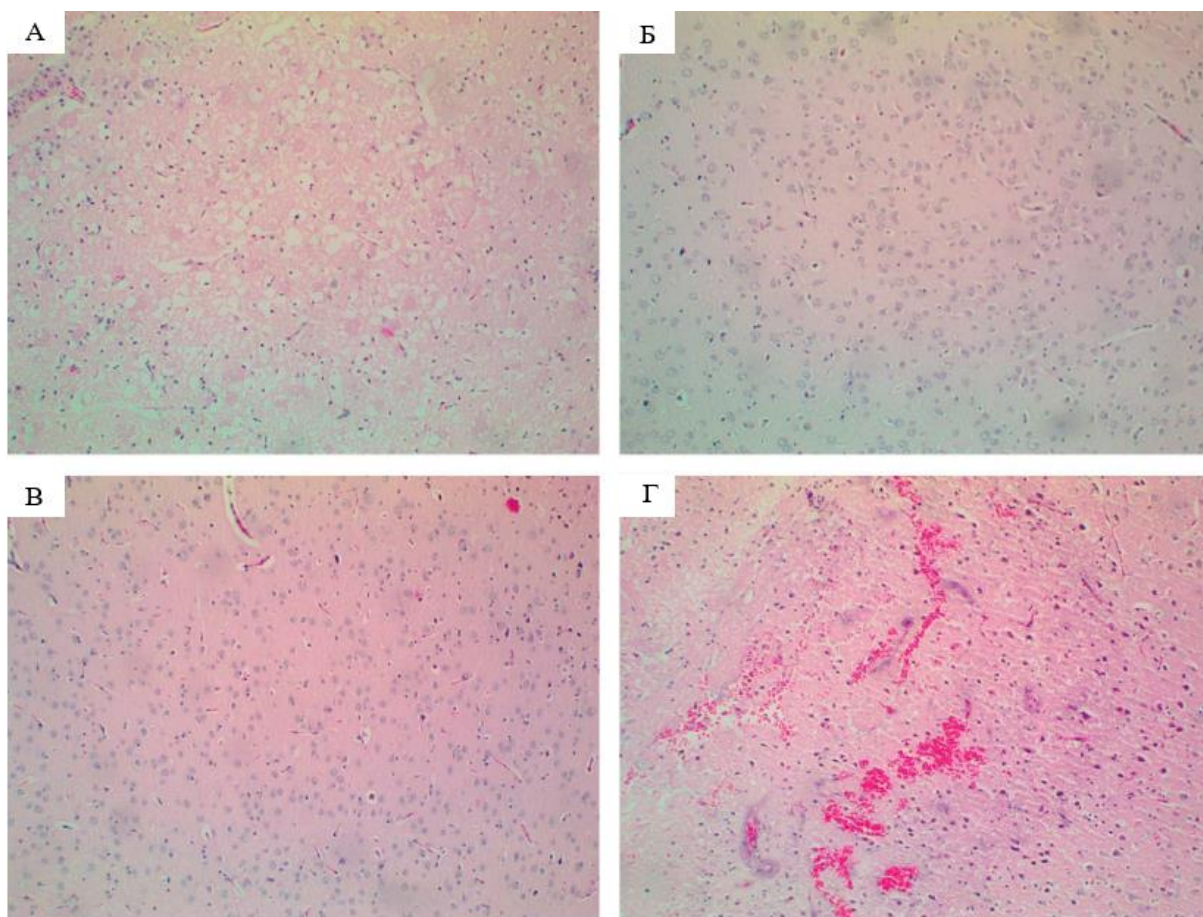


Рисунок 3.10. Гистологические снимки фронтальных срезов головного мозга спустя 24 часа после ЦАВЭ. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. А – очаг ишемического инсульта у животного из группы с АВЭ без терапии; Б – головной мозг животного из группы с ЦАВЭ и терапией КГС сразу после эмболии; В – головной мозг животного из группы с АВЭ и терапией КГС спустя час после эмболии; Г – очаг геморрагического инсульта у животного из группы с АВЭ и терапией КГС спустя 2 часа после эмболии

У животных с применением подогретой КГС сразу после возникновения АВЭ или спустя 1 час после ее моделирования, не было обнаружено значимых патологических изменений. Это свидетельствует о том, что реканализация сосудов бассейна средней мозговой артерии произошла в рамках так называемого «терапевтического окна» — временного интервала, в течение которого терапия наиболее эффективна и безопасна. Данный подход соответствует рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021), согласно которым реперфузионная терапия при инсульте должна проводиться именно в этот период для минимизации рисков осложнений.

Вероятно, незамедлительное применение КГС после АВЭ способствовало предотвращению коагуляции крови вокруг воздушного эмбола, что является ключевым фактором для успешного восстановления кровотока. Однако через 2 или 3 часа после моделирования АВЭ избежать этого процесса уже не удалось. В этих случаях применение КГС скорее всего приводило к восстановлению кровотока, но сопровождалось геморрагической трансформацией очага ишемического инфаркта. Это явление связано с повреждением сосудистой стенки в зоне инфаркта, что делает ее более уязвимой и склонной к кровоизлияниям при восстановлении кровоснабжения. Аналогичные изменения описаны у людей при проведении реперфузии за пределами «терапевтического окна». В таких случаях некротические изменения сосудистой стенки в зоне инфаркта приводят к повышенному риску геморрагических осложнений, что, в свою очередь, увеличивает вероятность смертности или инвалидизации пациентов [Randhawa et al., 2022].

Таким образом, полученные данные подчеркивают важность своевременного применения КГС в рамках «терапевтического окна» для минимизации рисков геморрагической трансформации. Промедление с началом терапии не только снижает ее эффективность, но и может привести к серьезным осложнениям, что согласуется с клиническими наблюдениями у людей. Эти результаты имеют важное значение для разработки стратегий лечения пациентов с ВЭ и другими состояниями, связанными с ишемией и реперфузией.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Цереброваскулярная эмболия представляет собой распространённое и серьёзное осложнение, возникающее при травмах, которые приводят к нарушению целостности аэрогематического барьера [Yang et al., 2019]. Это состояние характеризуется попаданием воздуха в кровоток, что может вызвать окклюзию церебральных сосудов, приводящую к ишемическому инсульту [Horrocks, 2001]. Несмотря на значительный прогресс в изучении цереброваскулярных заболеваний, проблема ЦАВЭ остаётся недостаточно исследованной. Это связано с отсутствием адекватной экспериментальной модели, которая могла бы учитывать все особенности патогенеза данного состояния, включая динамику развития эмболии и её влияние на мозговое кровообращение [Fakkert R.A. et al., 2024].

Одним из наиболее распространённых методов моделирования инсульта в экспериментальных исследованиях является внутрисосудистая окклюзия среднемозговой артерии [Черпаков и др., 2021; Борозденко и др., 2020; Голубев, 2020]. Однако данный подход имеет существенные ограничения. Во-первых, процедура проводится под общим наркозом, что не соответствует реальным клиническим условиям, где инсульт чаще всего возникает у бодрствующих пациентов. Во-вторых, многие анестетики, используемые в экспериментах, обладают нейропротективными свойствами, что может искажать результаты исследований [Гребенчиков и др., 2020]. Например, такие препараты, как изофлуран или кетамин, могут снижать степень повреждения мозга, что затрудняет интерпретацию данных и их перенос на клиническую практику. Моделирование ЦАВЭ также проводится на животных, и в большинстве случаев процедура требует применения анестезии [Weenink et al., 2011]. Это создаёт дополнительные сложности, так как анестезия может маскировать или изменять патологические процессы, связанные с эмболией.

В данной работе моделирование инсульта было проведено на крысах, находящихся в сознании, что позволило максимально приблизить экспериментальные условия к клинической картине патологии. У бодрствующих

животных была смоделирована АВЭ головного мозга путем введения пузырька воздуха во внутреннюю сонную артерию. Для успешной реализации данной модели потребовалась тщательная работа по определению оптимального объема и скорости инфузии воздуха в кровеносное русло. Основной задачей было не только вызвать одностороннюю ишемию головного мозга в бассейне средней мозговой артерии, но и минимизировать риск гибели животных в первые сутки после процедуры.

На начальном этапе экспериментов использовалось болюсное введение воздуха общим объемом 3 мл/кг, при котором воздух вводился порциями по 100 мкл каждые 30 секунд. Однако такой режим введения приводил к гибели животных в первые часы наблюдения. Постепенное уменьшение общего объема и скорости введения воздуха позволило увеличить время до летального исхода, но даже при этих условиях болюсное введение не соответствовало требованиям экспериментальной модели инсульта, которую мы стремились создать.

Для решения этой проблемы был применен автоматический инфузомат, который обеспечил медленную и контролируемую подачу воздуха объемом 100 мкл во внутреннюю сонную артерию. Эксперименты показали, что инфузия воздуха со скоростью более 10 мкл/мин вызывает обширный инсульт, затрагивающий оба полушария головного мозга. Это явление, вероятно, связано с анатомическими особенностями кровоснабжения мозга у крыс, а именно с наличием Вилизиева круга, который способствует распространению воздушных эмболов в контралатеральное полушарие [Бонь и Максимович, 2018]. С другой стороны, введение 100 мкл воздуха со скоростью 5 мкл/мин не вызывало видимых последствий поражения головного мозга, что указывает на недостаточность такого объема для создания значимой ишемии.

В результате проведенных экспериментов нам удалось подобрать оптимальные параметры введения воздуха: объем и скорость, которые позволяют вызвать фокальную ишемию, ограниченную одним полушарием головного мозга, без риска гибели животных в течение как минимум 24 часов. Этот подход обеспечивает стабильность экспериментальной модели и её соответствие

поставленным задачам, что открывает новые возможности для изучения механизмов развития инсульта и тестирования потенциальных терапевтических стратегий.

В ходе наблюдения за животными сразу после эмболизации у части из них отмечались признаки острого психоза. Среди всех экзогенных реакций, возникающих при инсульте, наиболее распространенным психотическим расстройством является сосудистый делирий. Этот синдром также считается одним из самых частых проявлений психомоторного возбуждения у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Согласно данным исследований, распространенность сосудистого делирия у пациентов с инсультами может достигать 26% [Дмитриев и др., 2020]. В нашем эксперименте острый психоз у животных постепенно сменялся коматозным состоянием, в котором они находились до 3 часов, практически не проявляя двигательной активности. Именно это наблюдение послужило основанием для выбора первой временной точки тестирования.

Наблюдения, полученные в процессе биомоделирования АВЭ, можно разделить на два основных типа. Первый тип включает функциональные возможности организма, которые оценивались с помощью ряда поведенческих тестов. К ним относятся тесты на беговой дорожке, вращающемся стержне, открытом поле, а также измерение силы хватания. Эти тесты позволяют оценить степень нарушения двигательных функций, координации и общего поведения животных, что является важным индикатором тяжести поражения мозга. Второй тип наблюдений связан с физиологическими изменениями, которые происходят в организме в ответ на эмболизацию. Ключевыми параметрами в этой категории являются артериальное давление, пульс, минутный объем дыхания и температура тела. Эти показатели предоставляют ценную информацию о состоянии сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также об общем метаболическом статусе животных.

Изменения, выявленные в функциональных показателях, указывают на значительное нарушение координации и моторных функций у животных,

подвергшихся моделированию АВЭ. Эти результаты ясно демонстрируют высокую степень повреждения моторной коры, которая была затронута основным очагом ишемического поражения. Нарушения проявлялись в виде снижения способности животных выполнять сложные двигательные задачи, таких как удержание равновесия на вращающемся стержне или координация движений на беговой дорожке. Подобные изменения согласуются с данными о том, что ишемия в бассейне средней мозговой артерии приводит к выраженному угнетению двигательной активности и нарушению интегративных функций мозга [Smith et al., 2015].

