



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G09B 23/28 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020127366, 17.08.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.08.2020

Дата регистрации:
28.12.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.08.2020

(45) Опубликовано: 28.12.2020 Бюл. № 1

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул.
Ленинградская, 70., Попова Алена
Александровна

(72) Автор(ы):

Майстренко Дмитрий Николаевич (RU),
Гранов Дмитрий Анатольевич (RU),
Николаев Дмитрий Николаевич (RU),
Генералов Михаил Игоревич (RU),
Олещук Анна Никитична (RU),
Молчанов Олег Евгеньевич (RU),
Станжевский Андрей Алексеевич (RU),
Кокорин Денис Михайлович (RU),
Майстренко Алексей Дмитриевич (RU),
Попова Алена Александровна (RU),
Иванов Александр Сергеевич (RU),
Евтушенко Владимир Иванович (RU),
Зверев Дмитрий Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: BURGESS A. et al. High-intensity
focused ultrasound (HIFU) for dissolution of clots
in a rabbit model of embolic stroke// PLoS One.
2012;7(8):e42311. doi: 10.1371/
journal.pone.0042311. Epub 2012 Aug 1. RU
2462997 C2, 10.10.2012. AU 00015701 A,
14.05.2001. ХОЛЯВИН А.И. и др. Технические,
клинические и экономические аспекты
лечебного (см. прод.)

(54) Способ деструкции эмбологенного матрикса в эксперименте.

(57) Реферат:

Изобретение относится к экспериментальной
медицине, неврологии и может быть использовано
для деструкции эмбологенного (ЭМ) матрикса в
эксперименте. Для этого у кролика моделируют
тромбоз средней мозговой артерии при помощи
ЭМ, полученного из артериальной крови

кроликов *in vitro*, с последующей его
визуализацией МРТ и ангиографией. После
визуализации ЭМ кролику вводят Омнипак в
количестве 20 мл через установленный в правую
общую сонную артерию катетер, после чего через
40 мин проводят транскраниальное воздействие

на ЭМ низкоинтенсивным ультразвуком мощностью 30 кВт и частотой 40 кГц в течение 2 мин. Способ позволяет повысить эффективность деструкции ЭМ при ишемическом инсульте при

снижении уровня энергии локального воздействия ультразвуковой кавитации за счет разрыхления и уменьшения прочности ЭМ Омнипаком. 1 пр.

(56) (продолжение):

транскраниального фокусированного ультразвука// Бюллетень национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, 2019, No 1, с. 17-24.

R U 2 7 3 9 6 6 9 C 1

R U 2 7 3 9 6 6 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G09B 23/28 (2020.08)

(21)(22) Application: **2020127366, 17.08.2020**
(24) Effective date for property rights:
17.08.2020
Registration date:
28.12.2020
Priority:
(22) Date of filing: **17.08.2020**
(45) Date of publication: **28.12.2020 Bull. № 1**
Mail address:
**197758, Sankt-Peterburg, p. Pesochnyj, ul.
Leningradskaya, 70., Popova Alena Aleksandrovna**

(72) Inventor(s):
**Maistrenko Dmitrii Nikolaevich (RU),
Granov Dmitrii Anatolevich (RU),
Nikolaev Dmitrii Nikolaevich (RU),
Generalov Mikhail Igorevich (RU),
Oleshchuk Anna Nikitichna (RU),
Molchanov Oleg Evgenevich (RU),
Stanzhevskii Andrei Alekseevich (RU),
Kokorin Denis Mikhailovich (RU),
Maistrenko Aleksei Dmitrievich (RU),
Popova Alena Aleksandrovna (RU),
Ivanov Aleksandr Sergeevich (RU),
Evtushenko Vladimir Ivanovich (RU),
Zverev Dmitrii Anatolevich (RU)**
(73) Proprietor(s):
**Federalnoe gosudartvennoe biudzhethnoe
uchrezhdenie "Rossiiskii nauchnyi tsentr
radiologii i khirurgicheskikh tekhnologii imeni
akademika A.M. Granova" Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) **EMBALOGENIC MATRIX DECOMPOSITION METHOD IN EXPERIMENT**

(57) Abstract:
FIELD: medicine.
SUBSTANCE: invention refers to experimental medicine, neurology and can be used for destruction of embalogenic (EM) matrix in experiment. That is ensured by simulating thrombosis of a middle cerebral artery by means of EM obtained from arterial blood of rabbits in vitro, followed by imaging of MRI and angiography. After imaging of EM rabbit Omnipak is introduced in amount of 20 ml through installed in the

right common carotid artery catheter, followed by transcranial exposure on EM of low-intensity ultrasound of power 30 kW and frequency 40 kHz for 2 minutes.

