

Научно-исследовательскому институту общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР — 80 лет

В. В. Мороз, А. В. Гречко

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

The 80th Anniversary of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology

Viktor V. Moroz, Andrey V. Grechko

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

Анестезиология-реаниматология (слова синонимы) — наука о критических, терминальных и постреанимационных состояниях. Без реаниматологии было бы невозможным развитие кардиохирургии, трансплантологии, полостной хирургии и многих других медицинских специальностей.

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР — головное учреждение Российской Федерации по проблемам анестезиологии-реаниматологии. В 2016 г. Институт интегрирован в структуру Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии».

Восемьдесят лет назад приказом Наркомздрава СССР была создана Лаборатория специального назначения по проблеме «Восстановление жизненных процессов при явлениях, сходных со смертью». Лабораторию возглавил Владимир Александрович Неговский. Научными направлениями Лаборатории были: изучение общих закономерностей угасания жизненных функций при умирании и их восстановления после оживления (особое значение придавалось угасанию и восстановлению функций головного мозга); создание эффективного универсального алгоритма сердечно-легочной и церебральной реанимации; доказательство реальности внедрения методов оживления в практическую медицину, преодоление почти абсолютного скепсиса, недоверия широких врачебных, а также научных кругов к самой идее оживления и сопротивления ее внедрению в практику.

В. А. Неговский первым обратил внимание на то, что смерть — это процесс. А раз так, то процесс можно и надо изучать. Впервые было доказано, что

Anesthesiology and resuscitation (synonymous words) are the science of critical, terminal and postresuscitation conditions. The development of cardiac surgery, transplantology, cavitary surgery and many other medical specialties would be impossible without resuscitation.

The V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology is the leading institution of the Russian Federation on the issues of anesthesiology and resuscitation.

In 2016 The Institute was integrated into the structure of the Federal State Budget Scientific Institution «The Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology».

Eighty years ago, a special purpose laboratory dedicated to restoring life processes in phenomena near death was established by the Order of the USSR People's Commissariat for Public Health. The Laboratory was headed by Vladimir Aleksandrovich Negovsky. The scientific research in the Laboratory was focused on the study of general patterns of extinction of vital functions during dying and their recovery after resuscitation (a special emphasis was given to fading and restoring of brain functions); on the development of an effective universal algorithm of cardiopulmonary and cerebral resuscitation; on proving the reality of introducing the methods of revitalization into practical medicine; on the overcoming of almost absolute skepticism and distrust in broad medical and scientific circles to the very idea of revitalizing and the resistance to its introduction into practice.

V. A. Negovsky was the first to notice that death is a process. And if so, then the process can and

Адрес для корреспонденции:

Виктор Мороз
E-mail: t_makarova@bk.ru

Correspondence to:

Viktor Moroz
E-mail: t_makarova@bk.ru

существует клиническая смерть — обратимый этап, и биологическая — необратимый этап умирания. Обоснованы и предложены термины «агональное состояние», «терминальное состояние», «постреанимационная болезнь», «сердечно-легочная реанимация», комплекс мер по оживлению организма, которые В. А. Неговский успешно применил в годы Великой Отечественной войны. Впервые было доказано, что оживление организма должно стать систематической работой.

В 1943 г. вышла первая монография В. А. Неговского «Восстановление жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или клинической смерти», в которой подчеркивается необходимость глубокого изучения динамики угасания и восстановления центральной нервной системы, без чего не может быть решена главная задача оживления — полноценное восстановление функций головного мозга, восстановление социально активного человека.

В 1945 г. вышла вторая монография В. А. Неговского «Опыт терапии состояний агонии и клинической смерти в войсковом районе». В 1952 г. Министерство Здравоохранения СССР издал первую инструкцию «О внедрении в лечебную практику методов восстановления жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или клинической смерти».

В 1954 г. В. А. Неговский опубликовал монографию «Патофизиология и терапия агонии и клинической смерти», а в 1960 г. — «Оживление и искусственная гипотермия».

Развитие фундаментальных наук способствовало возникновению в XX столетии новой науки, изучающей механизмы развития критических состояний и разрабатывающей способы не только поддержания, но и временного замещения функций органов и систем, которую В. А. Неговский в 1961 г. на конгрессе травматологов в г. Будапеште предложил назвать реаниматологией.

Сформировались три важнейших направления в медицине, соответствующие трем состояниям больных, пострадавших и раненых: первое — состояние, когда возможно помочь человеку только консервативными методами — терапия, второе — состояние, когда нужны и агрессивные методы — хирургия, третье — критические, терминальные и постреанимационные состояния — анестезиология-реаниматология.

За прошедшие годы Институт прошел путь от изучения механизмов смерти и проблем оживления, постреанимационной болезни, поддержания функций органов и систем во время операций и в послеоперационном, посттравматическом периодах, до современных реаниматологических технологий и систем жизнеобеспечения, функционального и метаболического мониторинга, изучения неспецифических функций клеток.

should be studied. For the first time it was proved that there is clinical death (a reversible stage) and biological death (an irreversible stage of dying). The terms «agonizing state», «terminal state», «postresuscitative disease», «cardiopulmonary resuscitation», a set of measures to revitalize the organism were proposed, which V. A. Negovsky had successfully applied during the Great Patriotic War. For the first time it was proved that the revitalization of the organism should become a systematic work.

In 1943 the first book by V. A. Negovsky was published on Restoring the vital functions of an organism in a state of agony or clinical death. In the book the need for the in-depth study of the dynamics of fading and recovery of the central nervous system was emphasized, without which the main tasks of revitalization — a complete restoration of brain functions and the social activity of man — is impossible to complete.

In 1945 the second monograph by V. A. Negovsky was published on The experience of treating agony and clinical death in a military region. In 1952 the USSR Ministry of Health issued the first instruction On the introduction of methods to restore the vital functions of an organism in a state of agony or clinical death into curative practice.

V. A. Negovsky published two fundamental monographs: Pathophysiology and therapy of agony and clinical death (1954) and Revitalization and artificial hypothermia (1960).

As a result of the development of fundamental sciences a new science emerged in the XX century that studied mechanisms of the development of critical conditions and developed methods aimed at both the maintaining and temporarily replacing the functions of organs and systems. V. A. Negovsky suggested to call the science Reanimatology in 1961 at the Congress of Traumatologists in Budapest.

Three important directions in medicine emerged that were relevant to three states of patients, injured and wounded: the first is a state where it is possible to help a person only by conservative methods (therapy), the second is a condition when aggressive methods are also needed (surgery), the third group is critical, terminal and postresuscitation conditions (anaesthesiology and resuscitation).

Over the years the Institute transitioned from studying the mechanisms of dying and issues of revival, postresuscitation disease, maintaining the functions of organs and systems during operations and postoperative and post-traumatic periods, to modern resuscitation techniques and life support systems, functional and metabolic monitoring, and the study of nonspecific cell functions.

Vladimir Aleksandrovich Negovsky and his co-workers proved that with the extinction and recovery of life, the general pathological nonspecific reactions of the organism are a good example of the reactions developing in diseases and injuries.

Владимиром Александровичем Неговским и его сотрудниками было доказано, что при угасании и восстановлении жизни, возникающие общепатологические неспецифические реакции организма, являются ярко-выраженным примером реакций, развивающихся при заболеваниях, травмах, ранениях.

Развитие научной школы В. А. Неговского и формирование концепции постреанимационной болезни позволило перейти на другой уровень понимания реаниматологии не только как раздела медицины об умирании и оживлении, но как принципиально новой науки о жизнеобеспечении при критических состояниях. С 1948 г. лаборатория называлась «Лаборатория экспериментальной физиологии по оживлению организма» АМН СССР, а с 1977 г. — «Научно-исследовательская лаборатория общей реаниматологии АМН СССР». В 1985 г. Научно-исследовательская лаборатория общей реаниматологии АМН СССР была реорганизована в Научно-исследовательский институт общей реаниматологии АМН СССР, в котором были организованы лаборатории по различным направлениям реаниматологии.