Физиологические показатели жизненно важных систем организма также претерпевают значительные изменения, которые стоит рассмотреть подробнее. Как правило, при моделировании инсульта наблюдается воспалительная реакция, сопровождающаяся повышением температуры тела [Григорьев, 2016; Калинина, 2014]. Однако в случае моделирования ЦАВЭ у бодрствующих животных отчетливо прослеживается гипотермия. Это явление схоже с некоторыми клиническими наблюдениями, где гипотермия часто обнаруживается у пациентов в раннем периоде инсульта и рассматривается как отрицательный прогностический маркер [Boysen and Christensen, 2001]. Восстановление температуры тела до нормальных значений происходит лишь спустя 6-8 часов после начала инсульта.

Снижение показателей АД, пульса и МОД является свидетельством постинсультной вегетативной дисфункции [McLaren et al., 2005; Dutsch et al., 2007]. Основной механизм этих изменений связан с нарушением стрессового статуса, угнетением симпатической активности и смещением баланса в сторону парасимпатической системы [Tang et al., 2020]. Такие сдвиги в вегетативной регуляции могут объяснять наблюдаемое снижение ЧСС и дыхательной активности. Эти данные подчеркивают важность мониторинга физиологических параметров для понимания патогенеза инсульта и разработки стратегий, направленных на коррекцию вегетативных нарушений.

По завершении прижизненной фазы животные были подвергнуты эвтаназии и некропии спустя сутки после АВЭ. Головной мозг был нарезан на фронтальные

срезы толщиной 2 мм для количественного подсчета площади очага ишемии. Первый срез проходил в области фронтополярной коры, где очаг ишемии чаще всего обнаруживался в моторной, островковой и грушевидной области коры. Второй срез затрагивал роstralный конец мозолистого тела. При этом очаг наблюдался в моторной, островковой и соматосенсорной коре. Третий срез проходил на уровне внутренней капсулы. Очаг поражения был виден в соматосенсорной и моторной областях коры головного мозга. Четвертый срез проходил через каудальный конец таламуса, очаг затрагивал область соматосенсорной и слуховой коры. Пятый срез, на уровне среднего мозга, где ишемическая патология поражает зрительную кору.

Продemonстрировав развитие патологии в динамике, а также проведя ряд функциональных тестов, было показано, что на бодрствующих крысах возможно создание достоверной модели АВЭ. Однако данная модель обладает рядом особенностей, которые отличают её от классических подходов к моделированию инсульта. Одной из таких особенностей является отсутствие прямой корреляции между выживаемостью животных и уровнем общей нейродегенерации. Этот вывод становится очевидным при сравнении с результатами исследований, в которых инсульт моделировался классическим методом — путем окклюзии средней мозговой артерии [Филимонов и др., 2018; Васильев и др., 2015]. В таких случаях, несмотря на то, что средняя мозговая артерия отвечает за кровоснабжение двух третей полушария, а зона ишемии может достигать 40% его площади, животные не только выживают, но и со временем демонстрируют восстановление функциональной активности.

В случае моделирования АВЭ на бодрствующих крысах наблюдаются мелкоочаговые зоны ишемии, которые занимают не более 10% от площади правого полушария. Несмотря на относительно небольшой объем поражения, такие животные демонстрируют 100% летальность. Это контрастирует с данными, полученными при классическом моделировании инсульта, и указывает на то, что летальность при АВЭ может быть связана не столько с объемом ишемического повреждения, сколько с другими факторами. Одним из таких факторов является

отсутствие наркоза при моделировании ишемии. Отсутствие наркоза приводит к тому, что организм оказывается более уязвимым к стрессовым воздействиям, что, вероятно, и объясняет высокую летальность.

Кроме того, важно учитывать, что воздушная эмболия вызывает не только локальную ишемию, но и системные нарушения, такие как изменения артериального давления, пульса и дыхательной активности, которые могут усугублять состояние животных. Эти системные эффекты, в сочетании с отсутствием нейропротективного действия анестезии, могут быть ключевыми факторами, определяющими высокую летальность при моделировании АВЭ.

Известно, что внутрисосудистые пузырьки газа могут быть эффективно удалены с помощью гипербарии [Кулешов и др., 2012]. Чтобы доказать, что именно пузырьки газа являются основной причиной формирования очагов ишемического повреждения головного мозга при моделировании АВЭ, сразу после процедуры эмболизации животных помещали в барокамеру. В ней создавалось давление атмосферным воздухом до 3 атмосфер абсолютных (АТА), при котором крысы находились в течение 30 минут. Гипербарическая терапия была направлена на устранение воздушных эмболов и восстановление нормального кровотока в сосудах головного мозга.

У животных, получивших гипербарическую терапию после моделирования АВЭ, спустя 24 часа не было выявлено каких-либо отклонений в поведении, а также отсутствовали очаги ишемического повреждения ткани головного мозга. Это свидетельствует о том, что гипербария эффективно устранила воздушные пузырьки, предотвратив развитие ишемии. Данные результаты подтверждают ключевую роль воздушных эмболов в патогенезе ишемических повреждений при АВЭ и подчеркивают важность своевременного устранения внутрисосудистых газовых пузырьков для предотвращения необратимых изменений в мозговой ткани.

В клинической практике для экстренной терапии ишемии в нормобарических условиях широко применяется ингаляция медицинским кислородом [Сугак и др., 2019; Саливочник, 2009]. Этот метод используется для улучшения оксигенации тканей и минимизации последствий гипоксии. В эксперименте на бодрствующих

крысах была изучена эффективность медицинского кислорода при моделировании АВЭ. Сразу после процедуры эмболизации животные в течение 30 минут дышали медицинским кислородом, который подавался в область дыхания со скоростью не менее 500 мл/мин/жив. Это позволило оценить, насколько кислородная терапия может смягчить последствия ишемии, вызванной воздушными эмболами.

Контрольные животные, которые не получали кислородной терапии после АВЭ, лежали на боку без движения, у них наблюдалась выраженная одышка, что свидетельствовало о тяжелом состоянии. Напротив, у крыс, прошедших 30-минутный сеанс ингаляции кислородом, отмечалось временное улучшение состояния: они приходили в сознание, демонстрировали опору на лапы и были способны к передвижению. Однако через 24 часа после моделирования АВЭ различия между контрольной группой и животными, получавшими кислород, уже не наблюдались. При некропии у всех животных, включая тех, кто получал кислородную терапию, были обнаружены очаги ишемического поражения головного мозга. Это позволяет предположить, что применение кислорода не предотвратило развитие изменений в мозговой ткани. Одной из возможных причин такого результата может быть вазоконстрикция, вызванная кислородной терапией. В условиях гипоксии активируются механизмы ранней адаптации, включая блокировку I комплекса дыхательной цепи и интенсивную работу II комплекса, что сопровождается активным расходом сукцината для синтеза АТФ в условиях гликолиза [Орлов, 2021]. В таком состоянии кислород может усугубить ситуацию, вызывая сужение сосудов и препятствуя резорбции воздушного эмбола. В результате эмбол остается в статичном положении, что приводит к сохранению ишемического очага.

Таким образом, хотя ингаляция медицинским кислородом временно улучшает функциональное состояние животных после АВЭ, её эффект является кратковременным и не предотвращает развитие ишемического повреждения мозга. Это подчеркивает необходимость поиска более эффективных методов терапии в нормобарических условиях.

Альтернативным подходом оказания экстренной медицинской помощи может послужить гипероксическая КГС. Подогретая КГС была предложена Б.Н. Павловым с соавторами (2001) для лечения острых воспалительных и бронхообструктивных заболеваний легких, для ингаляции был использован аппарат «Ингалит». Эта методика была утверждена ФУ МБЭП при МЗ РФ (Павлов 2001). В настоящее время при проведении клинических исследований подогретую КГС применяли следующим образом:

1) ингаляцию проводили газовой смесью, состоящей из 77% гелия и 23% кислорода, подогретой до 75 °С (температура смеси в маске была 40 °С), используя аппарат «Ингалит-В» (ГНЦ РФ ИМБП РАН), в интервальном режиме (дыхание смесью 5 мин, затем дыхание атмосферным воздухом 5 мин, длительность одного сеанса ингаляции смесью составляла 25 минут) [Красновский и др., 2013];

2) ингаляцию проводили газовой смесью «ГелиОкс», состоящей из 70% гелия и 30% кислорода, подогретой до 80 °С, используя аппарат «Ингалит-В2-01» (ЗАО «СКБ ЭО» при ГНЦ РФ ИМБП РАН), по 10 минут 4 раза в день в течение 7 дней [Лахин и др., 2021];

3) ингаляцию проводили газовой смесью, состоящей из 70% гелия и 30% кислорода при температуре 70 °С, используя лицевую анестезиологическую маску QuadraLite (ЗАО «Интерседжикал», Россия) и аппарат «Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия), в течение 20-ти минут [Шогенова, 2020].

Газовая смесь «Геофарм-3» состоит из гелия 68% - 70%, имеющего чистоту не менее 99,995%, и медицинского кислорода 30% - 32%, имеющего чистоту не менее 99,5%. Газовая смесь «Геофарм-3» была произведена ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН» по ТУ 20.11.12-07-45745482-2019.

Эффективность подогретой КГС «Геофарм-3» была изучена на бодрствующих крысах с моделью АВЭ. После моделирования АВЭ животных помещали в ЛИК, где они дышали газовой смесью «Геофарм-3» в течение 30-ти минут или интервально 3 раза по 5 минут с 5-ти минутными интервалами, во время которых дышали атмосферным воздухом.

Почему требуется подогревать КГС? Удельная теплоемкость газообразного гелия при температуре 20 °С и нормальном атмосферном давлении составляет 5296 Дж/(кг•К), у воздуха - 1005 Дж/(кг•К) [Лысенко, 2022]. Чтобы избежать возможного негативного влияния гелия на организм в виде его охлаждения, которое может возникать в силу высокой удельной теплоемкости гелия, газовую смесь «Геофарм-3» подогревали. Температурный режим газовой смеси поддерживался в интервале от 60 °С до 70 °С.

У животных, которые после АВЭ дышали подогретой «Геофарм-3», изменения в поведении были выражены в меньшей степени, чем у контрольных животных, которые после АВЭ дышали атмосферным воздухом при комнатной температуре. Через 24 часа после АВЭ у животных, которые дышали «Геофарм-3», изменений в поведенческих и функциональных тестах обнаружено не было. У этих животных на срезах головного мозга отсутствовали очаги ишемического повреждения нервной ткани. Таким образом, применение подогретой КГС «Геофарм-3» сразу после моделирования АВЭ устраняет нарушения в поведении и ишемические повреждения головного мозга.

При ингаляции КГС «Геофарм-3» комнатной температуры (20 °С – 22 °С) у животных с АВЭ не наблюдалось положительного эффекта. Напротив, у части животных, получивших «Геофарм-3» при такой температуре, функциональные и физиологические изменения, вызванные АВЭ, были выражены сильнее, чем у контрольной группы. Более того, некоторые животные из этой группы погибли, что указывает на потенциально негативное влияние данной терапии. Вероятно, это связано с высокой теплоемкостью гелия, который, являясь основным компонентом смеси, способствует быстрому охлаждению организма. У крыс, перенесших эмболизацию, уже наблюдалась гипотермия как часть патологического процесса, и дополнительное охлаждение при ингаляции смесью комнатной температуры могло усугубить состояние, приведя к необратимому снижению температуры тела. Организм животных, вероятно, не смог компенсировать такое переохлаждение, что стало критическим фактором в ухудшении их состояния. Переохлаждение в свою очередь могло привести к адаптивному ответу организма, направленную на

сохранение тепла – вазоконстрикции, что значительно уменьшило вероятность резорбции воздушного эмбола при помощи КГС. Таким образом, вместо ожидаемого терапевтического эффекта, ингаляция КГС комнатной температуры могла усугубить ишемические повреждения и способствовать прогрессированию патологического процесса.

На первый взгляд, ингаляция кислородом или КГС «Геофарм-3» в нормобарических условиях должна иметь общий механизм действия, основанный на увеличении сатурации крови кислородом и создании градиента концентрации между кровью и альвеолами. Это ускоряет вымывание азота из крови через легкие, что теоретически может способствовать резорбции воздушных эмболов. Однако результаты нашего исследования показали, что эффективность медицинского кислорода значительно уступает терапевтическому эффекту подогретой КГС «Геофарм-3». Это различие может быть объяснено тем, что гелий, входящий в состав смеси, не только улучшает оксигенацию, но и опосредованно влияет на биохимические процессы, предотвращающие гибель клеток при гипоксии.