EFFECT: method enables increasing the destruction efficiency of EM in ischemic stroke with reducing the local ultrasound cavitation energy level due to loosening and EM Omnipac strength reduction.

1 cl, 1 ex

RU 2 739 669 C 1

RU 2 739 669 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной медицине, неврологии, и может быть использовано для деструкции эмбологенного матрикса (ЭМ) в артериях головного мозга при ишемическом инсульте.

5 Одна из крупных проблем современной медицины - острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Так, по данным Росстата, в 2016 году, ОНМК послужило причиной смерти в более чем 274 000 случаев, из которых порядка 24 000 наблюдений пришлось на наиболее трудоспособную часть населения (40-55 лет).

В настоящее время одной из самых значительных причин, приводящих к инвалидизации и смертности населения во многих странах, является ишемический
10 инсульт (инфаркт головного мозга). Инфаркты головного мозга составляют 65-75%, преходящие нарушения мозгового кровообращения - 10-15% от общего числа инсультов. В популяции лиц старше 50-55 лет частота мозговых инсультов увеличивается в 1,8-2 раза в каждом последующем десятилетии жизни. По данным литературы у 10% населения в возрасте 65 лет, как правило, уже имеется поражение хотя бы одной сонной артерии
15 со степенью стеноза более 50%. Социально-экономические последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) крайне высоки. В частности, летальный исход в остром периоде инсульта наступает у 34,6%, а в течение первого года по окончании острого периода - у 13,4%. Тяжелая инвалидность с необходимостью постоянного ухода за больными наблюдается у 20% людей, перенесших инсульт. При
20 этом, ограниченно трудоспособны 56% пациентов и только 8% из них возвращаются к своей прежней трудовой деятельности. Инвалидизация вследствие инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности, составляя 3,2 на 10 000 населения. Инвалидизация после инсульта в среднем по нашей стране составляет 56-81%, а ежегодная смертность - 175 на 100 000 населения (Пирадов М.А., Инсульт: пошаговая инструкция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 272 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста"), Хирургическое и эндоваскулярное лечение атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 59 (3): 171-180. DOI: 10.24022/0236-2791-2017-59-3-171-180).

Как известно, особую роль играет эффективное лечение в первые часы после развития
30 инсульта (правило «Золотого часа»).

Как правило, для лечения ишемических инсультов прежде всего используют системный тромболизис, комплексную терапию, включающую базисную интенсивную терапию и дифференцированную терапию. Базисная терапия проводится сразу после поступления больного в стационар и не зависит от характера инсульта. Она включает
35 мероприятия, направленные на нормализацию функции внешнего дыхания и оксигенации, поддержание системной гемодинамики, контроль и регуляцию гемостаза, борьбу с отеком головного мозга, профилактику и лечение инфекционных осложнений. Тромболитическая терапия применяется только после установления ишемического характера инсульта, подтвержденного методами нейровизуализации. Она включает:
40 тромболитики, антиагреганты, антикоагулянты, вазоактивные препараты, гипотензивные препараты и гемоделицию. Кроме того, терапия зависит от патогенетического подтипа ишемического инсульта. (Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения: Методические указания. - М.: Интермедика, 2002. - 256 с.).

45 В настоящее время системная доставка тканевого активатора плазминогена (ТАП) является основным медицинским вмешательством в первые часы при остром ишемическом инсульте. ТАП эффективен при восстановлении частичного кровотока, в зависимости от размера тромба и времени до лечения, что приводит примерно в 30%

случаев к улучшению неврологического статуса. Тем не менее, ТАП назначается только 2-6% пациентов с инсультом из-за ограниченного периода времени, в течение которого он эффективен (<4,5 часа после начала инсульта), и повышенного риска внутримозгового кровоизлияния при лечении (Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM (2001) Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 56: 1015–1020).

Учитывая то, что зачастую пациент госпитализируется значительно позже «золотого часа», современные методы лечения при ОМНК оказываются мало эффективными.