В 1990 году при НИИ общей реаниматологии РАМН создан Филиал в г. Новокузнецке для изучения проблем критических состояний у шахтеров. В рамках работы Филиала были изучены особенности патогенеза, диагностики и лечения критических состояний у шахтеров, опубликованы несколько монографий. Филиал функционировал до 2012 г.

В 2009 г. Научно-исследовательскому институту общей реаниматологии присвоено имя В. А. Неговского.

В настоящее время в институте функционирует шесть лабораторий:

- гипоксии критических состояний (заведующий — член-корреспондент РАН, профессор В. В. Мороз);
- клинической патофизиологии критических состояний (заведующий — д.м.н., А. Н. Кузовлев);
- патологии клетки при критических состояниях (заведующий — д.м.н., профессор А. М. Голубев);
- молекулярных механизмов критических состояний (заведующий — д.м.н., профессор В. М. Писарев);
- метаболизма критических состояний (заведующая — д.м.н., профессор Н. В. Белобородова);
- биофизики мембран клеток при критических состояниях (заведующий — д.м.н., профессор А. М. Черныш).

Поскольку все живое на земном шаре погибает, в конце концов, от гипоксии, все, что делается в медицине, направлено на профилактику и коррекцию дыхательной, гемической, циркуляторной и тканевой гипоксии. В связи с этим в НИИОР стали интенсивно изучать механизмы развития гипоксии

The development of the scientific school of V. A. Negovsky and the formation of the concept of postresuscitative illness enabled a different level of understanding resuscitation as not only a division of medicine about dying and revitalization, but as a fundamentally new science of life support in critical conditions. Since 1948 the Laboratory has had different names: the Laboratory of Experimental Physiology for the Revitalization of the Organism of the USSR Academy of Medical Sciences; since 1977 — the Research Laboratory of General Reanimatology of the USSR Academy of Medical Sciences. In 1985 the Research Laboratory of General Reanimatology of the Academy of Medical Sciences of the USSR was reorganized into the Research Institute of General Reanimatology of the USSR Academy of Medical Sciences, with laboratories for certain areas of intensive care.

In 1990 the Research Institute of General Reanimatology of the Russian Academy of Medical Sciences established a regional campus in Novokuznetsk to study the problems of critical conditions in miners. The work of the Regional Campus was focused on studying the specifics of the pathogenesis, diagnosis and treatment of critical conditions in miners; several monographs were published. The Regional Campus operated until 2012.

In 2009 the Institute was named after V. A. Negovsky (the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology).

Currently there are six laboratories in the Institute:

- Hypoxia of critical states (headed by Professor V. V. Moroz, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences);
- Clinical pathophysiology of critical conditions (headed by A. N. Kuzovlev, Doctor of Medical Sciences);
- Cell pathology in critical conditions (headed by A. M. Golubev, Professor, Doctor of Medical Sciences);
- Molecular mechanisms of critical conditions (headed by V. M. Pisarev, Professor, Doctor of Medical Sciences);
- Metabolism in critical states (headed by N. V. Beloborodova, Professor, Doctor of Medical Sciences);
- Biophysics of cell membranes in critical conditions (headed by A. M. Chernysh, Professor, Doctor of Medical Sciences).

As all living beings on our planet ultimately die from hypoxia, everything that is done in medicine is aimed at the prevention and correction of respiratory, hemic, circulatory and tissue hypoxia. To this end the RIGR began an intensive study of the mechanisms of the development of hypoxia of critical states, in particular, in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

критических состояний, в частности при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС).

Наиболее сложные и тяжелые нарушения газообмена в легких наблюдаются у больных ОРДС, летальность у них остается высокой (50–74%). Важным является то, что ОРДС развивается при различных заболеваниях и критических состояниях, связанных как с непосредственным повреждением легких (прямой ОРДС с повреждением эпителия дыхательных путей), так и при вторичном повреждении легких (непрямой ОРДС с повреждением эндотелия сосудов). Сложной клинической проблемой остается своевременная и правильная диагностика различных форм и стадий ОРДС. Принципиально важным моментом является ранняя диагностика ОРДС с использованием новейших медицинских технологий и совершенствование разных методов лечения.

Малоизученные механизмы патогенеза ОРДС, сложности диагностики и низкая терапевтическая эффективность диктуют необходимость поиска новых путей улучшения диагностики, профилактики и результатов лечения этого заболевания.

В связи с этим целью исследования в лаборатории гипоксии критических состояний явилось повышение эффективности диагностики и лечения больных ОРДС на основе использования новейших медицинских технологий. В течение 20 лет в пяти различных лечебно-профилактических учреждениях и лабораториях (клинических и экспериментальных базах НИИОР) было исследовано более 5000 больных и пострадавших с различными заболеваниями и травмами, приведшими к развитию ОРДС. При постановке диагноза ОРДС использовали критерии, разработанные в НИИОР. Впервые были разработаны и запатентованы различные экспериментальные модели развития ОРДС, на основании которых выполнено более 300 лабораторных экспериментов. На различных этапах эксперимента использовались гистологические, морфометрические, гистохимические, электронномикроскопические, в том числе и атомно-силовые методы исследования легких. В комплексном изучении данной проблемы впервые был использован широкий спектр новейших диагностических технологий, в том числе нанотехнологий: иммуноферментные, биохимические, цитологические, гистологические и гистохимические методы, электронная и атомно-силовая микроскопия, генетические, иммунологические, а также методы инвазивного мониторинга показателей кардиогемодинамики, транспорта и потребления кислорода, состояния водных секторов организма и внесосудистой жидкости в легких, биохимических легких, показателей газообмена, метаболизма и сонографические методы диагностики.

Всем больным проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Использовали респираторы высшего функционального класса в соот-

The most complex and severe problems with gas exchange in the lungs are observed in patients with ARDS, the mortality rate remains high (50–74%). It is important that ARDS develops in various diseases and critical conditions associated with both direct damage to the lungs (direct ARDS with epithelial damage to the respiratory tract) and secondary damage to the lungs (indirect ARDS with endothelial damage of blood vessels). Timely and correct diagnosis of various forms and stages of ARDS has been a complicated clinical issue. The early diagnosis of ARDS using the latest medical technologies and the improvement of different treatment methods is essential.

Little research on the mechanisms of the ARDS pathogenesis, the complexity of diagnosis and low therapeutic efficacy have indicated the need to seek new ways of improving diagnosis, prevention and treatment outcomes of this disease.

In this regard the goal of the research in the laboratory of hypoxia of critical states was to increase the effectiveness of diagnosis and treatment of ARDS patients based on the use of the latest medical technologies. For over 20 years more than 5,000 patients and victims (with various diseases and injuries causing the development of ARDS) were examined in five different treatment and prophylactic institutions and laboratories (clinical and experimental facilities of the RIGR). During the diagnosis of ARDS the criteria developed at the RIGR were used. For the first time various experimental models of the development of ARDS were developed and patented, more than 300 laboratory experiments were performed based on the models. At different stages of the experiment histological, morphometric, histochemical, electron microscopic, including atomic force, methods of lung research were applied. In a comprehensive study of this problem, a wide range of new diagnostic methods were used for the first time, including nanotechnology: immunoenzyme, biochemical, cytological, histological and histochemical methods, electron and atomic force microscopy, genetic and immunological methods, invasive monitoring of cardiohemodynamics, transport and oxygen consumption, the state of the water sectors of the body and extravascular fluid in the lungs, biochemical lungs, gas exchange parameters, metabolism and sonographic methods of diagnosis.

All patients had artificial ventilation (IVL) performed. Respirators of the higher functional class were used following the concept of «safe» ventilation, modern invasive monitoring, including PiC-COPlus technology and non-invasive monitoring of cardiohemodynamics, water sectors, gas composition, acid-base state and biochemical parameters of blood, lung biochemical parameters, oxygen transport and consumption, and radiation diagnostic methods (radiography, sonography and computed to-

ветствии с концепцией «безопасной» ИВЛ, современный инвазивный мониторинг, в том числе технология PiCCoPlus и неинвазивный мониторинг кардиогемодинамики, водных секторов, газового состава, кислотно-щелочного состояния и биохимических параметров крови, биохимических показателей легких, состояния транспорта и потребления кислорода, лучевые методы диагностики (рентгенография, сонография и компьютерная томография легких). С целью профилактики и лечения ОРДС был использован комплекс разработанных в НИИОР инновационных медицинских технологий с применением фармакологических, респираторных и нереспираторных методов, направленных на коррекцию дыхательной, циркуляторной, гемической и тканевой гипоксии. На этапах исследования изучали динамику вышеперечисленных показателей, число и характер легочных и внелегочных осложнений, продолжительность респираторной поддержки, пребывания в отделении реаниматологии, летальность.