Одним из ключевых механизмов действия гелия является его способность активировать сигнальные пути PI3K и ERK1/2, которые, в свою очередь, воздействуют на митохондриальные мишени, предотвращая открытие митохондриальных пор (mPTP). Это имеет критическое значение, так как открытие mPTP приводит к митохондриальной дисфункции, нарушению энергетического баланса клетки и её последующей гибели. Кроме того, гелий способен активировать опиоидные рецепторы и увеличивать синтез кавеолина 1 и 3 в зоне ишемии, что дополнительно способствует защите клеток от повреждений [Weber and Preckel, 2019].

Помимо доказанной нейропротективной активности, КГС «Геофарм-3» улучшает кровоснабжение и микроциркуляцию в тканях головного мозга (Губкин и др., 2020). Предполагается, что этот эффект связан с опосредованной активацией эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), которая катализирует синтез вазодилатора NO из L-аргинина. Оксид азота играет ключевую роль в регуляции

сосудистого тонуса, улучшая кровоток и снижая риск ишемических повреждений [Zhu et al., 2016; Weber and Preckel, 2019].

Еще одним из возможных механизмов действия КГС является диффузия гелия в воздушный эмбол по градиенту концентрации. Это может вызывать дисбаланс газов внутри эмбола, что, учитывая разницу в коэффициентах диффузии азота, кислорода и гелия [Хадарцев и др., 2020], может привести к деформации пузырька газа. Такая деформация может способствовать его разрушению или ускорению резорбции. Однако это предположение требует дополнительных исследований, так как механизмы взаимодействия газов в условиях кровотока и их влияние на стабильность воздушных эмболов до конца не изучены.

Итак, можно заключить, что подогретая газовая смесь «Геофарм-3» может быть эффективно использована для экстренной терапии внутрисосудистой газовой эмболии экзогенного происхождения в нормобарических условиях. Этот подход демонстрирует значительный потенциал в предотвращении ишемических повреждений, вызванных АВЭ, благодаря улучшению реологических свойств крови, оптимизации газообмена и снижению риска вазоконстрикции. Однако успешность терапии во многом зависит от своевременности её применения, так как задержка в лечении может привести к необратимым изменениям в тканях головного мозга.

Учитывая, что ингаляция подогретой газовой смесью «Геофарм-3» предотвращает ишемические повреждения, вызванные АВЭ, крайне важно определить оптимальный временной интервал от момента возникновения газовой эмболии до начала терапии.

Результаты показали, что ингаляция подогретой газовой смесью «Геофарм-3» через 1 час после АВЭ так же эффективна, как и её применение сразу после эмболизации. В обоих случаях терапия предотвращала развитие ишемических повреждений, что подтверждает её защитное действие при своевременном использовании. Однако ингаляция смеси спустя 2 или 3 часа после моделирования АВЭ не оказывала защитного эффекта. У всех животных, получивших терапию в эти сроки, были обнаружены очаги повреждения головного мозга. Более того, в

некоторых случаях ингаляция «Геофарм-3» через 2–3 часа после эмболизации приводила к формированию более серьезных последствий, включая геморрагические очаги в головном мозге.

Вероятно, такое негативное действие связано с повреждающим эффектом реперфузии, который возникает при восстановлении кровотока после длительной ишемии. Вне «терапевтического окна» восстановление кровоснабжения может вызвать геморрагическую трансформацию ишемического инфаркта, что связано с некротическими изменениями сосудистой стенки в зоне поражения. Это явление хорошо описано в клинической практике у пациентов с инсультом, когда реканализация, проведенная с опозданием, приводит к ухудшению состояния [Ефимов и др., 2019; Домашенко и др., 2019; Tsai and Albers, 2015]. По составу иммунокомпетентных клеток очаги некроза в острой фазе без лечения и с лечением через 3 часа после эмболии идентичны: нейтрофильные лейкоциты среди некротически измененной ткани головного мозга, диапедез и эндотелиальная адгезия, транскапиллярная миграция нейтрофильных лейкоцитов, а также некротические изменения в стенке мелких сосудов (лечение через 3 часа).

Таким образом, ингаляция подогретой газовой смесью «Геофарм-3» может быть рекомендована только в первый час после возникновения внутрисосудистой газовой эмболии. Этот временной интервал является критическим для предотвращения ишемических повреждений и минимизации риска реперфузионных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цереброваскулярная окклюзия, вызванная ВЭ, представляет собой серьезное патологическое состояние, при котором пузырьки воздуха блокируют кровоток в сосудах головного мозга, приводя к ишемии. Ишемия, в свою очередь, вызывает нарушение метаболизма нервных клеток, их кислородное голодание и, при отсутствии своевременного восстановления кровоснабжения, гибель нейронов. Это может привести к необратимым неврологическим дефицитам, таким как когнитивные нарушения, двигательные дисфункции и даже летальный исход. В случае тромбоэмболии, когда закупорка сосудов вызвана тромбами, существуют четкие клинические рекомендации, включающие использование тромболитиков и антикоагулянтов, которые способствуют растворению тромбов и восстановлению кровотока. Однако при воздушной эмболии такие методы неэффективны, так как механизм окклюзии связан не с тромбообразованием, а с наличием газовых пузырьков.

Основным методом лечения ВЭ на сегодняшний день является ГБО, которая позволяет повлиять на воздушные пузырьки за счет повышения давления и насыщения крови кислородом. Однако ГБО имеет существенные ограничения: она доступна далеко не во всех медицинских учреждениях, требует специального оборудования и подготовки персонала, а также времени для транспортировки пациента к барокамере. Это делает ГБО недоступной для экстренного применения в большинстве случаев, особенно в удаленных регионах или в условиях чрезвычайных ситуаций. В результате возникает острая необходимость в разработке альтернативных, более доступных методов неотложной терапии ВЭ.

В этом контексте сотрудники ГНЦ ИМБП РАН предложили инновационную гипотезу о возможности использования ДГС на основе инертных газов, таких как гелий. Предполагается, что КГС может стать эффективным методом первой помощи при ВЭ, особенно в условиях, где ГБО недоступна.

Таким образом, исследования в этой области имеют высокую научную и практическую значимость, так как направлены на решение актуальной проблемы,

связанной с отсутствием доступных методов лечения ВЭ. Разработка и внедрение новых подходов, таких как использование инертных газов, могут существенно улучшить исходы у пациентов с этим опасным состоянием и снизить риск необратимых повреждений головного мозга.

Однако прежде чем перейти к воплощению данной идеи, перед нами стояла задача выбора адекватной модели АВЭ, которая могла бы максимально точно воспроизводить патологические процессы, происходящие у человека. Для решения этой проблемы нами была разработана экспериментальная модель инсульта, индуцированного инфузией воздуха во внутреннюю сонную артерию бодрствующих крыс. Этот подход отличается от ранее использовавшихся методик, где инфузия воздуха проводилась под наркозом. Применение наркоза, хотя и облегчает проведение процедуры, может существенно искажать результаты, так как анестезия влияет на физиологические параметры, такие как артериальное давление, сердечный ритм и метаболические процессы, что в свою очередь может маскировать или изменять течение патологического процесса.

Наша модель, напротив, позволяет наблюдать за развитием эмболии в условиях, максимально приближенных к реальным, поскольку крысы находятся в сознании, и их организм реагирует на патологический процесс без вмешательства анестезирующих веществ. В ходе экспериментов у крыс наблюдались приступы психоза, изменения функциональных и физиологических параметров, такие как нарушения двигательной активности, судороги и изменения поведения, которые схожи с симптомами, описанными в клинической практике у пациентов с ВЭ.

Релевантность и валидность модели была доказана, применением гипербарии в качестве экстренной терапии. Данная экспериментальная модель ЦАВЭ у бодрствующих крыс является важным инструментом для улучшения понимания данного патологического состояния, и может быть использована учеными для разработки методов лечения.

Применение однократного ингаляционного сеанса подогретой КГС «Геофарм-3» в течение первого часа после возникновения газовой эмболии, в отличие от ингаляции медицинским кислородом, предотвращает ишемические повреждения,

вызванные инфузией атмосферного воздуха в сонную артерию у бодрствующих крыс.

Также во время работы были обнаружены основные ограничения экспериментальной терапии КГС «Геофарм-3» на биологической модели с использованием лабораторных крыс. В первую очередь это связано с температурным режимом подаваемой газовой смеси. Применение КГС комнатной температуры в подавляющем большинстве случаев приводило к осложнениям течения патологического процесса, вызванного АВЭ. К тому же временной интервал от начала ишемии до ингаляционного сеанса КГС должен составлять не более одного часа. В противном случае возможна трансформация ишемического инсульта в геморрагический.

В результате работы можно выдвинуть основное заключение о том, что подогретая дыхательная гипероксическая КГС может быть использована в нормобарических условиях для купирования ишемических осложнений после травм, вызывающих нарушение аэрогематического барьера легких. Это открывает новые возможности для разработки портативных устройств и протоколов экстренной терапии, которые могут быть использованы как в медицинских учреждениях, так и в полевых условиях, например, при оказании помощи дайверам, пилотам, пациентам с ятрогенными осложнениями или в военно-полевой медицине.

ВЫВОДЫ

1. Разработана релевантная модель цереброваскулярной воздушной эмболии с использованием бодрствующих крыс, позволяющая наблюдать за развитием патологических процессов без вмешательства анестезирующих веществ

2. У животных, получивших гипербарическую терапию после АВЭ, не было обнаружено отклонений в поведении и очагов ишемического повреждения ткани головного мозга. Ингаляция медицинским кислородом в течение 30 минут вызывает временное улучшение физиологических параметров у крыс с АВЭ, однако спустя 24 часа у всех животных обнаруживались очаги ишемического поражения головного мозга

3. Использование как интервальной ингаляции КГС, так и 30-минутной ингаляции сразу после цереброваскулярной эмболизации предотвращает повреждающее действие АВЭ

4. Выявлены основные ограничения применения КГС: ингаляционный сеанс подогретой КГС через 2 часа и более не оказывает защитного действия от АВЭ; использование дыхательной смеси комнатной температуры (20-22°C) негативно влияет на течение и исход АВЭ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВЭ	—	Артериальная воздушная эмболия
АД	—	Артериальное давление
АФК	—	Активные формы кислорода
ВВЭ	—	Венозная воздушная эмболия
ВЭ	—	Воздушная эмболия
ГБО	—	Гипербарическая оксигенация
ГС	—	Газовая смесь
ДКБ	—	Декомпрессионная болезнь
ДГС	—	Дыхательная газовая смесь
ДС	—	Дыхательная смесь
КГС	—	Кислородно-гелиевая смесь
ЛИК	—	Лабораторный ингаляционный комплекс
МОД	—	Минутный объем дыхания
ОРДС	—	Острый респираторный дистресс-синдром
САД	—	Систолическое артериальное давление
ССС	—	Сердечно-сосудистая система
ТТХ	—	2,3,5-трифенилтетразолия хлорид
ХОБЛ	—	Хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЦАВЭ	—	Церебральная артериальная воздушная эмболия
ЧСС	—	Частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни лёгких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин. — М.: ЗАО Издательство БИНОМ; Спб.: Невский диалект; 1998. — 512 с.
2. Агафонов, Е. Г. Применение смесей кислорода и гелия в раннем послеоперационном периоде при ИБС / Е. Г. Агафонов, Л. С. Золотарева, Л. Ж. Мамешева [и др.] // Кардиологический вестник. — 2024. — Т. 19. — № 2. — С. 5-12. — DOI: 10.17116/Cardiobulletin2024190215.
3. Алашеев, А. М. Эффективность применения Мексидола в комбинации с реваскуляризацией головного мозга в терапии ишемического инсульта / А. М. Алашеев, Е. В. Ланцова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2024. — Т. 124. — № 3. — С. 67-74. — DOI: 10.17116/jnevro202412403267.
4. Ананьев, В. Н. Влияние инертных газов аргона и криптона на поглощение кислорода в замкнутом пространстве у крыс / В. Н. Ананьев // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 1. — С. 11-13.
5. Аношина, С. И. Физические аспекты газовой эмболии, кессонная болезнь / С. И. Аношина, А. А. Савельева // Естественные основы медико-биологических знаний. — 2021. — С. 31-33.
6. Белопасова, А. В. Открытое овальное окно и мигрень у пациентов, перенёвших ишемический инсульт: распространённость, патогенетическая взаимосвязь, влияние эндоваскулярного закрытия / А. В. Белопасова, А. О. Четкин, В. Д. Мережко // Practice. — 2024. — Т. 15. — № 3. — С. 49-59. — DOI: 10.17816/clinpract634497.
7. Бизюк, Л. А. Антиоксидант дигидрокверцетин: клинико-фармакологическая эффективность и пути синтеза / Л. А. Бизюк, М. П. Королевич // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. — 2013. — № 1. — С. 13-19.
8. Бобрик, Ю. В. Распознавание психопатологических масок церебральных

инсультов — залог своевременной диагностики, эффективной терапии и реабилитации пациентов / Ю. В. Бобрик // Таврический журнал психиатрии. — 2014. — Т. 18. — № 2 (67). — С. 14-19.