В связи с этим в настоящее время идут разработки новых способов лечения инсультов путем разрушения тромба с помощью ультразвука.

Известно, что ультразвук - это метод, который может ускорить лизис сгустка и уменьшить дозировку необходимого для эффективного лечения ТАП. Было продемонстрировано *in vitro* и *in vivo*, что ультразвук усиливает лизис тромба в присутствии тромболитического агента по сравнению с самим агентом. (Blinc A, Francis CW, Trudnowski JL, Carstensen EL (1993) Characterization of ultrasound-potentiated fibrinolysis *in vitro*. *Blood* 81: 2636-2643.) (Francis CW, Blinc A, Lee S, Cox C (1995) Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. *Ultrasound Med Biol* 21: 419–424.).

Известен метод комбинированного ультразвукового разрушения тромба в сочетании с системным введением ТПА для пациентов с ишемическим инсультом (Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, et al. (2004) Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 351: 2170-2178). В этом исследовании у 46% пациентов, получавших комбинированное лечение (ультразвук и ТПА), было отмечено восстановление просвета сосудов через 2 часа после начала лечения по сравнению с 18% пациентами, которые получали только ТПА. Принимая во внимание, что в транскраниальном низкочастотном ультразвуковом опосредованном тромболизе в исследовании мозговой ишемии (TRUMBI) нефокусированное ультразвуковое исследование с низкой частотой (300 кГц) применялось с использованием длинных импульсов и нередко приводило к кровоизлияниям у пациентов, от данной методики пришлось отказаться. Однако, полученные результаты подтолкнули исследователей к дальнейшей работе в этом направлении.

В последнее время начались активные исследования действия ультразвуковой кавитации при лечении ОМНК с использованием фокусированного ультразвука высокой интенсивности (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU). При этом максимальная плотность воздействия создается на удалении от излучателя. Интенсивность ее может достигать десятков тысяч Вт на см². Трудности фокусировки ультразвукового пучка в тканях с различной плотностью послужили причиной применения метода фазированных решеток. Распределенная по вогнутой параболе система из многих излучателей позволяет управлять фокусом ультразвуковой волны как по горизонтали, так и по глубине. Первые реальные конструкции подобных решёток были изготовлены и экспериментально испытаны в Парижском университете и в Имперском колледже, Лондон (Coleman, D.J., Lizzi, F.L., Driller, J., Rosado, A.L., Burgess, S.E.P., Torpey, J.H., Smith, M.E., Silverman, R.H., Yablonski, M.E., Chang, S., Rondeau, M.J. Therapeutic ultrasound in the treatment of glaucoma. II. Clinical applications // *Ophthalmology*. 1985. - V. 92. - P. 347-353; Aptel, F., Lafon, C. Treatment of glaucoma with high intensity focused ultrasound // *Int. J. Hyperthermia*. - 2015. - V. 31, № 3. - P. 292-301). Аппараты с описываемой рабочей частью успешно применяются в онкологии, косметологии и ограниченно в кардиохирургии. При таком мощном воздействии происходит тепловой некроз тканей с последующей

коагуляцией за счёт ультразвуковой кавитации. Под ультразвуковой кавитацией обычно подразумевается образование нарушений неразрывности потока жидкой среды под действием центробежных векторов напряжений в фазе разрежения и возникновение неустойчивых парогазовых полостей с последующим их «схлопыванием» в фазе компрессии. Это так называемая "истинная", "неустойчивая" или "иннерционная" кавитация. Главной особенностью этого процесса является возникновение и распространение в среде ударных волн, обладающих колоссальным разрушительным потенциалом. Амплитуда разрыва может достигать 60-80 МПа. При этом возможен локальный сверхбыстрый (за несколько миллисекунд) нагрев ткани до температур выше 100°C. Эффективность поглощения действующей энергии на разрывах может в десятки раз превышать линейное поглощение ее в тканях (Khokhlova, V.A., Bailey, M.R., Reed, J.A., Cunitz, B.W., Kaczkowski, P.J., Crum, L.A. Effects of nonlinear propagation, cavitation, and boiling in lesion formation by high intensity focused ultrasound in a gel phantom // J Acoust Soc Am. - 2006. - V. 119, № 3. - P. 1834-1848). В дозах, заметно меньших по уровню энергии разрушающих, можно вызывать значительно более тонкие биологические эффекты типа раздражения нервных структур, направленной доставки лекарств в заданный участок, изменения проницаемости мембран и т. п. (Гаврилов, Л. Р. Эволюция мощных фокусирующих систем для применения в различных областях медицины (обзор) // «Акустический журнал». - 2010. - Т. 56, № 6. - С. 844-861).