Полученные результаты позволили предложить новую классификацию ОРДС, которая включает 3 стадии:

- I стадия (обратимая) — стадия острого повреждения легких
- II стадия — прогрессирующая дыхательная недостаточность
- III стадия — исходы ОРДС: а) выздоровление с восстановлением структуры и функции легких; б) выздоровление с фиброзом и нарушением функций легких; в) летальный исход.

Предлагаемая классификация ОРДС базируется на информативных и объективных данных, позволяющих в режиме реального времени оценивать его важнейшие признаки: содержание внесосудистой жидкости в легких, индекс оксигенации, нарушения кардиогемодинамики, клинические признаки острой дыхательной недостаточности.

Полученные в НИИОР новые данные по этиологии и патогенезу ОРДС, а также внедрение в клиническую практику обоснованных, разработанных методов диагностики, профилактики, комплексного и дифференцированного лечения ОРДС с использованием новейших медицинских технологий и фармакологических препаратов позволили сократить продолжительность ИВЛ на 5–6 суток, коматозного состояния на 3–4 суток, пребывания в отделении реаниматологии на 8–10 суток, развитие легочных осложнений на 24,7%, материальные затраты на лечение больного до 134114 рублей, летальность на 29,6%.

Проведен значительный объем исследований по изучению методов экстракорпоральной детоксикации при тканевой гипоксии критических состояниях (С. Е. Хорошилов, А. В. Никулин). Доказано, что наиболее частой причиной острой почечной недостаточности (63,8% больных) является наруше-

мографии (the lungs). A set of innovative medical techniques developed at the RIGR involving the use of pharmacological, respiratory and non-respiratory methods aimed at correcting respiratory, circulatory, hemic and tissue hypoxia were used with the purpose of prevention and treatment of ARDS. During the research the dynamics of the above indices, the amount and nature of pulmonary and extrapulmonary complications, the duration of respiratory support and stay in the department of intensive care, and mortality were studied.

The results obtained in the RIGR were used to propose a new classification of ARDS that included three stages:

- Stage I (reversible): the stage of acute lung injury
- Stage II: progressive respiratory failure
- Stage III: ARDS outcomes a) recovery with the lung structure and function restored; b) recovery with fibrosis and impaired lung function; c) lethal outcome.

The proposed classification of ARDS is based on informative and objective data, which allows real-time evaluation of its most important signs: the content of extravascular fluid in the lungs, the oxygenation index, cardiohemodynamic disorders, and clinical signs of acute respiratory failure.

The new data on the etiology and pathogenesis of ARDS, as well as the introduction into the clinical practice of well-founded developed methods for diagnosis, prevention, comprehensive and differentiated treatment of ARDS using the newest medical technologies and pharmacological preparations, made it possible to shorten the duration of artificial ventilation by 5–6 days, coma by 3–4 days, stay in the department of resuscitation by 8–10 days, the development of pulmonary complications by 24.7%, material costs for treating the patient to 134,114 rubles and mortality rate by 29.6%.

A significant amount of research has been performed on the methods of extracorporeal detoxification in tissue hypoxia of critical conditions (S. E. Khoroshilov, A. V. Nikulin). It has been proved that the most frequent cause of acute renal failure (63.8% of patients) is the systemic and organ hemodynamics disorder as a result of sepsis, severe combined trauma, hypovolemia and acute cardiovascular insufficiency. Renal acute renal failure is less frequent (18.9%) that is caused by the effects of rhabdomyolysis or toxic-allergic reaction to medications. Early diagnosis of kidney damage most benefits from the study of the concentration of urine sodium, the calculation of the glomerular filtration rate and the daily excretion of nitrogen metabolites. An increase in the concentration of urine sodium of more than 35 mmol/l in patients with impaired systemic hemodynamics should be the basis for intensive «nephroprotective» therapy. It has been proved that high-volume hemofiltration

ние системной и органной гемодинамики в результате сепсиса, тяжелой сочетанной травмы, гиповолемии, острой сердечно-сосудистой недостаточности. Реже (в 18,9% случаев) наблюдается ренальная острая почечная недостаточность, вызванная последствиями рабдомиолиза или токсико-аллергической реакцией на лекарственные препараты. Для ранней диагностики почечного повреждения наиболее информативно изучение концентрации натрия мочи, расчет скорости клубочковой фильтрации, суточной экскреции азотистых метаболитов. Повышение концентрации натрия мочи более 35 ммоль/л у больных с нарушением системной гемодинамики должно быть основанием для проведения интенсивной «нефропротективной» терапии. Доказано, что высокообъемная гемофильтрация (с замещением 90 мл/кг/час) по сравнению со стандартной гемофильтрацией (с замещением 35 мл/кг/час) является эффективным средством стабилизации гемодинамики при септическом шоке, в 59% случаев позволяет предупредить развитие анурической острой почечной недостаточности, а в 33% — и вовсе избежать почечного повреждения. Высокообъемная гемофильтрация при септическом шоке приводит к восстановлению равновесия между доставкой и потреблением кислорода (с увеличением насыщения кислородом гемоглобина смешанной венозной крови с 72 до 98%), а также сопровождается нормализацией показателей, характеризующих компенсацию тканевой (гистотоксической) гипоксии. Гемодиализ оказывает выраженный катаболический эффект, проявляющийся в потере за 4 часа стандартного гемодиализа до 2000 кДж энергии и до 37,4 г глюкозы в экстракорпоральном контуре, и сопровождается снижением концентрации инсулина и нарастанием уровня глюкозагона в плазме. Оптимальная компенсация катаболического эффекта достигается применением изотермического диализата с интрадиализной инфузией глюкозо-инсулиновой смеси. Изучен альбуминовый диализ, который является эффективным методом элиминации как гидрофобных, так и гидрофильных токсических веществ, накапливающихся в крови при острой печеночно-почечной недостаточности. В результате проведения альбуминового диализа билирубинемия уменьшается в 2,4 раза, аммониемия в 2,1 раза. В результате проведения альбуминового диализа при острой печеночно-почечной недостаточности происходит стабилизация гемодинамики, нормализация скорости клубочковой фильтрации и восстановление суточного диуреза. Доказано, что диагностика начальной стадии острой почечной недостаточности и назначение медикаментозной нефропротективной терапии позволяет избежать развития анурической формы почечной недостаточности у 49% больных. Отсутствие выраженного диуретического эффекта или нарастание азотистых шлаков крови более чем в 1,5 раза за 12 часов следует считать показанием для начала про-

tion (with substitution of 90 ml/kg/h), as compared to standard hemofiltration (with substitution of 35 ml/kg/h) is an effective means of stabilizing hemodynamics in septic shock; it prevents the development of anuric acute renal failure in 59% of cases; in 33% kidney damage can be completely avoided. High volume haemofiltration in septic shock leads to a restoration of equilibrium between oxygen delivery and consumption (with an increase in the oxygen saturation of hemoglobin in mixed venous blood from 72 to 98%). Besides, it is also followed by normalization of indicators characterizing the compensation of tissue (histotoxic) hypoxia. Hemodialysis has a pronounced catabolic effect manifested in the loss of 4 hours of standard hemodialysis up to 2.000 kJ energy and up to 37.4 g of glucose in the extracorporeal circuit. It is accompanied by a decrease in the insulin concentration and an increase in the level of glucagon in the plasma. Optimum compensation of the catabolic effect is achieved by using isothermal dialysate with intra-dialysis infusion of the glucose-insulin mixture. Albumin dialysis was studied, which is an effective method of eliminating both hydrophobic and hydrophilic toxic substances accumulating in the blood in acute hepatic renal insufficiency. As a result of albumin dialysis, bilirubinemia decreases 2.4 times, ammoniasis 2.1 times. As a result of albumin dialysis in acute hepatic renal failure hemodynamics stabilizes, the glomerular filtration rate normalizes and diurnal diuresis is restored. It is proved that the diagnosis of the initial stage of acute renal failure and the prescription of nephroprotective medication prevents the development of an anuric form of renal failure in 49% of patients. The absence of a pronounced diuretic effect or the growth of nitrogenous blood slugs more than 1.5 times in 12 hours should be considered an indication to initiate renal replacement therapy. Complex nephroprotective therapy performed simultaneously with the early use of renal (dialysis) replacement therapy results in the reduction of mortality in acute renal failure by 34.2%.