9. Бова, А. А. Открытое овальное окно: вопросы диагностики и экспертизы / А. А. Бова, А. С. Рудой, Т. А. Нехайчик // Медицинские новости. — 2017. — № 4. — С. 4-9.

10. Бонь, Е. И. Морфологические представления о кровообращении головного мозга крысы / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2018. — Т. 17. — № 2. — С. 30-36.

11. Борозденко, Д. А. Изучение фармакокинетики и нейропротекторной активности нового производного 4-фенилпирролидинона-2 в модели ишемического инсульта на животных / Д. А. Борозденко, Д. Н. Ляхман, Я. В. Голубев [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2020. — № 1. — С. 51-58. — DOI: 10.24075/gru.2020.010.

12. Васильев, И. А. Экспериментальные модели сосудистых поражений головного мозга (обзор литературы) / И. А. Васильев, В. В. Ступак, В. А. Черных [и др.] // Успехи современного естествознания. — 2015. — Т. 1. — № 3. — С. 366-369.

13. Воронина, Т. А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанта / Т. А. Воронина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2016. — Т. 14. — № 1. — С. 63-70. — DOI: 10.17816/RCF14163-70.

14. Голубев, А. М. Модели ишемического инсульта (обзор) / А. М. Голубев // Общая реаниматология. — 2020. — Т. 16. — № 1. — С. 59-72. — DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-59-72.

15. Гребенчиков, О. А. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков / О. А. Гребенчиков, Ю. В. Скрипкин, О. Н. Герасименко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2020. — Т. 24. — № 2. — С. 26-45. — DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45.

16. Григорьев, Е. В. Нейровоспаление в критических состояниях: механизмы и протективная роль гипотермии / Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2016. — Т. 1. — № 3. — С. 88-96.

17. Губкин, С. Медицинские технологии — для борьбы с коронавирусом / С. Губкин, С. Шмык, Ю. Трофимов // Наука и инновации. — 2020. — № 7 (209). — С. 37-42.

18. Дайнеко, А. С. Методы оценки неврологического дефицита у крыс после 30-минутной фокальной ишемии мозга на ранних и поздних сроках постишемического периода / А. С. Дайнеко, А. А. Шмонин, А. В. Шумеева [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2014. — Т. 13. — № 1. — С. 68-78. — DOI: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-68-78.

19. Дмитриев, М. Н. Наиболее частые психозы, сопряжённые с ишемическим инсультом / М. Н. Дмитриев, А. Ф. Хейгетян, О. В. Коцура // Главный врач Юга России. — 2020. — № 2 (72). — С. 55-59.

20. Домашенко, М. А. Системный тромболизис при ишемическом инсульте: клинические факторы персонифицированной эффективности и безопасности / М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова, М. М. Танащян // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2019. — Т. 13. — № 1. — С. 5-14. — DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.1.

21. Друк, И. В. Пневмомедиастинум и пневмоторакс у больных с тяжёлой коронавирусной пневмонией / И. В. Друк, И. А. Ратынская, О. П. Батищев [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. — 2022. — Т. 10. — № S33. — С. 59-64. — DOI: 10.24412/2311-1623-2022-33.1-59-64.

22. Дудкина, М. П. Традиционные и перспективные области применения гелия / М. П. Дудкина // Вестник науки. — 2022. — Т. 4. — № 5 (50). — С. 205-209.

23. Ершов, В. И. Сравнительная характеристика эффективности нейропротекторов в лечении ишемического инсульта / В. И. Ершов // Неврологический вестник. — 2009. — Т. 41. — № 3. — С. 65-69.

24. Ефимов, В. В. Эндоваскулярная тромбэктомия за пределами

терапевтического окна у пациентов с медленным увеличением размера очага ишемии вследствие окклюзии крупной церебральной артерии / В. В. Ефимов, А. Н. Федорченко, В. А. Порханов [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. — 2019. — Т. 6. — № 2. — С. 160-166. — DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2- 160-166.

25. Жияев, С. Ю. Адаптивные механизмы барорефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы при экстремальной гипероксии / С. Ю. Жияев, Т. Ф. Платонова, О. С. Алексеева [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 2019. — Т. 55. — № 5. — С. 316-323. — DOI: 10.1134/S0044452919050152.

26. Иванова, Г. Е. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации / Г. Е. Иванова, А. А. Шмонин, М. Н. Мальцева [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2020. — Т. 2. — № 2. — С. 98-117. — DOI: 10.36425/rehab34148.

27. Калинина, Ю. С. Гипертермия у выживших больных при инсульте / Ю. С. Калинина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации», 2014. — Т. 4. — № 5. — С. 707-710.

28. Кандыба, Д. В. Инсульт / Д. В. Кандыба // Российский семейный врач. — 2016. — Т. 20. — № 3. — С. 5-15.

29. Ковальчук, В. В. Особенности нарушения функционирования различных неврологических систем при сосудистых заболеваниях головного мозга / В. В. Ковальчук, Т. Н. Хайбуллин, Т. И. Миннуллин, Э. О. Аманова // Наука и здравоохранение. — 2016. — № 6. — С. 98-111.

30. Котов, С. В. Инсульт: диагностика, лечение / С. В. Котов, Е. В. Исакова // Альманах клинической медицины. — 2004. — № 7. — С. 275-294.

31. Красновский, А. Л. Использование гелиокса в лечении больных с бронхолегочной патологией / А. Л. Красновский, С. П. Григорьев, Е. О. Лошкарева, И. В. Золкина // Российский медицинский журнал. — 2012. — Т. 5. — С. 46-51.

32. Кужель, Д. А. Вопросы диагностики открытого овального окна / Д. А.

Кужель, Г. В. Матюшин, Е. А. Савченко // Сибирское медицинское обозрение. — 2014. — № 1 (85). — С. 70-75.

33. Кузьмичев, Д. Е. Баротравма как осложнение при искусственной вентиляции лёгких в стационаре / Д. Е. Кузьмичев, Л. Р. Никулина, Р. В. Скребов, П. В. Мисников // Судебная медицина: вопросы, проблемы, экспертная практика. — 2017. — С. 322-329.

34. Кузьмичев, Д. Е. Баротравма в стационаре / Д. Е. Кузьмичев, Е. Х. Баринков, И. М. Вильцев // Медицинское право: теория и практика. — 2018. — Т. 4. — № 1. — С. 89-93.

35. Кулеш, А. А. Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта / А. А. Кулеш // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2021. — Т. 13. — №. 4. — С. 94-102. — DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-94-102.

36. Кулешов, В. И. Баротерапия в военной медицине / В. И. Кулешов, А. А. Мясников, В. И. Чернов [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2016. — Т. 337. — №. 10. — С. 52-62.

37. Куссмауль, А. Р. Влияние дыхательных сред, содержащих ксенон и криптон, на клинико-биохимические показатели крови животных / А. Р. Куссмауль, М. А. Богачева, Т. П. Шкурят, Б. Н. Павлов // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2007. — Т. 41. — №. 2. — С. 60-63.

38. Лаптева, К. Н. Судорожный синдром как проявление острого церебрального повреждения, обусловленного парадоксальной воздушной эмболией у нейрохирургических больных. Серия клинических наблюдений и обзор литературы / К. Н. Лаптева, Е. П. Ананьев, И. А. Савин [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. — 2020. — Т. 84. — №. 2. — С. 51-64. — DOI: 10.17116/neiro20208402151.

39. Лахин, Р. Е. Применение кислородно-гелиевой газовой смеси «ГелиОкс» для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование) / Р. Е. Лахин, А. Д. Жданов, А. В. Щеголев [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. — 2021. — Т. 10. — №. 3.

— С. 430-437. — DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-430-437.

40. Логунов, А. Т. Способ регуляции физиологического состояния биологического объекта смесями газов / А. Т. Логунов, Б. Н. Павлов, А. И. Григорьев. — Патент на изобретение RU 2291718C2, 20.01.2007. Заявка № 2005107452/42 от 20.08.2002.

41. Лысенко, В. И. Развитие возмущений в сверхзвуковом пограничном слое при вдуве в него гелия / В. И. Лысенко, Б. В. Смородский, А. Д. Косинов // Сибирский физический журнал. — 2021. — Т. 16. — №. 2. — С. 41-47. — DOI: 10.25205/2541-9447-2021-16-2-41-47.

42. Мазинг, Ю. А. Николай Иванович Пирогов: 200 лет жизни в истории России / Ю. А. Мазинг // Пространство и время. — 2010. — №. 2. — С. 203-221.

43. Макарова, М. А. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. А. Макарова, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2013. — №. 3. — С. 36-40.

44. Малыгина, С. С. Неврологические осложнения постреанимационной болезни / С. С. Малыгина, В. А. Кокшарова // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. — 2019. — №. 2. — С. 7-9.

45. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Министерство здравоохранения Российской Федерации. — 2021. — 260 с.

46. Миннуллин, И. П. Организация и особенности гипербарической оксигенации на стационарном этапе оказания скорой медицинской помощи / И. П. Миннуллин, К. В. Логунов, В. И. Кулешов [и др.] // Скорая медицинская помощь. — 2014. — №. 3. — С. 33-39. — DOI: 10.24884/2072-6716-2014-15-3-32-40.

47. Минченко, А. Раны. Лечение и профилактика осложнений. Учебное пособие / А. Минченко. — Спб.: СпецЛит, 2003. — 207 с.

48. Монастырская, Б. И. Воздушная эмболия в судебно-медицинской и прозекторской практике / Б. И. Монастырская, С. Д. Бляхман. — Душанбе: Труды Таджикского медицинского института им. Абуали Ибн-Сино, 1963. — Т. 58. — 93

с.

49. Мясников, А. А. Хроническая декомпрессионная болезнь и ее диагностика / А. А. Мясников, Е. В. Ефиценко, Д. П. Зверев, И. Р. Кленков // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2018. — №. 4. — С. 26-31.

50. Нечаев, Э. А. Минно-взрывные поражения — глобальная проблема человечества / Э. А. Нечаев, И. П. Миннуллин, Н. Ф. Фомин // Медицина катастроф. — 2010. — №. 2. — С. 34-36.

51. Орлов, Ю. П. Патологические аспекты кислорода, гипоксии и свободнорадикального окисления при критических состояниях / Ю. П. Орлов, С. В. Свиридов, Е. Н. Какуля // Клиническое питание и метаболизм. — 2021. — Т. 2. — №. 2. — С. 66-79.

52. Павлов, Б. Н. Способ формирования дыхательной газовой смеси и аппарат для его осуществления / Б. Н. Павлов, А. Т. Логунов, И. А. Смирнов, В. М. Баранов. — 1997. — Патент на изобретение RU 2072241C1, 27.01.1997. Заявка 95116346/14 от 20.09.1995.