Однако, в некоторых ситуациях целесообразно вызывать разрушения в тканях с помощью иного типа акустической кавитации. Имеется в виду так называемая «стабильная» кавитация, которая не сопровождается физическими эффектами и не носит столь быстротечного, взрывного характера, как иннерционная кавитация. Суть явления состоит в том, что за период акустического колебания газ диффундирует в пузырек во время фазы разрежения, а затем выходит из него во время фазы компрессии. Стабильные пузырьки существуют в течение многих тысяч или миллионов циклов ультразвуковых колебаний, тогда как «время жизни» инерционных кавитационных пузырьков обычно не превышает одного цикла. Возникновение стабильной кавитации может приводить к различным биологическим эффектам (деформации микроструктуры тканей, образованию мелкомасштабных акустических течений - микропотоков и т. д.). На этом принципе основан метод так называемой «гистотрипсия» (Cain, C. Histotripsy: Controlled mechanical sub-division of soft tissues by high intensity pulsed ultrasound // 5th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Boston, USA. - 2005. - P. 13). Необходимым условием для её осуществления является наличие в тканях микропузырьков либо в виде вводимых в организм контрастных агентов, либо пузырьков, оставшихся в тканях после предыдущей экспозиции. Эти микропузырьки снижают кавитационный порог и минимизируют производимые разрушения. Ультразвук вызывает колебания микропузырьков, которые приводят к эффективному механическому разрушению сгустка (Datta S, Coussios CC, McAdory LE, Tan J, Porter T, et al. (2006) Correlation of cavitation with ultrasound enhancement of thrombolysis. *Ultrasound Med Biol* 32: 1257-1267).

Вышеописанные методики достаточно хорошо изучены в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo*. Но каждый из них имеет определённые недостатки. Так, воздействие высокоинтенсивного ультразвука часто вызывает повреждение тканей в месте установки датчика, деструкцию стенки сосуда.

Таким образом, несмотря на наличие достаточного количества используемых способов лечения ОНМК, существует острая необходимость поиска новых менее травматичных, но более эффективных подходов в борьбе с ишемическим инсультом

при помощи деструкции эмбологенного матрикса, позволяющих добиться желаемых результатов.

Наиболее близким является метод High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Dissolution of Clots in a Rabbit Model of Embolic Stroke. 2012 Aug 1. doi: 10.1371/journal.pone.0042311, который был взят нами в качестве прототипа.

В этом методе авторы исследовали потенциал высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU), чтобы инициировать тромболизис в эмболической модели инсульта. Сгустки крови (ЭМ) вводили в среднюю мозговую артерию (СМА) новозеландских белых кроликов через внутреннюю сонную артерию, что приводило к блокаде кровообращения в указанной мозговой артерии (было подтверждено ангиографией). Магнитно-резонансная томография (МРТ) была использована, чтобы локализовать сгусток и направить луч HIFU для лечения. Импульсы HIFU (1,5 МГц, импульсы 1 мс, частота повторения импульсов 1 Гц, длительность 20 с) применялись для инициирования тромболизиса. Повторные ангиограммы и гистология были использованы для оценки эффекта лечения и повреждения сосудов. При использовании акустической мощности 275 Вт не было никаких признаков восстановления кровотока в СМА на ангиограммах после лечения 3 кроликов. В отдельной группе животных применялась акустическая мощность 415 Вт, и восстановление кровотока наблюдалась у 2 из 4 (50%) подвергшихся воздействию УЗ луча животных. В последней группе животных акустическая мощность была дополнительно увеличена до 550 Вт, что привело к разрушению эмбола и восстановлению кровотока у 5 из 7 ($\pm 70\%$) протестированных животных. Гистологический анализ подтвердил, что обработанные ультразвуком сосуды остаются интактными после обработки HIFU. Однако, у животных 2 и 3 групп было обнаружено внутримозговое кровотечение вне места обработки ультразвуком, но по ходу УЗ луча. Вероятно, это было обусловлено близостью зоны прохождения УЗ луча к основанию черепа кролика, что послужило причиной механического повреждения прилежащих областей головного мозга. Эти результаты демонстрировали целесообразность использования HIFU в качестве отдельного метода для эффективного тромболизиса без непосредственного повреждения целевых сосудов. Однако по аналогии с стереотаксической радиотерапией метод требует совершенствования, чтобы уменьшить опасность повреждения окружающих зон мозговой ткани. HIFU в сочетании с методами визуализации, используемыми для идентификации и оценки пациентов, перенесших инсульт, может значительно сократить время достижения восстановления кровотока у пациентов, тем самым значительно увеличить число пациентов, которые получают положительный эффект от лечения тромболизисом.