One of the new directions in the laboratory of hypoxia of critical states is the fundamental research aimed at studying the mechanisms of development, methods of early diagnosis and treatment of critical conditions in neonates arising in the early neonatal period (S. A. Perepelitsa). Three directions of research in neonatology have been defined at the RIGR: perinatal hypoxia, the respiratory distress syndrome of the newborn and the perinatal state of lipid metabolism. The directions are of the medical and social significance aimed at solving the main task of modern medicine: the reduction of neonatal and infant mortality and morbidity.

The onset of premature birth may be caused by perinatal hypoxia as a result of the development of placental insufficiency. A substantial part of the research was focused on the morphological study of the

ведения заместительной почечной терапии. Комплексная нефропротективная терапия одновременно с ранним использованием заместительной почечной (диализной) терапии позволяет снизить летальность при острой почечной недостаточности на 34,2%.

Одним из новых направлений лаборатории гипоксии критических состояний является проведение фундаментальных исследований, направленных на изучение механизмов развития, методов ранней диагностики и лечения критических состояний у новорожденных, возникающих в раннем неонатальном периоде (С. А. Перепелица). В НИИОР выделены три направления научных исследований в неонатологии: перинатальная гипоксия, респираторный дистресс-синдром новорожденного и перинатальное состояние липидного обмена. Выделенные направления имеют медико-социальную значимость, направленную на решение основной задачи современной медицины: снижение неонатальной и младенческой смертности и заболеваемости.

Предпосылкой для наступления преждевременных родов является перинатальная гипоксия, обусловленная развитием плацентарной недостаточности. Морфологическому исследованию плаценты уделено большое внимание, т.к. результат дает возможность провести анализ течения беременности и понять механизм, закономерности и глубину патологического процесса. Гестационный возраст 24–31 неделя является критическим, т.к. существует патологическая незрелость плаценты, в этом сроке определяется два варианта ранней формы патологической незрелости: истощение компенсаторных реакций в виде малого числа синцитиальных почек, обильного отложения фибриноида, крупных афункциональных зон ворсин, запустевания капилляров и вариант промежуточных дифференцированных ворсин. При всех преждевременных родах встречаются изолированные или множественные изменения в плаценте: хроническая плацентарная недостаточность II–III степени, крупные ишемические инфаркты, при этом компенсаторные реакции низкие, характерны склероз синцитиальных почек, малое число терминальных специализированных ворсин. Для 54,5% недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 32–34 недели также характерны низкие компенсаторные реакции в плаценте и выявлена аномалия пуповины (короткая пуповина), в 18% случаев причиной преждевременных родов является отслойка плаценты. Многоплодие вносит свой негативный вклад в перинатальную заболеваемость и смертность. В плацентах близнецов в 100% случаев выявлены нарушения созревания ворсин, инволютивно-дистрофические изменения различной степени выраженности. В большинстве случаев компенсаторные реакции в плаценте слабо выражены, и при малом

плацента since the result enables the analysis of the course of pregnancy and an insight into the mechanism, patterns and depth of the pathological process. The gestational age of 24–31 weeks is critical because there is a pathological immaturity of the placenta; in this period there may be two variants of the early form of pathological immaturity: the depletion of compensatory reactions in the form of a small number of syncytial nodules, abundant fibrinoid deposition, large afunctional villi areas, capillary dropout and a variant of intermediate differentiated villi. In all premature births there are isolated or plural changes observed in the placenta: chronic placental insufficiency of II–III degree, large ischemic infarcts (with low compensatory reactions). Besides, sclerosis of syncytial nodules and a small number of terminal specialized villi are typical too. 54.5% of preterm infants with a gestational age of 32–34 weeks also have low compensatory reactions in the placenta and abnormalities of the umbilical cord (the short umbilical cord); in 18% of cases preterm labor is caused by placental abruption. Multiple fetation contributes negatively to the statistics in perinatal morbidity and mortality. In twins' placentas in 100% of cases there are villi maturation disorders, involute and dystrophic changes of various severity. In most cases compensatory reactions in the placenta are hardly pronounced, and at early gestation periods in 62.1% of cases acute placental insufficiency develops causing premature birth.

Placental insufficiency contributes to the formation of perinatal hypoxia that adversely affects the development of the fetus due to intrauterine hypoxia causing disruption in hemopoiesis and in the structure of erythrocyte membranes, which aggravates the course of the early neonatal period. The NTEGRA Prima atomic force microscope (Russia) used in a semi-contact mode allowed the study of the structure of erythrocyte membranes. It turned out that at birth and in the first week of postnatal life planocytes are the main morphological form of erythrocytes in term infants and they probably provide full oxygen transport during the perinatal period. With perinatal hypoxia the nano-structure of erythrocyte membranes is damaged in utero at all levels. Hypoxia impacts on the erythrocyte membrane; the severity of the process is determined by the severity and duration of hypoxemia. Twelve hours after birth oxidative defects appear on the surface of the planocyte in newborns that have undergone PH. The revealed changes indicate the effect of the degree of hypoxia on all nanostructures of the erythrocyte membrane: the phospholipid bilayer (h_1), the membrane protein components (h_2), and the spectra matrix (h_3). The altered heights of the erythrocyte membrane h_1 and h_3 associated with hypoxia appear to be aimed at increasing the surface of the erythrocyte membrane, which contributes to an increase in the

сроке гестации в 62,1% случаев развивалась острая плацентарная недостаточность, что явилось причиной преждевременных родов.

Плацентарная недостаточность способствует формированию перинатальной гипоксии, которая неблагоприятно влияет на развитие плода, вследствие формирующейся внутриутробной гипоксии, вызывает нарушение гемопоэза, структуры мембран эритроцитов, что усугубляет течение раннего неонатального периода. С помощью атомного силового микроскопа «NTEGRA prima» (Россия) в полуконтактном режиме, изучении структуры мембран эритроцитов. Оказалось, что при рождении и в первую неделю постнатальной жизни планциты являются основной морфологической формой эритроцитов у доношенных новорожденных, которые, вероятно, обеспечивают полноценный транспорт кислорода в перинатальный период. При перинатальной гипоксии уже внутриутробно происходит повреждение наноструктуры мембран эритроцитов на всех уровнях. Гипоксия оказывает негативное влияние мембрану эритроцитов, выраженность процесса зависит от тяжести и длительности гипоксемии. Через 12 часов после рождения, у новорожденных, перенесших ПГ, на поверхности планцита появляются окислительные дефекты. Выявленные изменения свидетельствуют о влиянии степени гипоксии на все наноструктуры мембраны эритроцита: фосфолипидный бислой (h_1), белковые компоненты мембраны (h_2), спектринный матрикс (h_3). Изменение высот мембраны эритроцитов h_1 и h_3 , связанное с гипоксией, по-видимому, направлено на увеличение поверхности мембраны эритроцита, способствующее увеличению площади газообмена. Данные изменения являются приспособительной реакцией в ответ на гипоксию, направленной на сохранение функциональной способности эритроцита. Постгипоксический период характеризуется нестабильностью всех наноструктур мембран эритроцитов, большой вариабельностью морфологических форм.