53. Павлов, Б.Н. Физиологические эффекты газовых смесей и сред, содержащих ксенон и криптон / Б.Н. Павлов, Н.Б. Павлов, А.Р. Куссмауль [и др.] // Сборник докладов научно-практической конференции «Ксенон и ксеноносберегающие технологии в медицине-2005». Москва, 2005. — С. 20—

54. Павлов, Б. Н. Методика «Лечение подогреваемыми кислородно-гелиевыми смесями острых воспалительных и бронхо-обструктивных заболеваний легких с помощью аппарата «Ингалит» / Б. Н. Павлов, С. Е. Плаксин, С. Бойцов, Д. Черкашин [утверждена ФУ МБЭП при МЗ РФ]. — М., 2001.

55. Повзун, С. А. Современные представления о патогенетических механизмах острого респираторного дистресс-синдрома / С. А. Повзун // Скорая медицинская помощь. — 2015. — Т. 16. — №. 1. — С. 31-41.

56. Пожилова, Е. В. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки / Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков, О. С. Левченкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2015. — Т. 14. — №. 2. — С. 13-22.

57. Полушин, Ю. С. Взрывные поражения (лекция) / Ю. С. Полушин //

Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2022. — Т. 19. — №. 6. — С. 6-17.
— DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-6-17.

58. Правила водолазной службы Военно-Морского Флота. ПВС ВМФ-2002 [утверждены приказом ГК ВМФ от 24.12.02 г. № 506]. — М., Военное издательство, 2004.

59. Розова, Е. В. Изменение аэродинамического барьера легких в условиях дыхания гелио-кислородной смесью / Е. В. Розова, Т. Н. Коваленко, М. М. Середенко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1983. — Т. 95. — №. 3. — С. 107-110..

60. Саливончик, Д. П. Лечебный кислород: от физиологии к предпосылкам использования гипероксии в режимах «Малых доз» в клинической медицине (обзор литературы) / Д. П. Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. — 2009. — Т. 21. — №. 3. — С. 99-106.

61. Скворцова, В. И. Лечение ишемического инсульта / В. И. Скворцова, Н. А. Шамалов, М. К. Бодыхов // Трудный пациент. — 2007. — Т. 5. — №. 6-7. — С. 13-18.

62. Солдатов, П. Э. Устойчивость к гипоксической гипоксии после предварительного воздействия нормоксических дыхательных смесей, содержащих аргон или криптон / П. Э. Солдатов, Ю. А. Шулагин, А. Ю. Тюрин-Кузьмин, А. И. Дьяченко // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2021. — Т. 55. — №. 3. — С. 74-80. — DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-3-74-80.

63. Соловьев, И. А. Актуальные вопросы механических повреждений на военно-морском флоте / И. А. Соловьев, Р. В. Титов, А. А. Галака // Морская медицина. — 2015. — Т. 1. — №. 1. — С. 45-50.

64. Соловьев, И. А. Особенности поражения личного состава и терапевтическая тактика при взрывах на Военно-Морском Флоте / И. А. Соловьев, Н. В. Рухляда, А. П. Уточкин [и др.] // Морская медицина. — 2016. — Т. 2. — №. 4. — С. 52-68.

65. Сугак, А. Б. Осложнения при постановке и эксплуатации центральных венозных катетеров / А. Б. Сугак, В. В. Щукин, А. Н. Константинова [и др.] //

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2019. — Т. 18. — №. 1. — С. 127-139. — DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-127-139.

66. Суслина, З. А. Ишемический инсульт: принципы лечения в острейшем периоде / З. А. Суслина // Нервные болезни. — 2004. — №. 1. — С. 14-18.

67. Финкельштейн, Д. Н. Инертные газы. / Д. Н. Финкельштейн. — 2-е изд. — М.: Наука, 1979. — 200 с.

68. Филимонов, Д. А. Моделирование фокальной церебральной ишемии путем окклюзии средней мозговой артерии в дистальной и проксимальной ее частях / Д. А. Филимонов, С. К. Евтушенко, Н. Н. Трубникова [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. — 2018. — Т. 3. — №. 1. — С. 58-68.

69. Хадарцев, А. А. Возможности гелий-кислородной терапии пневмоний при коронавирусной инфекции (обзор литературы) / А. А. Хадарцев, С. С. Киреев, Д. В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2020. — Т. 14. — №. 3. — С. 20-25. — DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16644.

70. Черных, И. В. Оценка перспективности ингибирования ABCB1-белка в гематоэнцефалическом барьере как метода повышения эффективности фармакотерапии церебральной ишемии / И. В. Черных, А. В. Шулькин, М. В. Гацанога [и др.] // Фармация и фармакология. — 2022. — Т. 10. — №. 1. — С. 104-112. — DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-104-112.

71. Черпаков, Р. А. Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс / Р. А. Черпаков, О. А. Гребенчиков // Общая реаниматология. — 2021. — Т. 17. — №. 5. — С. 101-110. — DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-101-110.

72. Чучалин, А. Г. Синдром дыхательной недостаточности при остром инсульте: новые подходы к диагностике / А. Г. Чучалин, Т. Г. Ким, М. Ю. Мартынов [и др.] // Пульмонология. — 2020. — Т. 30. — №. 4. — С. 485-492. — DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-485-492.

73. Шогенова, Л. В. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19 / Л. В. Шогенова, С. Д. Варфоломеев, И. М. Быков [и др.] // Пульмонология. — 2020. — Т. 30. — №. 5. — С. 533-543. — DOI:

10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543.

74. Шумов, И. В. Нейропротективные эффекты криптона при фотоиндуцированном ишемическом инсульте у крыс / И. В. Шумов, В. В. Антонова, Е. А. Боева [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. — 2023. — Т. 16. — №. 3. — С. 89-96. — DOI: 10.35266/2304-9448-2023-3-89-96.

75. Яворская, В. А. Нейропротективный эффект цитиколина у больных с ишемическим инсультом / В. А. Яворская, В. В. Хвисюк, О. Б. Бондарь [и др.] // Международный неврологический журнал. — 2012. — №. 7 (53). — С. 69-74.

76. Ядренцева, С. В. КТ-диагностика осложнений, возникающих при естественном течении и терапии COVID-19 / С. В. Ядренцева, Н. В. Нуднов, Э. Г. Гасымов, Е. В. Пронькина // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2021. — Т. 102. — №. 3. — С. 183-195. — DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-3-183-195.

77. Ясногородский, О. О. Пневмомедиастинум, пневмоторакс и эмпиема плевры у пациентов с Covid-19 / О. О. Ясногородский, Ф. Н. Насиров, А. А. Яковлев [и др.] // Московский хирургический журнал. — 2023. — №. 1. — С. 9-17. — DOI: 10.17238/2072-3180-2023-1-9-17.

78. Albin, M. S. Venous Air Embolism: a warning not to be complacent--we should listen to the drumbeat of history / M. S Albin // Anesthesiology. — 2011. — Vol. 115. — №. 3. — P. 626-629. — DOI: 10.1097/ALN.0b013e31822a6408.

79. Annane, D. Effects of mechanical ventilation with normobaric oxygen therapy on the rate of air removal from cerebral arteries / D. Annane, G. Troche, F. Delisle [et al.] // Critical care medicine. — 1994. — Vol. 22. — №. 5. — P. 851-857. — DOI: 10.1097/00003246-199405000-00023.

80. Antonova, V. V. Neuroprotective effects of krypton inhalation on photothrombotic ischemic stroke / V. V. Antonova, D. N. Silachev, E. Y. Plotnikov [et al.] // Biomedicines. — 2024. — Vol. 12. — №. 3 (635). — DOI: 10.3390/biomedicines12030635.

81. Balsamo, F. Argon inhalation attenuates systemic inflammation and rescues lung architecture during experimental neonatal sepsis / F. Balsamo, B. Li, S. Chusilp [et al.] // Pediatric Surgery International. — 2023. — Vol. 40. — №. 1 (21). — DOI:

10.1007/s00383-023-05596-7.

82. Barach, A. L. Use of helium as a new therapeutic gas / A. L. Barach // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. — 1934. — Vol. 32. — №. 3. — P. 462-464. — DOI: 10.3181/00379727-32-7724p.

83. Beevor, H. Iatrogenic cerebral gas embolism: analysis of the presentation, management and outcomes of patients referred to The Alfred Hospital Hyperbaric Unit / H. Beevor, G. Frawley // Diving Hyperbaric Medicine. — 2016. — Vol. 46. — №. 1. — P. 15-21.

84. Belton, P. J. Paradoxical cerebral air embolism causing large vessel occlusion treated with endovascular aspiration / P. J. Belton, A. Nanda, S. L. Alqadri [et al.] // Journal of neurointerventional surgery. — 2017. — Vol. 9. — №. 4. — P. e10. — DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012535.rep.

85. Bergh, K. E. Variability over time of complement activation induced by air bubbles in human and rabbit sera / K. E. Bergh, A. D. Hjelde, O. J. Iversen, A. O. Brubakk // Journal of Applied Physiology. — 1993. — Vol. 74. — №. 4. — P. 1811-1815. — DOI: 10.1152/jappl.1993.74.4.1811.

86. Beurskens, C. J. Heliox allows for lower minute volume ventilation in an animal model of ventilator-induced lung injury / C. J. Beurskens, H. Aslami, F. M. de Beer [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol. 8. — №. 10. — P. e78159. — DOI: 10.1371/journal.pone.0078159.

87. Beurskens, C. J. The potential of heliox as a therapy for acute respiratory distress syndrome in adults and children: a descriptive review / C. J. Beurskens, R. M. Wösten-van Asperen, B. Preckel, N. P. Juffermans // Respiration. — 2015. — Vol. 89. — №. 2. — P. 166-174. — DOI: 10.1159/000369472.

88. Bousbaa, A. Cerebral air embolism following a hemodialysis session successfully treated with hyperbaric oxygen: a case report / A. Bousbaa, M. Renou, C. Poulain [et al.] // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. — 2024. — Vol. 17. — DOI: 10.1177/17562864241287457.

89. Boysen, G. Stroke severity determines body temperature in acute stroke / G. Boysen, H. Christensen // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — №. 2. — P. 413-417. — DOI:

10.1161/01.str.32.2.413.

90. Bretherton, F. P. The motion of long bubbles in tubes / F. P. Bretherton // *Journal of Fluid Mechanics*. — 1961. — Vol. 10. — P. 166-188. — DOI: 10.1017/S0022112061000160.

91. Brücken, A. Delayed argon administration provides robust protection against cardiac arrest-induced neurological damage / A. Brücken, P. Kurnaz, C. Bleilevens [et al.] // *Neurocritical care*. — 2015. — Vol. 22. — P. 112-120. — DOI: 10.1007/s12028-014-0029-1.

92. Bukowski, J. High risk and low prevalence diseases: Blast injuries / J. Bukowski, C. D. Nowadly, S. G. Schauer [et al.] // *The American Journal of Emergency Medicine*. — 2023. — Vol. 70. — №. 8. — P. 46-56. — DOI: 10.1016/j.ajem.2023.05.003.

93. Cattano, D. Xenon exposure in the neonatal rat brain: effects on genes that regulate apoptosis / D. Cattano, S. Valleggi, A. O. Cavazzana [et al.] // *Minerva Anestesiologica*. — 2011. — Vol. 77. — №. 6. — P. 571.

94. Chang, C. Air embolism and the radial arterial line / C. Chang, J. Dughi, P. Shitabata [et al.] // *Critical care medicine*. — 1988. — Vol. 16. — №. 2. — P. 141-143. — DOI: 10.1097/00003246-198802000-00009.

95. Chen, Y. C. A NeuroD1 AAV-based gene therapy for functional brain repair after ischemic injury through in vivo astrocyte-to-neuron conversion / Y. C. Chen, N. X. Ma, Z. F. Pei [et al.] // *Molecular Therapy*. — 2020. — Vol. 28. — №. 1. — P. 217-234. — DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.09.003.

96. Chuang, D. Y. Accidental air embolism: an uncommon cause of iatrogenic stroke / D. Y. Chuang, S. Sundararajan, V. A. Sundararajan [et al.] // *Stroke*. — 2019. — Vol. 50. — №. 7. — P. 183-186. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025340.