Однако, следует подчеркнуть, что наличие внутримозгового кровотечения у испытуемых при использовании HIFU, а также термического поражения окружающей мозговой ткани у кроликов не допускает возможности использования HIFU в предложенном высокоэнергетическом режиме для применения в клинической практике.

Технический результат настоящего изобретения состоит в снижении травматичности и повышении эффективности деструкции эмбологенного матрикса при ишемическом инсульте за счет ультразвуковой кавитации на фоне применения препарата Омнипак, позволяющего добиться эффекта при значимом снижении уровня энергии локального воздействия на мозговую ткань.

Этот результат достигается тем, что в известном способе деструкции эмбологенного матрикса в эксперименте, включающем моделирование тромбоза средней мозговой артерии у кролика ЭМ, полученным из артериальной крови кроликов *in vitro*, визуализацию его магнитно-резонансной томографией (МРТ) и ангиографией и

транскраниальное воздействие на него ультразвуком с последующим повторением МРТ и ангиографии, согласно изобретению, дополнительно после визуализации эмбологенного матрикса, кролику вводят Омнипак в количестве 20 мл через установленный в правую общую сонную артерию катетер, а транскраниальное
5 воздействие на эмбологенный матрикс проводят низкоинтенсивным ультразвуком через 40 минут с мощностью 30 кВт и частотой 40 кГц, в течение 2 минут.

Занимаясь изучением действия ультразвука на сосуды головного мозга в течение ряда лет, мы попробовали провести ряд экспериментов. Первоначально мы исследовали действие ультразвуковой кавитации на эмбологенный матрикс в силиконовом фантоме
10 сосудистого русла головного мозга.

Для эмболизации сосудов были использованы полученные из артериальной крови экспериментальных животных (кроликов) *in vitro* кровяные сгустки - тромбоэмболы (ЭМ). Для получения ЭМ стандартизованную плазму крови смешивали с раствором тромбина. Перед использованием ЭМ выдерживали в течение 20 часов при комнатной
15 температуре для завершения ретракции. Диаметр полученных тромбов составлял 2x3 мм. Предварительно силиконовый фантом сосудов головного мозга заполнили кровезаменяющим раствором, моделирующим реологические свойства нативной крови. Затем при помощи катетера полученный сгусток вводили в силиконовую модель СМА и подключали к циркуляционному насосу, который создавал пульсирующий поток со
20 скоростью 3м/с, что соответствует условиям артериального кровотока. После этого мы производили наведение ультразвуковой волны при помощи низкоинтенсивного ультразвукового дезинтегратора Sonic Dismembrator F550 с энергией 10кВт/см², непрерывными импульсами длительностью 25мс на глубине 150мм с шагом фокуса 0,5мм, сосредоточенных на площади 5мм² в проекции тромба. В результате мы
25 наблюдали процессы кавитации в виде «спотов» (облака кавитационных пузырьков) объёмом около 5мм³, что соответствовало примерно 2000Дж/мм³ сообщаемой энергии. Процесс сопровождался разрушением стенки сосуда и прилегающего участка силиконового блока, с выходом окрашенного раствора наружу. Снижение энергии или изменение характера воздействия приводили к отсутствию видимого эффекта.

Стоит отметить, что все эксперименты с ультразвуковыми излучателями, традиционно
30 проводятся в толще дегазированной жидкости, что объясняется желанием исследователей минимизировать потери энергии в среде, и сфокусировать её максимальное количество в исследуемой области. На практике интенсивность ультразвука, при которой возникает кавитация в биологической ткани, существенно
35 ниже, и зависит от суммы факторов: газосодержания, вязкости, температуры, внешнего давления, частоты ультразвука и т. д. (Хилл, К., Бэмбер, Дж., тер Хаар, Г. ред. Ультразвук в медицине. Физические основы применения. Пер. с англ. - М.: Физматлит, 2008. - 544 с).