При рождении у недоношенных новорожденных, в том числе с респираторным дистресс-синдромом (РДСН) с определяется внутриутробный пойкилоцитоз. Стоматоцитоз характерен для 80% недоношенных новорожденных, остальные эритроциты представлены планцитами, эхиноцитами. Течение заболевания характеризуется нарушением микроструктуры мембран эритроцитов на уровне h_1 и h_2 порядков. На изменение спектринного матрикса влияют многоплодие, тяжелая форма гестоза, предлежание плаценты. При многоплодии происходит антенатальное повреждение мембран эритроцитов у новорожденных. Течение раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных характеризуется активным процессом на мембране эритроцитов, сменой морфо-

gas exchange area. These changes constitute an adaptive response to hypoxia aimed at preserving the functional capacity of the erythrocyte. The instability of all nanostructures in erythrocyte membranes and a great variability of morphological forms are common in the post-hypoxic period.

When preterm infants are born (including those with respiratory distress syndrome of the newborn (RDSN)), intrauterine poikilocytosis is identified. Stomatocytosis is typical for 80% of premature newborns; planocytes and echinocytes represent the rest of the red blood cells. The course of the disease is characterized by the disrupted microstructure of erythrocyte membranes at the level of h_1 and h_2 . The change in the spectra matrix is affected by multiple fetation, severe forms of gestosis and placenta previa. In multiple pregnancies antenatal damage to erythrocyte membranes is common in newborns. The course of the early neonatal period in premature newborns is characterized by an active process on the erythrocyte membrane and changes in the morphological forms. Macrocytosis and plannocytosis reflect the compensatory state of erythropoiesis and are the physiological state of erythrocytes in premature infants. The largest changes in the erythrocyte membrane nanostructure are typical for the h_1 height which reflects the membrane flickering. The morphological composition of erythrocytes does not recover by the end of the early neonatal period.

Intrauterine rhesus immunization of the fetus together with the early antibody titers and Class G immunoglobulins during pregnancy promote the development of erythrocyte polymorphism with sites of destruction. At birth the h_1 height is subject to the greatest changes in newborns with Rh-conflict. After the intravenous immunoglobulins have been administered the erythrocyte composition is normalized, while topological defects on the membrane surface disappear. Complex isoimmunization therapy of a newborn following the Rh factor or an ABO system stops the cascade of immunological reactions, leads to the cessation of hemolysis of erythrocytes and affects the morphological composition and macrostructure of erythrocyte membranes.

Respiratory distress syndrome of the newborn (RDSN) is a disease specific only for premature newborns. It remains one of the most urgent diseases in the early neonatal period. The development of RDSN is facilitated by the morphofunctional features of the respiratory system in premature babies, profound combined disorders of metabolism and oxygen status. As a rule, decompensated metabolic acidosis, hyperlactatemia and severe hypoxemia are detected, which are difficult to treat using traditional artificial ventilation. The surfactants applied in order to prevent the development of the disease is ineffective with the decompensation of metabolism and disrupted hemo- and microcirculation in the

логических форм. Макроцитоз и планоцитоз отражают компенсаторное состояние эритропоэза, являются физиологическим состоянием эритроцитов для недоношенных детей. Наибольшие изменения наноструктуры мембраны эритроцитов характерны для высоты h_1 , отражающей мембранный flickering. Нормализации морфологического состава эритроцитов к концу раннего неонатального периода не происходит.

Внутриутробная реэус — иммунизация плода, сопровождающаяся ранним появлением титра антител и иммуноглобулинов класса G во время беременности, способствует возникновению полиморфизма эритроцитов с участками деструкции. При рождении у новорожденных с реэус-конфликтом наибольшим изменениям подвержена высота h_1 . После введения внутривенных иммуноглобулинов происходит нормализация состава эритроцитов, исчезают топологические дефекты на поверхности мембраны. Комплексная терапия изоиммунизации новорожденного по реэус-фактору или АВО-системе прекращает каскад иммунологических реакций, приводит к прекращению гемолиза эритроцитов, влияет на морфологический состав и макроструктуру мембран эритроцитов.

Респираторный дистресс-синдром новорожденного (РДСН) является заболеванием, специфичным только для недоношенных новорожденных и остается одним из наиболее актуальных заболеваний в раннем неонатальном периоде. Развитию РДСН способствуют морфофункциональные особенности дыхательной системы недоношенного ребенка, глубокие сочетанные нарушения метаболизма и кислородного статуса. Как правило, выявляются декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперлактатемия и тяжелая гипоксемия, которые трудно поддаются лечению с помощью традиционной ИВЛ. Применение сурфактантов, с целью профилактики развития заболевания, на фоне декомпенсации метаболизма, нарушений гемо- и микроциркуляции в легких, малоэффективно и у новорожденных, несмотря на введение препарата, быстро формируются гиалиновые мембраны и возникает риск развития бронхолегочной дисплазии.

В случае тяжелого течения РДСН с высоким риском развития осложнений и формирования бронхолегочной дисплазии, для сокращения продолжительности ИВЛ применяли ингаляционное введение экзогенного сурфактанта. Цель лечения — временное замещение экзогенным препаратом, устранение вторичного дефицита собственной продукции сурфактанта. Используется препарат сурфактант БЛ в дозе 75 мг. Ингаляция проводится через небулайзер, встроенный в дыхательный контур на линию вдоха. После ингаляции препарата у новорожденных восстанавливается эффективное самостоятельное дыхание, и у них

lungs. Despite the medication hyaline membranes are rapidly formed in newborns hence the risk of bronchopulmonary dysplasia.

In the case of a severe course of RDSN with high risks of complications and the formation of bronchopulmonary dysplasia, the inhalation of an exogenous surfactant was applied to reduce the duration of artificial ventilation. The treatment is aimed at the temporary replacement with an exogenous preparation and the elimination of the secondary deficit of the own production of the surfactant. The preparation Surfactant-BL is used in a dose of 75 mg. Inhalation is maintained through the nebulizer integrated into the breathing circuit in the inhalation line. After the medication inhalation the newborn's effective independent breathing is restored, and they can be extubated. There following plan of transferring newborns to spontaneous breathing is used: artificial ventilation → auxiliary ventilation of the lungs → positive end-expiratory pressure → extubation. There have been no cases of complications or re-intubation after the inhalation therapy.

Disorders of lipid metabolism (the production of cholesterol and triglycerides, in particular), in newborns is a serious problem in perinatology, as in the early neonatal period the imbalance of lipids in newborns can contribute to the development of respiratory failure. Postnatal restructuring in children born after an unfavorable pregnancy, as well as in preterm infants, causes changes in metabolic rate, including triglycerides and cholesterol, which is of scientific interest to this topic. With the development of perinatal hypoxia a complex metabolic disorder occurs manifested at birth by metabolic acidosis of varying severity and the imbalance of triglycerides and cholesterol. The longer and heavier the hypoxia is, the more pronounced changes in the acid-base composition and blood lactate at birth are. The maximum duration of mechanical ventilation is observed in newborns with extremely unfavorable obstetrical anamnesis, multiple organ failure and low triglyceride levels in the blood.

The research produced new ideas about the mechanism of the RDSN development, the role of surfactants in the treatment of the disease, and the reduction of the duration of artificial ventilation. The new data on perinatal hypoxia and its effects on metabolism and lipid metabolism and the nanostructure of erythrocyte membranes contributed to alterations in the therapeutic tactics in newborns. This, on the whole, enabled the prevention of such complications as intense pneumothorax, intraventricular hemorrhages, and the reduction of neonatal mortality to 0.6%.

For the first time, genetic studies of critical states (V. M. Pisarev, S. V. Smelaya) and new methods for diagnosis and treatment of acute respiratory failure in nosocomial pneumonia have been started at the Institute. New data has been obtained on the

можно экстубировать трахею. Используется схема перевода новорожденных на спонтанное дыхание: ИВЛ→вспомогательная вентиляция легких→создание положительного давления в конце выдоха→экстубация. Случаев осложнений, повторной интубации после проведения ингаляционной терапии не было.

Нарушения липидного обмена, в частности, продукции холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) у новорожденных является серьезной проблемой перинатологии, т.к. в раннем неонатальном периоде дисбаланс липидов у новорожденных может способствовать развитию дыхательной недостаточности. Постнатальная перестройка у детей, рожденных от неблагоприятно протекавшей беременности, а также у недоношенных новорожденных, вызывает изменения показателей обмена, в том числе триглицеридов и холестерина, что представляет научный интерес к этой теме. При развитии перинатальной гипоксии происходит комплексное нарушение метаболизма, проявляющееся при рождении метаболическим ацидозом различной степени выраженности, дисбалансом триглицеридов и холестерина. Чем длительнее и тяжелее гипоксия, тем больше выражены нарушения кислотно-основного состава и лактата крови при рождении. Максимальная длительность ИВЛ наблюдается у новорожденных с крайне неблагоприятным акушерским анамнезом, полиорганной недостаточностью и низким содержанием триглицеридов в крови.