97. Coburn, M. The neuroprotective effects of xenon and helium in an in vitro model of traumatic brain injury / M. Coburn, M. Maze, N. Franks // *Neurologic critical care*. — 2008. — Vol. 36. — №. 2. — P. 588-595. — DOI: 10.1097/01.CCM.0B013E3181611F8A6.

98. Cottrell, J. E. Cottrell and Young's neuroanesthesia / J. E. Cottrell, W. L. Young.

— Philadelphia: Mosby Elsevier, 2010. — 464 p.

99. Cozene, B. An extra breath of fresh air: hyperbaric oxygenation as a stroke therapeutic / B. Cozene, N. Sadanandan, B. Gonzales-Portillo [et al.] // *Biomolecules*. — 2020. — Vol. 10. — №. 9 (1279). — DOI: 10.3390/biom10091279.

100. Daniel, P. M. Studies of the carotid rete and its associated arteries / P. M. Daniel, J. D. K. Dawes, M. M. L. Prichard // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. — 1953. — Vol. 237. — №. 645. — P. 173-208. — DOI: 10.1098/rstb.1953.0003.

101. Datta, S. R. Cellular survival: a play in three Akts / S. R. Datta, A. Brunet, M. E. Greenberg // *Genes & development*. — 1999. — Vol. 13. — №. 22. — P. 2905-2927. — DOI: 10.1101/gad.13.22.2905.

102. Duhaime, A. C. Large animal models of traumatic injury to the immature brain / A. C. Duhaime // *Developmental neuroscience*. — 2006. — Vol. 28. — №. 4-5. — P. 380-387. — DOI: 10.1159/000094164.

103. Durant, T. M. Pulmonary (venous) air embolism / T. M. Durant, J. Long, M. J. Oppenheimer // *American heart journal*. — 1947. — Vol. 33. — №. 3. — P. 269-281. — DOI: 10.1016/0002-8703(47)90656-x.

104. Dütsch, M. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients / M. Dütsch, M. Burger, C. Dorfler [et al.] // *Neurology*. — 2007. — Vol. 69. — №. 24. — P. 2249-2255. — DOI: 10.1212/01.wnl.0000286946.06639.a7.

105. Eckmann, D. M. Hydrodynamics and interfacial surfactant transport in vascular gas embolism / D. M. Eckmann, J. Zhang, P. S. Ayyaswamy // *Journal of Heat Transfer*. — 2021. — Vol. 143. — №. 10. — P. 100802. — DOI: 10.1115/1.4050923.

106. Evans, D. E. Protective effect of lidocaine in acute cerebral ischemia induced by air embolism / D. E. Evans, A. I. Kobrine, D. C. LeGrys [et al.] // *Journal of neurosurgery*. — 1984. — Vol. 60. — №. 2. — P. 257-263. — DOI: 10.3171/jns.1984.60.2.0257.

107. Evtushenko, D. N. Xenon-Induced Recovery of Functional Activity of Pulmonary Surfactant (In Silico Study) / D. N. Evtushenko, A. V. Fateev, S. A. Naumov [et al.] // *Bulletin of experimental biology and medicine*. — 2023. — Vol. 176. — №. 2.

— P. 260-267. — DOI: 10.1007/s10517-024-06006-1.

108. Fakkert, R. A. Induction of Cerebral Arterial Gas Embolism in Rat / R. A. Fakkert [et al.] // Journal of Visualized Experiments. — 2024. — Exp. 212. — P. e67397. — DOI: 10.3791/67397.

109. Flynn, E. P. Eubalic hyperoxemia and experimental cerebral infarction / E. P. Flynn, R. N. Auer // Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. — 2002. — Vol. 52. — №. 5. — P. 566-572. — DOI: 10.1002/ana.10322.

110. Fredenburgh, L. E. The role of heme oxygenase-1 in pulmonary disease / L. E. Fredenburgh, M. A. Perrella, S. A. Mitsialis // American journal of respiratory cell and molecular biology. — 2007. — Vol. 36. — №. 2. — P. 158-165. — DOI: 10.1165/rcmb.2006-0331TR.

111. Freund, M. C. Systemic air embolism during percutaneous core needle biopsy of the lung: frequency and risk factors / M. C. Freund, J. Petersen, K. C. Goder [et al.] // BMC pulmonary medicine. — 2012. — Vol. 12. — №. 2. — DOI: 10.1186/1471-2466-12-2.

112. Fries, C. C. Experimental cerebral gas embolism / C. C. Fries, B. Levowitz, S. Adier [et al.] // Annals of surgery. — 1957. — Vol. 145. — №. 4. — P. 461-470. — DOI: 10.1097/00000658-195704000-00002.

113. Gerriets, T. A rat model for cerebral air microembolisation / T. Gerriets, M. Walberer, M. Nedelmann [et al.] // Journal of neuroscience methods. — 2010. — Vol. 190. — №. 1. — P. 10-13. — DOI: 10.1016/j.jneumeth. 2010.04.016.

114. Gomez, D. Air rifle wound to the chest and pellet embolism to the intracranial internal carotid artery with a middle cerebral artery territory infarct: A case report and review of literature / D. Gomez, G. Rajeeth, P. Pirakash [et al.] // International Journal of Surgery Case Reports. — 2023. — Vol. 113. — №. 1 (109076). — DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.109076.

115. Gorman, D. F. Cerebral vasoreactivity and arterial gas embolism / D. F. Gorman, D. M. Browning // Undersea biomedical research. — 1986. — Vol. 13. — №. 3. — P. 317-335.

116. Gursoy, S. Cerebral arterial air embolism associated with mechanical ventilation and deep tracheal aspiration / S. Gursoy, C. Duger, K. Kaygusuz [et al.] // *Case Reports in Pulmonology*. — 2012. — Vol. 2012. — № 41630. — DOI: 10.1155/2012/416360.

117. Hacke, W. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials / W. Hacke, G. Donnan, C. Fieschi [et al.] // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 768-774. — DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.

118. Hallenbeck, J. M. Prostaglandin I₂ and indomethacin prevent impairment of post-ischemic brain reperfusion in the dog / J. M. Hallenbeck, T. W. Furlow Jr // *Stroke*. — 1979. — Vol. 10. — №. 6. — P. 629-637. — DOI: 10.1161/01.str.10.6.629.

119. Henninger, N. Normobaric hyperoxia delays perfusion/diffusion mismatch evolution, reduces infarct volume, and differentially affects neuronal cell death pathways after suture middle cerebral artery occlusion in rats / N. Henninger, J. Bouley, J. M. Nelligan [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. — 2007. — Vol. 27. — №. 9. — P. 1632-1642. — DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600463.

120. Hindman, B. J. Brain injury after cerebral arterial air embolism in the rabbit as determined by triphenyltetrazolium staining / B. J. Hindman, F. Dexter, A. Subieta [et al.] // *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. — 1999. — Vol. 90. — №. 5. — P. 1462-1473. — DOI: 10.1097/00000542-199905000-00032.

121. Höllig, A. Beneficial properties of argon after experimental subarachnoid hemorrhage: early treatment reduces mortality and influences hippocampal protein expression / A. Höllig, A. Weinandy, J. Liu [et al.] // *Critical care medicine*. — 2016. — Vol. 44. — №. 7. — P. 520-529. — DOI: 10.1097/CCM.0000000000001561.

122. Holloway, P. M. Modeling ischemic stroke in vitro: status quo and future perspectives / P. M. Holloway, F. N. Gavins // *Stroke*. — 2016. — Vol. 47. — № 2. — P. 561-569. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011932.

123. Hopster, K. Efficacy of an alveolar recruitment maneuver for improving gas exchange and pulmonary mechanics in anesthetized horses ventilated with oxygen or a helium-oxygen mixture / K. Hopster, L. R. Duffee, C. C. Hopster-Iversen, B. Driessen //

American journal of veterinary research. — 2018. — Vol. 79. — № 10. — P. 1021-1027. — DOI: 10.2460/ajvr.79.10.1021.

124. Horrocks, C. L. Blast injuries: biophysics, pathophysiology and management principles / C. L. Horrocks // *BMJ Military Health*. — 2001. — Vol. 147. — № 1. — P. 28-40. — DOI: 10.1136/jramc-147-01-03.

125. Hossmann, K. A. Experimental models for the investigation of brain ischemia / K. A. Hossmann // *Cardiovascular Research*. — 1998. — Vol. 39. — № 1. — P. 106-120. — DOI: 10.1016/s0008-6363(98)00075-3.

126. Hu, X. circGSK3 β promotes metastasis in esophageal squamous cell carcinoma by augmenting β -catenin signaling / X. Hu, D. Wu, X. He [et al.] // *Molecular cancer*. — 2019. — Vol. 18. — № 1 (160). — DOI: 10.1186/s12943-019-1095-y.

127. Huang, C. S. Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas / C. S. Huang, T. Kawamura, Y. Toyoda [et al.] // *Free radical research*. — 2010. — Vol. 44. — №. 9. — P. 971-982. — DOI: 10.3109/10715762.2010.500328.

128. Huang, K. L. Activation of complement and neutrophils increases vascular permeability during air embolism / K. L. Huang, Y. C. Lin // *Aviation, space, and environmental medicine*. — 1997. — Vol. 68. — №. 4. — P. 300-305.

129. Hulst, A. Gas embolism: pathophysiology and treatment / A. Hulst, J. Klein, B. Lachmann // *Clinical physiology and functional imaging*. — 2003. — Vol. 23. — №. 5. — P. 237-246. — DOI: 10.1046/j.1475-097x.2003.00505.x.

130. Hung, S. C. Cerebral air embolism complicating bilevel positive airway pressure therapy / S. C. Hung, H. C. Hsu, S. C. Chang // *European Respiratory Journal*. — 1998. — Vol. 12. — №. 1. — P. 235-237. — DOI: 10.1183/09031936.98.12010235.

131. Hyldegaard, O. Effect of isobaric breathing gas shifts from air to heliox mixtures on resolution of air bubbles in lipid and aqueous tissues of recompressed rats / O. Hyldegaard, D. Kerem, Y. Melamed // *European Journal of Applied Physiology*. — 2011. — Vol. 111. — P. 2183-2193. — DOI: 10.1007/s00421-011-1854-y.

132. Itoh, T. Molecular hydrogen suppresses Fc ϵ RI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells / T. Itoh, Y. Fujita, M. Ito [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. — 2009. — Vol. 389. — №. 4. — P. 651-656.

— DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.09.047.

133. Jadik, S. A standardized protocol for the prevention of clinically relevant venous air embolism during neurosurgical interventions in the semisitting position / S. Jadik, H. Wissing, K. A. Friedrich // *Neurosurgery*. — 2009. — Vol. 64. — №. 3. — P. 533-538. — DOI: 10.1227/01.NEU.0000338432.55235.D3.

134. Kabiolskiy, I. A. Therapeutic effects of noble gases / I. A. Kabiolskiy, S. D. Simonenko, N. U. Sarycheva [et al.] // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. — 2024. — Vol. 60. — №. 6. — P. 2135-2151. — DOI: 10.31857/S0869813924100033.

135. Kalani, M. Y. S. Cerebral air embolism treated with endovascular flow reversal and suction aspiration / M. Y. S. Kalani, M. S. Park, C. Kilburg, P. Taussky // *Interdisciplinary Neurosurgery*. — 2017. — Vol. 10. — P. 17-19. — DOI: 10.1016/j.inat.2017.04.008.

136. Kaufman, M. J. Effects of inhaled low-concentration xenon gas on naltrexone-precipitated withdrawal symptoms in morphine-dependent mice / M. J. Kaufman, E. G. Meloni, A. N. Qrareya [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. — 2023. — Vol. 255. — №. 110967. — DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2023.110967.

137. Kawamura, T. The effect of donor treatment with hydrogen on lung allograft function in rats / T. Kawamura, C. S. Huang, X. Peng [et al.] // *Surgery*. — 2011. — Vol. 150. — №. 2. — P. 240-249. — DOI: 10.1016/j.surg.2011.05.019..

138. Kawamura, T. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats / T. Kawamura, C. S. Huang, N. Tochigi [et al.] // *Transplantation*. — 2010. — Vol. 90. — №. 12. — P. 1344-1351. — DOI: 10.1097/TP.0b013e3181fe1357.