Ранее нами уже было обнаружено, что препарат Омнипак (Йогексол), который
40 известен и широко применяется в клинической практике в качестве рентгеноконтрастного диагностического неионного мономерного средства при выполнении ангиографии легких, головы, шеи, мозга, брюшной полости, почек; ангиокардиографии, аортографии, флебографии, урографии; компьютерная томография (повышение разрешающей способности) и т.д., изменяет структуру окклюзирующего
45 матрикса (ОМ). ОМ теряет свою прочность, становится рыхлым и легко проходимым для инструментов. Этот факт был обнаружен нами 5 лет назад при выполнении двухэтапной реконструкции артерий нижних конечностей. Использование импрегнации ОМ препаратом Омнипак с последующей экспозицией от 20 до 60 минут позволило

сохранить обреченные нижние конечности у 16 пациентов. Непроходимый для эндоваскулярных проводников ввиду своей прочности ОМ, после обработки Омнипаком становился рыхлым и пластичным, что позволяло выполнить операцию по реваскуляризации нижних конечностей.

5 Этот известный факт побудил нас попробовать применить препарат Омнипак для изменения структуры эмбологенного матрикса, присутствующего в мозговых артериях. В связи с неудачными попытками деструкции его при помощи ультразвуковой кавитации (разрушением стенки сосуда и прилегающего участка силиконового блока, а при
10 снижении уровня энергии, отсутствие видимого эффекта), мы пришли к выводу, что необходимо изменить прочность ЭМ для дальнейшего воздействия на него ультразвуковой кавитацией, но со значительным снижением уровня энергии, чтобы избежать негативных побочных явлений и добиться разрушительного действия него.

Для этого мы погружали полученные из артериальной крови экспериментальных животных (кроликов) *in vitro* кровяные сгустки (тромбоэмболы) в Омнипак (время
15 экспозиции 40 минут – минимальный интервал, позволяющий Омнипаку изменить свойства ЭМ). После чего визуально отмечалось уменьшение тромба в размерах (поперечный и продольный).

Учитывая полученные нами результаты, мы повторили ряд экспериментов на сосудистом фантоме после эндоваскулярного введения ЭМ, сформированного по
20 описанной выше методике с использованием ультразвуковой кавитации на фоне болюсного введения препарата Омнипак в количестве 20 мл в СМА эндоваскулярно через сосудистое русло фантома. Экспозиция составила 40 минут. Затем мы воздействовали на ЭМ ультразвуковым (УЗ) лучем, подбирая параметры. Оптимальным были значения мощности 30 кВт, частота 40 кГц. Длительность воздействия до получения
25 нужного эффекта (разрушения ЭМ) составила 2 минуты. Визуально было отмечена редукция размеров ЭМ с последующим разрушением (дефрагментацией) и восстановлением циркуляции «крови». Таким образом, нам впервые удалось наблюдать процесс разрушения ЭМ с использованием свойств препарата Омнипак.

Этот впервые обнаруженный нами факт, позволил предположить, что существует
30 возможность предварительно вводить в эмболизированную артерию препарат Омнипак, в результате чего происходит разрыхление и уменьшение прочности ЭМ и становится возможным воздействие на него ультразвуком в безопасном режиме, приводящее к восстановлению кровотока.

Дальнейшие исследования проводили на кроликах породы «Шиншилла» самцов
35 весом от 3 до 4,5 кг. Предварительно, всем животным под анестезией выполняли моделирование (тромбоза средней мозговой артерии) ишемического инсульта. Заранее приготовленный *in vitro* ЭМ из артериальной крови экспериментальных кроликов вводили в СМА через катетер, проведенный от левой бедренной артерии до правой
40 внутренней сонной. Затем для подтверждения инсульта и локализации ЭМ выполняли МРТ и ангиографию с введением Омнипака для контраста в количестве 5 мл. На МРТ у всех животных визуализировались очаги ишемии. На ангиографии отмечалась локализация ЭМ в СМА.