Проводимые исследования позволили получить новые представления о механизме развития РДСН, роли сурфактантов в лечении заболевания, сокращения длительности ИВЛ. Новые данные о перинатальной гипоксии, ее влиянии на метаболизм и липидный обмен, наноструктуру мембран эритроцитов способствовали изменению лечебной тактики у новорожденных, что, в целом, позволило добиться профилактики таких осложнений, как напряженный пневмоторакс, внутрижелудочковые кровоизлияния, снизить неонатальную смертность до 0,6 %.

Впервые в НИИОР начаты генетические исследования критических состояний (В. М. Писарев, С. В. Смелая) и новых методов диагностики и лечения острой дыхательной недостаточности на фоне нозокомиальной пневмонии. Получены новые данные о ДНК-повреждениях, апоптозе, некрозе клеток крови у больных с тяжелой сочетанной травмой, кровопотерей и нарушениями гемодинамики. Выявлены генотипы предрасположенности к развитию внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Выявлено, что сочетание двух и более рисков аллелей в генах *CYP1A1*, *AhR*, *ACE*, *AGT* и *AGTR1* (*CYP1A1* rs2606345-T, *AhR* rs2066853-A, *ACE* rs4340-D, *AGT* rs699-C и *AGTR1* rs5186-C) у одного и того же больного повышает риск развития нозокомиальной пневмо-

DNA damage, apoptosis, and necrosis of blood cells in patients with severe combined trauma, blood loss and hemodynamic disorders. Genotypes of predisposition to the development of community-acquired and nosocomial pneumonia have been identified. It was found that the combination of two or more risk alleles in the genes *CYP1A1*, *AhR*, *ACE*, *AGT* and *AGTR1* (*CYP1A1* rs2606345-T, *AhR* rs2066853-A, *ACE* rs4340-D, *AGT* rs699-C and *AGTR1* rs5186-C) in the same patient increased the risk of nosocomial pneumonia. A number of allelic variants of xenobiotic detoxification genes are associated with a risk of developing ARDS in nosocomial pneumonia: *CYP1A1* rs2606345-T/T, *AhR* rs2066853 G/A-A/A and *AGT* rs699 C/C. With the greatest possible number of risk alleles equal to twelve, an increase in the number of risk alleles to four or more in patients with nosocomial pneumonia is associated with a risk of developing ARDS.

It has been demonstrated that allelic variants of the xenobiotic detoxification gene *GSTP1* A313G are associated with the efficacy of antibiotic therapy when treating community-acquired pneumonia: patients with genotype A/A have better results of the amoxicillin/clavulanate ($P=0.00004$, OR=2.13) and levofloxacin ($P=0.003$; OR=1.73) therapy; in those with the G-allele in the homo- and heterozygous state the results of the treatment with cephalosporins of the third and fourth generations ($P=0.00010$, OR=2.08) are better. The results of the associative study helped to identify a group of people at increased risk of community-acquired pneumonia, to hospitalize patients at early stages of the disease, to implement an individual approach to the prescription of the antibacterial therapy according to genotyping, which contributed to a reduction in the number of cases of the complicated course of the disease from 69.1% to 9.1% and a reduction in the length of hospitalization from 28.7 ± 3.1 to 16.6 ± 1.9 days. It was shown that a progradient increase in the level of pro-inflammatory cytokines in the serum (TNF- α ($P=0.035$), IL-1p ($P=0.00001$) and IL-6 ($P=0.0001$)) is the prognostic marker of the development of critical states (ARDS, sepsis, organ failure).

New molecular biomarkers of ARDS and nosocomial pneumonia have been studied and introduced into clinical practice. It has been proven that the Clara cell protein is a sensitive and specific diagnostic molecular biomarker for the presence of *Pseudomonas aeruginosa* in nosocomial pneumonia in patients with abdominal surgical infection. It was found that the surfactant protein D is a sensitive and specific diagnostic molecular biomarker of damage to the alveolar epithelium of Type II in nosocomial pneumonia complicated by ARDS; the surfactant protein A is a sensitive and specific prognostic molecular biomarker of damage to the alveolar epithelium of Type II in nosocomial pneumonia complicated by ARDS.

нии. Ряд аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков сопряжены с риском развития ОРДС при нозокомиальной пневмонии: *CYP1A1* rs2606345-T/T, *AhR* rs2066853 G/A-A/A и *AGT* rs699 C/C. При максимально возможном числе рискованных аллелей равном 12, увеличение количества рискованных аллелей до четырех и более у больных нозокомиальной пневмонией сопряжено с риском развития ОРДС.

Доказано, что аллельные варианты гена детоксикации ксенобиотиков *GSTP1* A313G сопряжены с эффективностью антибактериальной терапии при лечении внебольничной пневмонии: у носителей генотипа A/A лучше результаты лечения амоксициллином/клавуланатом ($p=0,00004$; OR=2,13) и левофлоксацином ($p=0,003$; OR=1,73); у носителей G-аллеля в гомо- и гетерозиготном состоянии лучше результаты лечения цефалоспоридами 3–4 генерации ($p=0,00010$; OR=2,08). Результаты ассоциативного исследования позволили выявить группу людей повышенного риска возникновения внебольничной пневмонии; госпитализировать больных на ранних сроках заболевания, осуществить индивидуальный подход к назначению антибактериальной, терапии по данным генотипирования, что способствовало уменьшению количество случаев осложненного течения болезни с 69,1 до 9,1% и сокращению длительности госпитализации с $28,7\pm 3,1$ до $16,6\pm 1,9$ суток. Показано, что прогностическим маркером развития критических состояний (ОРДС, сепсис, органная недостаточность) является проградентное увеличение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: TNF- α ($p=0,035$), IL-1 β ($p=0,00001$) и IL-6 ($p=0,0001$).

Изучены и внедрены в клиническую практику новые молекулярные биомаркеры ОРДС и нозокомиальной пневмонии. Доказано, что белок клеток Клара является чувствительным и специфичным диагностическим молекулярным биомаркером наличия *Pseudomonas aeruginosa* при нозокомиальной пневмонии у больных абдоминальной хирургической инфекцией; установлено, что сурфактантный протеин D является чувствительным и специфичным диагностическим молекулярным биомаркером повреждения альвеолярного эпителия II типа при нозокомиальной пневмонии, осложненной ОРДС; сурфактантный протеин A является чувствительным и специфичным прогностическим молекулярным биомаркером повреждения альвеолярного эпителия II типа при нозокомиальной пневмонии, осложненной ОРДС.

Изучены новые методы антибиотикотерапии нозокомиальной пневмонии с использованием ингаляционных антибиотиков (А. Н. Кузовлев). Доказано, что при неэффективности базового режима антибиотикотерапии нозокомиальной пневмонии у больных абдоминальной хирургической

New methods of the antibiotic therapy for nosocomial pneumonia with the use of inhalation antibiotics have been studied (A. N. Kuzovlev). It was proved that in case of the ineffectiveness of the basic regimen of antibiotic therapy in nosocomial pneumonia in patients with abdominal surgical infection caused by multiresistant gram-negative flora, 300 mg of 2 mg/day of inhaled tobramycin should be used as a supplement to systemic antibiotics, which improves the results of treating pneumonia: the frequency of resolution of nosocomial pneumonia increases up to 84% (against 52%, $P=0.0322$)

The neuromorphology of critical states is the main direction of research in the laboratory of cell pathology in critical conditions (A. M. Golubev, M. Sh. Avrushchenko). Neuromorphological research conducted in the RIGR is aimed to study general regularities, individual typological and gender features of the formation of postresuscitative disorders in the morphofunctional state of the nerve cells of the central nervous system, and to develop approaches to pathogenetically substantiated prevention and therapy of posthypoxic encephalopathies.