139. Klinger, A. L. Pefluorocarbon inhibition of bubble induced Ca²⁺ transients in an in vitro model of vascular gas embolism / A. L. Klinger, J. Kandel, B. Pichette, D. M. Eckmann // *Experimental Biology and Medicine*. — 2014. — Vol. 239. — №. 1. — P. 116-122. — DOI: 10.1177/1535370213506434.

140. Klinger, A. L. Mechanotransductional basis of endothelial cell response to intravascular bubbles / A. L. Klinger, B. Pichette, P. Sobolewski, D. M. Eckmann //

Integrative Biology. — 2011. — Vol. 3. — №. 10. — P. 1033-1042. — DOI: 10.1039/c1ib00017a.

141. Kollmar, R. Hypothermia in focal ischemia: implications of experiments and experience / R. Kollmar, S. Schwab // Journal of neurotrauma. — 2009. — Vol. 26. — №. 3. — P. 377-386. — DOI: 10.1089/neu.2008.0564.

142. Kroemer, G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 / G. Kroemer, L. Galluzzi, P. Vandenabeele [et al.] // Cell death & differentiation. — 2009. — Vol. 16. — №. 1. — P. 3-11. — DOI: 10.1038/cdd.2008.150.

143. Lavaur, J. The noble gas xenon provides protection and trophic stimulation to midbrain dopamine neurons / J. Lavaur, D. Le Nogue, M. Lemaire [et al.] // Journal of Neurochemistry. — 2017. — Vol. 142. — №. 1. — P. 14-28. — DOI: 10.1111/jnc.14041.

144. Liet, J. M. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants / J. M. Liet, T. Ducruet, V. Gupta, G. Cambonie // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2015. — №. 9. — DOI: 10.1002/14651858.CD006915.pub3.

145. Lillo, R. Decompression outcome following saturation dives with multiple inert gases in rats / R. Lillo, E. Flynn, L. Homer // Journal of Applied Physiology. — 1985. — Vol. 59. — № 5. — P. 1503-1514. — DOI: 10.1152/jappl.1985.59.5.1503.

146. Lin, Y. C. Effects of helium gas on heart rate and oxygen consumption in unanesthetized rats / Y. C. Lin, E. N. Kato // Undersea Biomedical Research. — 1974. — Vol. 1. — №. 3. — P. 281-290.

147. Marsh, Ph. Iatrogenic air embolism: pathoanatomy, thromboinflammation, endotheliopathy, and therapies / Ph. Marsh, E. Moore, M. Hunter [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2023. — Vol. 14. — № 1230049. — DOI: 10.3389/fimmu.2023.1230049.

148. Martens, S. Improved cerebral protection through replacement of residual intracavitary air by carbon dioxide: a porcine model using diffusion-weighted magnetic resonance imaging / S. Martens, A. Theisen, J. O. Balzer [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2004. — Vol. 127. — №. 1. — P. 51-56. — DOI: 10.1016/s0022-5223(03)01329-1.

149. Martusevich, A. Some Beneficial Effects of Inert Gases on Blood Oxidative Metabolism: In Vivo Study / A. Martusevich, A. Surovegina, A. Popovicheva [et al.] // *BioMed Research International*. — 2022. — Vol. 2022. — №. 5857979. — DOI: 10.1155/2022/5857979.
150. McCarthy, C. J. Air embolism: diagnosis, clinical management and outcomes / C. J. McCarthy, S. Behraves, S. G. Naidu [et al.] // *Diagnostics*. — 2017. — Vol. 7. — №. 1 (5). — DOI: 10.3390/diagnostics7010005.
151. McCarthy, C. J. Air embolism: practical tips for prevention and treatment / C. J. McCarthy, S. Behraves, S. G. Naidu [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. — 2016. — Vol. 5. — №. 11 (93). — DOI: 10.3390/jcm5110093.
152. McLaren, A. Autonomic function is impaired in elderly stroke survivors / A. McLaren, S. Kerr, L. Allan [et al.] // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — №. 5. — P. 1026-1030. — DOI: 10.1161/01.STR.0000160748.88374.ce.
153. McMonnies, C. W. Hyperbaric oxygen therapy and the possibility of ocular complications or contraindications / C. W. McMonnies // *Clinical and experimental optometry*. — 2015. — Vol. 98. — №. 2. — P. 122-125. — DOI: 10.1111/cxo.12203.
154. Medby, C. Microdialysis in cisterna magna during cerebral air embolism in swine / C. Medby, H. Ro, S. Koteng [et al.] // *Undersea and hyperbaric medicine*. — 2002. — Vol. 29. — №. 3. — P. 226-234.
155. Meijer, L. Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3 / L. Meijer, M. Flajolet, P. Greengard // *Trends in pharmacological sciences*. — 2004. — Vol. 25. — №. 9. — P. 471-480. — DOI: 10.1016/j.tips.2004.07.006.
156. Meng, X. Y. A novel animal model of primary blast lung injury and its pathological changes in mice / X. Y. Meng, Q. Y. Lu, J. F. Zhang [et al.] // *Journal of trauma and acute care surgery*. — 2022. — Vol. 93. — №. 4. — P. 530-537. — DOI: 10.1097/TA.0000000000003571.
157. Michalski, D. Use of normobaric and hyperbaric oxygen in acute focal cerebral ischemia—a preclinical and clinical review / D. Michalski, W. Härtig, D. Schneider, C. Hobohm // *Acta neurologica scandinavica*. — 2011. — Vol. 123. — №. 2. — P. 85-97. — DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01363.x.

158. Mirski, M. A. Diagnosis and treatment of vascular air embolism / M. A. Mirski, A. V. Lele, L. Fitzsimmons [et al.] // *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. — 2007. — Vol. 106. — №. 1. — P. 164-177. — DOI: 10.1097/00000542-200701000-00026.
159. Mitchell, S. J. DCS or DCI? The difference and why it matters / S. J. Mitchell // *Diving and Hyperbaric Medicine*. — 2019. — Vol. 49. — №. 3. — P. 152-153. — DOI: 10.28920/dhm49.3.152-153.
160. Mitchell, S. J. Decompression sickness and arterial gas embolism / S. J. Mitchell, M. H. Bennett, R. E. Moon // *New England Journal of Medicine*. — 2022. — Vol. 386. — №. 13. — P. 1254-1264. — DOI: 10.1056/NEJMra2116554.
161. Moon, R. E. Hyperbaric treatment of air or gas embolism: current recommendations / R. E. Moon // *Undersea & Hyperbaric Medicine: Journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc.* — 2019. — Vol. 46. — №. 5. — P. 673-683.
162. Morais, R. How xenon works: neuro and cardioprotection mechanisms / R. Morais, L. Andrade, A. Lourenço, J. Tavares // *Acta Medica Portuguesa*. — 2014. — Vol. 27. — №. 2. — P. 259-265.
163. Muth, C. M. When HBO meets the ICU: intensive care patients in the hyperbaric environment / C. M. Muth, P. Radermacher, E. S. Shank // *Hyperbaric Surgery: Perioperative Care*. Best Publishing Company, Flagstaff, AZ, USA. — 2002. — P 111-157.
164. Muth, C. M. Gas embolism / C. M. Muth, E. S. Shank // *New England Journal of Medicine*. — 2000. — Vol. 342. — №. 7. — P. 476-482. — DOI: 10.1056/NEJM200002173420706.
165. Nawab, U. S. Heliox attenuates lung inflammation and structural alterations in acute lung injury / U. S. Nawab, S. M. Touch, T. Irwin-Sherman [et al.] // *Pediatric pulmonology*. — 2005. — Vol. 40. — №. 6. — P. 524-532. — DOI: 10.1002/ppul.20304.
166. Neuman, T. S. Arterial gas embolism and decompression sickness / T. S. Neuman // *Physiology*. — 2002. — Vol. 17. — №. 2. — P. 77-81. — DOI: 10.1152/nips.01370.2001.

167. Oei, G. Cellular effects of helium in different organs / G. Oei, N. Weber [et al.] // *Anesthesiology*. — 2010. — Vol. 112. — №. 6. — P. 1503-1510. — DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d9cb5e.
168. Oppenheimer, M. J. Body position in relation to venous air embolism and the associated cardiovascular-respiratory changes / M. J. Oppenheimer, T. M. Durant, P. Lynch // *The American journal of the medical sciences*. — 1953. — Vol. 225. — №. 4. — P. 362-373. — DOI: 10.1097/00000441-195304000-00003.
169. Ordy, J. M. Selective vulnerability and early progression of hippocampal CA1 pyramidal cell degeneration and GFAP-positive astrocyte reactivity in the rat four-vessel occlusion model of transient global ischemia / J. M. Ordy, T. M. Wengenack, P. Bialobok [et al.] // *Experimental neurology*. — 1993. — Vol. 119. — №. 1. — P. 128-139. — DOI: 10.1006/exnr.1993.1014.
170. Pagano, A. Alveolar cell death in hyperoxia-induced lung injury / A. Pagano, C. Barazzone-Argiroffo // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2003. — Vol. 1010. — №. 1. — P. 405-416. — DOI: 10.1196/annals.1299.074.
171. Pagel, P. S. Noble gases without anesthetic properties protect myocardium against infarction by activating prosurvival signaling kinases and inhibiting mitochondrial permeability transition in vivo / P. S. Pagel, J. G. Krolikowski, Y. H. Shim [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. — 2007. — Vol. 105. — №. 3. — P. 562-569. — DOI: 10.1213/01.ane.0000278083.31991.36.
172. Palmon, S. C. Venous air embolism: A review / S. C. Palmon, L. E. Moore, J. Lundberg [et al.] // *Journal of Clinical Anesthesia*. — 1997. — Vol. 9. — №. 3. — P. 251-257. — DOI: 10.1016/s0952-8180(97)00024-x.
173. Pan, Yi. Heliox and oxygen reduce infarct volume in a rat model of focal ischemia / Yi Pan, H. Zhang // *Experimental Neurology*. — 2007. — Vol. 205. — №. 2. — P. 587-590. — DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.03.023.
174. Patel, P. M. Cerebral physiology and the effects of anesthetic drugs / P. M. Patel, J. C. Drummond, B. P. Lemkuil [et al.] // *Miller's anesthesia*. — 2010. — Vol. 1. — P. 594-674. — DOI: 10.1016/B978-0-443-06959-8.00013-3.
175. Pinho, J. Cerebral gas embolism associated with central venous catheter:

Systematic review / J. Pinho, J. M. Amorim, J. M. Araújo [et al.] // Journal of the neurological sciences. — 2016. — Vol. 362. — P. 160-164. — DOI: 10.1016/j.jns.2016.01.043.

176. Prabhakaran, S. Acute stroke intervention: a systematic review / S. Prabhakaran, I. Ruff, R. A. Bernstein // JAMA. — 2015. — Vol. 313. — №. 14. — P. 1451-1462. — DOI: 10.1001/jama.2015.3058.

177. Qing, M. The effect of blood pressure on cerebral outcome in a rat model of cerebral air embolism during cardiopulmonary bypass / M. Qing, J. K. Shim, H. P. Grocott [et al.] // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. — 2011. — Vol. 142. — №. 2. — P. 424-429. — DOI: 10.1016/j.jtcvs. 2010.11.036.

178. Quinn, T. J. Hyperglycaemia in acute stroke—to treat or not to treat / T. J. Quinn, K. R. Lees // Cerebrovascular Diseases. — 2009. — Vol. 27. — №. 1. — P. 148-155. — DOI: 10.1159/000200453.

179. Randhawa, A. S. Beyond the Golden Hour: Treating Acute Stroke in the Platinum 30 Minutes / A. S. Randhawa, F. Pariona-Vargas, S. Starkman [et al.] // Stroke. — 2022. — Vol. 53. — №. 8. — P. 2426-2434. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.036993.

180. Reinert, M. Cerebral revascularization model in a swine / M. Reinert, C. Brekenfeld, P. Taussky [et al.] // New Trends of Surgery for Stroke and its Perioperative Management. — 2005. — Vol. 94. — P. 153-157. — DOI: 10.1007/3-211-27911-3_25.