Затем кролику в предварительно установленный в правую сонную артерию катетер
45 вводили болюсно препарат Омнипак в количестве 20 мл., через 40 минут производилось транскраниальное воздействие ультразвуком на ЭМ при помощи низкоинтенсивного ультразвукового дезинтегратора Sonic Dismembrator (мощность-30 кВт, частота-40 кГц, в течение 2 минут). Введение препарата Омнипак в дозе 20 мл является безопасным для животного и не вызывает контраст-индуцированной нефропатии. А

транскраниальное воздействие ультразвуком при помощи низкоинтенсивного ультразвукового дезинтегратора Sonic Dismembrator с мощностью 30 кВт и частотой 40 кГц обеспечивает восстановление кровотока при безопасных живого организма режимов ультразвуковой энергии. А воздействие на тромб в течении 2 минут в 100% случаев обеспечивает желаемый эффект. Наведение датчика ультразвукового дезинтегратора Sonic Dismembrator проводили под контролем ультразвукового исследования.

После чего всем животным повторно проводили МРТ и ангиографию для оценки эффективности проведенного воздействия. У всех животных мы констатировали восстановление кровотока в СМА и исчезновение ишемии головного мозга.

Сущность способа поясняется примерами.

Пример 1.

В эксперименте кролику породы "Шиншилла" вес 3450 г., самец, возраст 6 месяцев под анестезией (рометар в дозе 4-6 мг/кг, через 20 минут внутривенно золетил-50 в дозе 5-10 мг/кг) установили катетер, проведенный от левой бедренной артерии до правой внутренней сонной артерии. Через который затем ввели ранее приготовленный *in vitro* эмбологенный матрикс (ЭМ) в среднюю мозговую артерию (СМА). Через 30 минут после этого кролику провели МРТ и ангиографию с внутривенным контрастированием препаратом Омнипак в количестве 5 мл. На МРТ были обнаружены тромбоз СМА и очаги ишемии. На ангиографии была отмечена локализация в СМА.

Затем кролику через катетер был введен Омнипак болюсно в количестве 20мл. Через 40 минут под контролем ультразвукового датчика на ЭМ навели ультразвуковой дезинтегратор Sonic Dismembrator и произвели транскраниальное воздействие ультразвуком (мощность-30 кВт, частота-40 кГц) в течении 2 минут.

По результатам повторных ангиографии и МРТ, после воздействия УЗ, была выявлена деструкция ЭМ и продвижение его мелких размеров в СМА в дистальном направлении, уменьшение зоны ишемии и восстановление кровотока в СМА.

По предлагаемому способу было проведено исследование 18 на кроликах породы «Шиншилла» самцов весом от 3 до 4,5 кг. У всех животных был смоделирован тромбоз СМА. После УЗ воздействия у всех животных ЭМ в СМА был деструктурирован, а мелкие фрагменты тромба значительно продвинулись в СМА в дистальном направлении, что привело к значительной редукции зоны ишемии. Т.О., неврологический дефицит у подопытных животных практически не определялся.

Разработанный и апробированный нами способ деструкции эмбологенного матрикса в эксперименте позволил нам значимо снизить травматичность действия ультразвуковой кавитации и повысить эффективность деструкции эмбологенного матрикса при ишемическом инсульте при значимом снижении уровня энергии локального воздействия на мозговую ткань за счет применения препарата Омнипак, что выгодно отличает заявляемый нами способ от известных.

Способ разработан в отделении сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «РНЦРХТ имени академика Гранова А.М.» МЗ РФ и был апробирован в эксперименте на 18 кроликах с положительным результатом.

(57) Формула изобретения

Способ деструкции эмбологенного матрикса в эксперименте, включающий моделирование тромбоза средней мозговой артерии у кролика эмбологенным матриксом, полученным из артериальной крови кроликов *in vitro*, визуализацию эмбологенного матрикса магнитно-резонансной томографией (МРТ) и ангиографией

и транскраниальное воздействие на него ультразвуком с последующим повторением МРТ и ангиографии, отличающийся тем, что дополнительно после визуализации эмбологенного матрикса кролику вводят Омнипак в количестве 20 мл через установленный в правую общую сонную артерию катетер, а транскраниальное
5 воздействие на эмбологенный матрикс проводят низкоинтенсивным ультразвуком через 40 мин с мощностью 30 кВт и частотой 40 кГц в течение 2 мин.

10

15

20

25

30

35

40

45