A complete restoration of the functions of the central nervous system after severe ischemia is one of the most important tasks in resuscitation. In this regard studies of the relationship between changes in brain function and disturbances in its structure, the study of the nature of postresuscitative neurological disorders and the search for possibilities of their prevention and correction have become of great importance. The solution of these problems led to the expediency of creating a new direction in studying the postresuscitative pathology of the organism: the significance of the changes developing in the brain at the level of neuronal populations in the pathogenesis of posthypoxic encephalopathies.

A method of differential morphometric analysis was developed to quantify the intensity and severity of the changes detected. This approach allowed us to establish the dynamics and to determine the stages of postresuscitation reorganization in neuronal populations, to reveal the unequal reactivity of various elements of heterogeneous neuronal populations, to discover the relationship between a population density and a population composition with the rates of neurologic recovery, to establish differences in sensitivity to ischemia of different populations (even within the same brain region) and also to determine the efficacy of various treatment activities. The general patterns of postresuscitative changes in neuronal populations were revealed. It was found that, after cardiac arrest of different duration, the dystrophic and destructive changes in nerve cells are not immediately detected, but appear and develop long-term during the postresuscitation process. The revealed disturbances in the state of neuronal populations can be the basis for the development of latent and delayed

инфекцией, вызванной полирезистентной грамотрицательной флорой, следует в качестве дополнения к системным антибиотикам использовать ингаляционный тобрамицин 300 мг 2 р/сут., что улучшает результаты лечения пневмонии: увеличивает частоту разрешения нозокомиальной пневмонии до 84% (против 52%, $p=0.0322$).

Нейроморфология критических состояний — основное направление научных исследований в лаборатории патологии клетки при критических состояниях (А. М. Голубев, М. Ш. Аврущенко). Нейроморфологические исследования, проводимые в НИИОР, посвящены изучению общих закономерностей, индивидуально-типологических и гендерных особенностей формирования постреанимационных нарушений морфофункционального состояния нервных клеток центральной нервной системы; разработке подходов к патогенетически обоснованной профилактике и терапии постгипоксических энцефалопатий.

Полноценное восстановление функций центральной нервной системы после тяжелой ишемии является одной из важнейших задач реаниматологии. В связи с этим большое значение приобретают исследования взаимосвязи между изменениями функции мозга и нарушениями его структуры, изучение природы постреанимационных неврологических нарушений, поиск возможностей их профилактики и коррекции. Решение этих проблем обусловило целесообразность создания нового направления в изучении постреанимационной патологии организма: значение изменений, развивающихся в мозге на уровне нейрональных популяций, в патогенезе постгипоксических энцефалопатий.

Для количественной оценки глубины и выраженности выявляемых изменений был разработан метод дифференцированного морфометрического анализа. Такой подход позволил установить динамику и определить этапы постреанимационных перестроек нейрональных популяций, выявить неодинаковую реактивность различных элементов гетерогенных нейрональных популяций, обнаружить взаимосвязь плотности распределения и состава популяций с темпами неврологического восстановления, установить отличия в чувствительности к ишемии разных популяций даже в пределах одного отдела мозга, а также определить эффективность различных лечебных мероприятий. Выявлены общие закономерности постреанимационных изменений нейрональных популяций. Обнаружено, что после остановки сердца разной длительности дистрофические и деструктивные изменения нервных клеток обнаруживаются не сразу, а возникают и длительно развиваются в ходе постреанимационного процесса. Выявленные нарушения состояния нейрональных популяций могут быть основой для развития

posthypoxic encephalopathies. The unequal vulnerability of various elements in heterogeneous neuronal populations was shown. The value of the protein synthesis process in the phenomenon of different neuronal reactivity was established.

It was found that the presence of satellite macroglia and an increase in its number is one of the significant factors that determine the stability of neurons to postresuscitative lesions. Postresuscitative changes in the state of the astrocytic glia were revealed: there is a sharp increase in the immunoreactivity of fibrous astrocytes of the brain white matter to the marker of reactive astrocytes (the acidic glial fibrillar protein GFAP) while GFAP-immunoreactive astrocytes appear in the grey matter of the brain. In general, an important role of macroglia in the formation of postresuscitative changes in the brain was established. It was shown that the glia actively reacts to the ischemic effect and contributes to the maintenance of the homeostasis of neuronal populations, with the changes in its condition significantly contributing to the development of the postresuscitation process.

It was revealed that after ischaemia of various duration in animals with the absent external neurological disorders similar unidirectional shifts in density and composition of neuronal populations develop. However, there are the reactions to a longer duration of ischemia are specific, which is manifested in the depth of the detectable shifts, and in the extent to which different elements of neuronal populations are involved in the postresuscitation process. Differences in neuronal populations have been established even within the same brain region in their response to ischemia/reperfusion. The relationship between the selective sensitivity of neuronal populations to ischemia caused by cardiac arrest was shown, with specific reparative changes in the form of an increase in protein synthesis at a certain stage of the postresuscitation process. The revealed differences in the vulnerability of neuronal populations in different parts of the brain appear to be essential for the prognosis and prevention of neurological disorders occurring in the postischemic period.

It has been demonstrated that the severity of the dystrophic changes and death of cells in the postresuscitation period can be prevented and/or reduced with the use of Perftoranum, mexidol, and succinic acid, as well as by neurophysiological influence (activation of behavior). It was established that a number of neuropeptides and hormones (oxytocin, oxytocin with estradiol, somatostatin, kyotorphin, sandostatin, synthetic peptide TGS-33) once applied immediately after successful cardiopulmonary resuscitation not only improve the state of neuronal populations, but also accelerate the pace of neurologic recovery, reduce postresuscitative lethality and norma-

скрытых и отсроченных постгипоксических энцефалопатий. Показана неодинаковая ранимость различных элементов гетерогенных нейрональных популяций и установлено значение процесса синтеза белка в феномене различной реактивности нейронов.

Обнаружено, что одним из существенных факторов, обуславливающих устойчивость нейронов к постреанимационным повреждениям, является наличие сателлитной макроглии, а также увеличение ее числа. Выявлены постреанимационные изменения состояния астроцитарной глии: резкое увеличение иммунореактивности фиброзных астроцитов белого вещества мозга к маркеру реактивных астроцитов (кислоте глиальной фибриллярному белку GFAP) и появление GFAP-иммунореактивных астроцитов в сером веществе мозга. В целом установлена важная роль макроглии в формировании постреанимационных изменений мозга. Показано, что глия, активно реагируя на ишемическое воздействие, способствует поддержанию гомеостаза нейрональных популяций, а изменения ее состояния вносят существенный вклад в развитие постреанимационного процесса.

Выявлено, что после ишемии разной длительности у животных с отсутствием внешних неврологических нарушений развиваются однотипные и однонаправленные сдвиги плотности и состава нейрональных популяций. Однако, существуют особенности реакции на более продолжительную ишемию, которые заключаются в глубине обнаруживаемых сдвигов, в степени вовлечения разных элементов нейрональных популяций в постреанимационный процесс. Установлены отличия нейрональных популяций даже в пределах одного отдела мозга в их реакции на ишемию-реперфузию. Показана взаимосвязь селективной чувствительности нейрональных популяций к ишемии, вызванной остановкой сердца, с особенностями реализации репаративных изменений в виде увеличения синтеза белка на определенном этапе постреанимационного процесса. Выявленные различия в ранимости нейрональных популяций разных отделов мозга представляются существенными для прогнозирования и профилактики возникающих в постишемическом периоде неврологических нарушений.

Доказана возможность предотвратить и/или уменьшить выраженность процессов дистрофического изменения и гибели клеток в постреанимационном периоде при применении перфторана, мексидола, янтарной кислоты, а также путем чисто нейрофизиологического воздействия (активизация поведения). Установлено, что однократное применение сразу после успешной сердечно-легочной реанимации ряда нейропептидов и гормонов (окситоцин, окситоцин с эстрадиолом, соматостатин, китопфин, сандостатин, синтетиче-

лизировать эмоциональную реактивность животных. Recently we have obtained convincing data on the positive effect of the mitochondrial antioxidant SkQ1 on the structural and functional state of the brain in the postresuscitation period. The efficacy of the nerve growth factor mimetic GK-2 was also shown to prevent the death of neurons and to accelerate the neurological recovery after resuscitation.