181. Reith, G. Massive cerebral air embolism after blunt chest trauma with full neurological recovery / G. Reith, B. Bouillon, S. G. Sakka [et al.] // Canadian Journal of Emergency Medicine. — 2016. — Vol. 18. — №. 1. — P. 62-65. — DOI: 10.1017/cem.2014.78.

182. Reith, J. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome / J. Reith, H. S. Jørgensen, P. M. Pedersen [et al.] // The Lancet. — 1996. — Vol. 347. — №. 8999. — P. 422-425. — DOI: 10.1016/s0140-6736(96)90008-2.

183. Ren, X. Blood substitution therapy rescues the brain of mice from ischemic damage / X. Ren, H. Hu, I. Farooqi, J. W. Simpkins // Nature Communications. — 2020.

— Vol. 11. — №. 1 (4078). — DOI: 10.1038/s41467-020-17930-x.

184. Rink, C. Minimally invasive neuroradiologic model of preclinical transient middle cerebral artery occlusion in canines / C. Rink, G. Christoforidis, A. Abduljalil [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2008. — Vol. 105. — №. 37. — P. 14100-14105. — DOI: 10.1073/pnas.0806678105.

185. Sakai, N. Cerebral air embolism after lung contusion: case illustration / N. Sakai, S. Nishizawa // *Journal of neurosurgery*. — 2001. — Vol. 95. — №. 5. — P. 909. — DOI: 10.3171/jns.2001.95.5.0909.

186. Sanada, S. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures / S. Sanada, I. Komuro, M. Kitakaze // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. — 2011. — Vol. 301. — №. 5. — P. 1723-1741. — DOI: 10.1152/ajpheart.00553.2011.

187. Scheid, S. Argon preconditioning protects neuronal cells with a Toll-like receptor-mediated effect / S. Scheid, A. Lejarre, J. Wollborn [et al.] // *Neural Regeneration Research*. — 2023. — Vol. 18. — №. 6. — P. 1371-1377. — DOI: 10.4103/1673-5374.355978.

188. Schlimp, C. J. Cerebral venous air embolism: what is it and do we know how to deal with it properly? / C. J. Schlimp, P. A. Bothma, A. E. Brodbeck // *JAMA neurology*. — 2014. — Vol. 71. — №. 2. — P. 243-243. — DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5414.

189. Schlimp, C. J. The potential of venous air embolism ascending retrograde to the brain / C. J. Schlimp, W. Lederer, T. Loimer [et al.] // *Journal of forensic sciences*. — 2005. — Vol. 50. — №. 4. — P. 906—909.

190. Senn, N. II. An experimental and clinical study of air-embolism / N. II. Senn // *Annals of Surgery*. — 1885. — Vol. 1. — №. 6. — P. 517-549. — DOI: 10.1097/00000658-188501000-00002.

191. Sergysels, R. Effect of ventilation with different gas mixtures on experimental lung air embolism / R. Sergysels, N. Jasper, L. Delaunois [et al.] // *Respiration Physiology*. — 1978. — Vol. 34. — №. 3. — P. 329-343. — DOI:

10.1016/0034-5687(78)90132-9.

192. Sicard, K. M. Long-term changes of functional MRI—based brain function, behavioral status, and histopathology after transient focal cerebral ischemia in rats / K. M. Sicard, N. Henninger, M. Fisher [et al.] // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — №. 10. — P. 2593-2600. — DOI: 10.1161/01.STR.0000239667.15532.c1.

193. Sims, N. R. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke / N. R. Sims, H. Muyderman // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. — 2010. — Vol. 1802. — №. 1. — P. 80-91. — DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.09.003.

194. Singhal, A. B. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke / A. B. Singhal, T. Benner, L. Roccatagliata [et al.] // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — №. 4. — P. 797-802. — DOI: 10.1161/01.STR.0000158914.66827.2e.

195. Soh, M. Persistent Air Embolism after Blunt Chest Trauma with Recovery to Pre-Existing Consciousness Level: A Case Report and Literature Review / M. Soh, T. Hifumi, S. Isokawa [et al.] // *Neurotrauma Reports*. — 2022. — Vol. 3. — №. 1. — P. 38-43. — DOI: 10.1089/neur.2021.0052.

196. Tang, S. Stroke outcome prediction by blood pressure variability, heart rate variability, and baroreflex sensitivity / S. Tang, L. Xiong, Y. Fan [et al.] // *Stroke*. — 2020. — Vol. 51. — №. 4. — P. 1317-1320. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027981.

197. Taylor, G. I. Deposition of a viscous fluid on the wall of a tube / G. I. Taylor // *Journal of Fluid Mechanics*. — 1961. — Vol. 10. — P. 161-165. — DOI: 10.1017/S0022112061000159.

198. Temlett, J. Air embolism: an unusual cause of delayed death following gunshot wound to the chest / J. Temlett, R. W. Byard // *Medicine, science and the law*. — 2011. — Vol. 51. — №1. — P. 56-57. — DOI: 10.1258/msl.2011.010166.

199. Tempel, R. Proposing short-term observation units for the management of decompression illness / R. Tempel, H. W. Severance // *Undersea and hyperbaric medicine*. — 2006. — Vol. 33. — №. 2. — P. 89-94.

200. Tenhunen, R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by

microsomal heme oxygenase / R. Tenhunen, H. S. Marver, R. Schmid // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1968. — Vol. 61. — №. 2. — P. 748-755.

201. Tsai, J. P. Reperfusion versus recanalization: the winner is... / J. P. Tsai, G. W. Albers // *Stroke*. — 2015. — Vol. 46. — №. 6. — P. 1433-1434. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009268.

202. Udut, V. V. A case of xenon inhalation therapy for respiratory failure and neuropsychiatric disorders associated with COVID-19 / V. V. Udut, S. A. Naumov, D. N. Evtushenko [et al.] // *EXCLI journal*. — 2021. — Vol. 20. — P. 1517-1525. — DOI: 10.17179/excli2021-4316.

203. Van Allen, C. M. Air embolism from the pulmonary vein: a clinical and experimental study / C. M. Van Allen, L. S. Hrdina, J. Clark // *Archives of Surgery*. — 1929. — Vol. 19. — №. 4. — P. 567-599. — DOI: 10.1001/ARCHSURG.1929.01150040003001.

204. Verstappen, T. Effects of pulmonary gas embolism on circulation and respiration in the dog / T. Verstappen, A. Bernards, F. Kreuzer // *Pflugers Archiv*. — 1977. — Vol. 368. — P. 97-104.

205. Vesely, T. M. Air embolism during insertion of central venous catheters / T. M. Vesely // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. — 2001. — Vol. 12. — №. 11. — P. 1291-1295. — DOI: 10.1016/s1051-0443(07)61554-1.

206. Vik, A. Comparison of haemodynamic effects during venous air infusion and after decompression in pigs / A. Vik, B. Munro Jenssen, A. O. Brubakk // *European journal of applied physiology and occupational physiology*. — 1994. — Vol. 68. — №. 2. — P. 127-133.

207. Virchow, R. Ueber die akute Entzündung der Arterien / R. Virchow // *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin*. — 1847. — Vol. 1. — №. 2. — P. 272-378.

208. Virchow, R. Über capilläre embolie / R. Virchow // *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin*. — 1856. — Vol. 9. — №. 1. — P. 307-308.

209. Wang, Q. J. Normobaric hyperoxia therapy in acute ischemic stroke: A

literature review / Q. J. Wang, X. Zhang, Y. J. Suo [et al.] // *Heliyon*. — 2023. — Vol. 10. — №. 1. — P. E23744. — DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e23744.

210. Weber, N. C. Gaseous mediators: an updated review on the effects of helium beyond blowing up balloons / N. C. Weber, B. Preckel // *Intensive Care Medicine Experimental*. — 2019. — Vol. 7. — №. 1 (73). — DOI: 10.1186/s40635-019-0288-4.

211. Weenink, R. P. Cerebral arterial gas embolism in swine. Comparison of two sites for air injection / R. P. Weenink, M. W. Hollmann, M. F. Stevens [et al.] // *Journal of neuroscience methods*. — 2011. — Vol. 194. — №. 2. — P. 336-341. — DOI: 10.1016/j.jneumeth.2010.10.028.

212. Weenink, R. P. Animal models of cerebral arterial gas embolism / R. P. Weenink, M. W. Hollmann, R. A. van Hulst // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2012. — Vol. 205. — №. 2. — P. 233-245. — DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.12.025.

213. Wherrett, C. G. Cerebral arterial gas embolism following diagnostic bronchoscopy: delayed treatment with hyperbaric oxygen / C. G. Wherrett, R. J. Mehran, M. A. Beaulieu // *Canadian Journal of Anesthesia*. — 2002. — Vol. 49. — №. 1. — P. 96-99. — DOI: 10.1007/BF03020427.

214. Williams, D. J. Increased cerebral blood flow and cardiac output following cerebral arterial air embolism in sheep / D. J. Williams, D. J. Doolette, R. N. Upton // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. — 2001. — Vol. 28. — №. 11. — P. 868-872. — DOI: 10.1046/j.1440-1681.2001.03540.x.

215. Yamaguchi, S. Cerebral microvascular responses to air embolism-reperfusion in the cat using fluorescence videomicroscopy / S. Yamaguchi, T. Yamakawa, H. Niimi // *Clinical hemorheology and microcirculation*. — 2003. — Vol. 28. — №. 1. — P. 59-70.

216. Yang, C. Simulation of blast lung injury induced by shock waves of five distances based on finite element modeling of a three-dimensional rat / C. Yang, Z. Dong-Hai, L. Ling-Ying [et al.] // *Scientific reports*. — 2019. — Vol. 9. — №. 1 (3440). — DOI: 10.1038/s41598-019-40176-7.

217. Yang, Y. W. Timing of xenon-induced delayed postconditioning to protect against spinal cord ischaemia—reperfusion injury in rats / Y. W. Yang, W. P. Cheng, J.

K. Lu [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. — 2014. — Vol. 113. — №. 1. — P. 168-176. — DOI: 10.1093/bja/aet352.

218. Yellon, D. M. Myocardial reperfusion injury / D. M. Yellon, D. J. Hausenloy // *New England Journal of Medicine*. — 2007. — Vol. 357. — №. 11. — P. 1121-1135. — DOI: 10.1056/NEJMra071667.

219. Zhang, M. The neuroprotective effect and possible therapeutic application of xenon in neurological diseases / M. Zhang, Y. Cui, Y. Cheng [et al.] // *Journal of Neuroscience Research*. — 2021. — Vol. 99. — №. 12. — P. 3274-3283. — DOI: 10.1002/jnr.24958.

220. Zhang, R. Helium preconditioning protects mouse liver against ischemia and reperfusion injury through the PI3K/Akt pathway / R. Zhang, L. Zhang, A. Manaenko [et al.] // *Journal of hepatology*. — 2014. — Vol. 61. — №. 5. — P. 1048-1055. — DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.020.

221. Zhao, H. Argon protects against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 / H. Zhao, S. Mitchell, S. Ciechanowicz [et al.] // *Oncotarget*. — 2016. — Vol. 7. — №. 18. — P. 25640-25651. — DOI: 10.18632/oncotarget.8241.

222. Zhao, Y. H. Endothelial progenitor cells: therapeutic perspective for ischemic stroke / Y. H. Zhao, B. Yuan, J. Chen [et al.] // *CNS neuroscience & therapeutics*. — 2013. — Vol. 19. — №. 2. — P. 67-75. — DOI: 10.1111/cns.12040.

223. Zhu, W. Xenon exerts neuroprotective effects on kainic acid-induced acute generalized seizures in rats via increased autophagy / W. Zhu, J. Zhu, S. Zhao [et al.] // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. — 2020. — Vol. 14. — №. 582872. — DOI: 10.3389/fncel.2020.582872.

224. Zhu, J. Endothelial nitric oxide synthase: a potential therapeutic target for cerebrovascular diseases / J. Zhu, W. Song, L. Li, X. Fan // *Molecular brain*. — 2016. — Vol. 22. — №. 9 (30). — DOI: 10.1186/s13041-016-0211-9.