Autoradiographic, cytochemical, biochemical and morphometric research (M. Sh. Avrushchenko) previously conducted in the Institute revealed postresuscitative changes in the protein synthesis in nerve cells, both at the level of translation and at the level of transcription. The importance of the protein synthesis in the development of postresuscitation reorganizations of neuronal populations, (as well as in the restoration of brain function after clinical death), has been shown: there is a direct correlation between the rates and completeness of neurological recovery and the intensity of the protein synthesis in the tissues of the cerebral cortex, hippocampus and cerebellum. It was established that the different sensitivity of nerve cells to ischemia/reperfusion is associated with the reactivity of their protein synthesizing system. It was found that in order to fully restore the neurological status it is necessary to raise the level of the protein synthesis in the brain at a certain stage of the postresuscitation process. It was revealed that the activation of the protein synthesis in the postresuscitation period ensures preservation of both the density and composition of neuronal populations, with the development of the prolapse and dystrophic changes of neurons occurring with a decrease in the intensity of protein synthesis. Further studies revealed that the stability of nerve cells to ischemia/reperfusion is due not only to the level of protein synthesis as a whole, but also to the level of expression of specific proteins (endogenous neuroprotective factors). The significance of heat shock proteins HSP70 in postresuscitation period was shown. It was shown that the immunoreactivity of various neuronal populations to the HSP70 protein is associated with the severity of morphological changes in neurons. The value of the initial level in immunoreactivity of neuronal populations to HSP70 in their resistance to ischemia/reperfusion was first shown: a high content of cells expressing the constitutive form of HSP70 in the neuronal population is an important factor in providing its resistance to subsequent ischemia/reperfusion. The value of the glucose-regulated protein GRP78 in postresuscitation process was found. The complex analysis of the results of histological and immunocytochemical studies showed that in the postresuscitation period there are significant changes in the immunoreactivity to the GRP78 protein varying in dynamics and direction in different neuronal populations. It was found that the process of neuronal death in the postresuscitation period is closely

ский пептид ТГС-33) позволяет не только улучшить состояние нейрональных популяций, но и ускорить темпы неврологического восстановления, снизить постреанимационную летальность и нормализовать эмоциональную реактивность животных. В последнее время получены убедительные данные о положительном воздействии на структурно-функциональное состояние мозга в постреанимационном периоде митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1. Показана также эффективность миметика фактора роста нервов ГК-2 для предупреждения гибели нейронов и ускорения неврологического восстановления после реанимации.

Проведенные в НИИОР ранее авторадииографические, цитохимические, биохимические и морфометрические исследования (М. Ш. Аврущенко) позволили выявить постреанимационные изменения процесса синтеза белка в нервных клетках, как на уровне трансляции, так и на уровне транскрипции. Показано значение процесса синтеза белка в развитии постреанимационных перестроек нейрональных популяций, а также в восстановлении функции мозга после клинической смерти, выявлена прямая взаимосвязь темпов и полноты неврологического восстановления с интенсивностью синтеза белка в ткани коры больших полушарий, гиппокампа и мозжечка. Установлено, что различная чувствительность нервных клеток к ишемии-реперфузии связаны с реактивностью их белоксинтезирующей системы. Обнаружено, что для полноценного восстановления неврологического статуса необходим подъем уровня синтеза белка в мозге на определенном этапе постреанимационного процесса. Выявлено, что в постреанимационном периоде активация синтеза белка обеспечивает сохранение плотности и состава нейрональных популяций, а развитие процессов выпадения и дистрофического изменения нейронов происходит на фоне снижения интенсивности синтеза белка. Дальнейшие исследования позволили обнаружить, что устойчивость нервных клеток к ишемии-реперфузии обусловлена не только уровнем синтеза белка в целом, но также и уровнем экспрессии конкретных белков — эндогенных нейропротективных факторов. Показано значение белков теплового шока HSP70 в развитии постреанимационного процесса. Выявлена взаимосвязь иммунореактивности различных нейрональных популяций к белку HSP70 с выраженностью морфологических изменений нейронов, впервые показано значение исходного уровня иммунореактивности нейрональных популяций к HSP70 в их устойчивости к ишемии-реперфузии: высокое содержание в нейрональной популяции клеток, экспрессирующих конститутивную форму HSP70, является важным фактором обеспечения ее устойчивости к последующей ишемии-реперфузии. Установлено

related to changes in the immunoreactivity of neuronal populations to the GRP78 protein. Nerve cell proliferation always occurs with a decrease in the immunoreactivity of the population, with immunomodulatory neurons dying. Therefore, the immunoreactivity to GRP78 is one of the important factors ensuring the stability of nerve cells to death after ischemia/reperfusion.

Recently other endogenous neuroprotective factors have been studied that play an important role in maintaining neuronal resistance to ischemia/reperfusion. Thus, histological and immunocytochemical studies in reanimated patients revealed postresuscitant changes in the expression level of the Glial Neurotrophic Factor (GDNF) and the main growth factor of fibroblasts bFGF. It was shown that the death of nerve cells can be prevented with an initial increase in the expression level of GDNF and bFGF in neuronal populations. The subsequent decrease in the expression level of these factors is accompanied by loss (death) of neurons. In this case GDNF-negative cells and bFGF-negative cells die (that is, neurons that do not express these proteins). The changes in the expression levels of GDNF and bFGF are associated with the development of the process of neuronal death in the postresuscitation period. It was shown that the expression levels of these proteins are an important factor affecting the stability of neurons in the postresuscitation period. This leads to the promise of using GDNF and bFGF to develop approaches to brain protection in ischemia/reperfusion.

New data on the significance of the expression level of the cerebral neurotrophic factor (BDNF) in the postresuscitation process was obtained at the Institute. The dynamics of postresuscitation shifts of the BDNF immunoreactivity in neuronal populations of pyramidal hippocampal cells and Purkinje cells of the cerebellum was established. It was shown that in both neuronal populations the level of the BDNF expression decreases, which is accompanied by the death of neurons, to which only BDNF-negative and weak-positive nerve cells are exposed, i.e. neurons that do not express or hardly express this protein. The results of the research indicate the shifts in the BDNF expression are associated with the postresuscitative destruction of neurons. Therefore the level of the BDNF expression in neurons is one of the factors that have a significant effect on their resistance to ischemia/reperfusion.

It is proved that the individual and typological parameters of the organism play an important role in the development of the postresuscitation process (Yu. V. Zarzhetsky). We found that there are differences in the severity of the postresuscitative brain damage associated with the behavioral activity of animals. It turned out that morphological brain damage is al-

значение в постреанимационном процессе глюкозо-регулируемого белка GRP78. Комплексный анализ результатов гистологических и иммуноцитохимических исследований показал, что в постреанимационном периоде происходят существенные изменения иммунореактивности к белку GRP78, неодинаковые по динамике и направлению в разных нейрональных популяциях. Установлено, что процесс гибели нейронов в постреанимационном периоде тесно взаимосвязан с изменениями иммунореактивности нейрональных популяций к белку GRP78. Выпадение нервных клеток всегда происходит на фоне сниженной иммунореактивности популяции, и при этом гибели подвергаются иммуноотрицательные нейроны. Следовательно, наличие иммунореактивности к GRP78 является одним из важных факторов, обеспечивающих устойчивость нервных клеток к гибели после ишемии-реперфузии.

В последнее время были исследованы и другие эндогенные нейропротективные факторы, играющие важную роль в поддержании устойчивости нейронов к ишемии реперфузии. Так, с помощью гистологических и иммуноцитохимических исследований у реанимированных нами были выявлены постреанимационные изменения уровня экспрессии глиального нейротрофического фактора (GDNF) и основного фактора роста фибробластов bFGF. Показано, что первоначальный подъем уровня экспрессии GDNF и bFGF в нейрональных популяциях позволяет предупредить гибель нервных клеток. Последующее уменьшение уровня экспрессии этих факторов сопровождается выпадением (гибелью) нейронов. При этом гибели подвергаются GDNF-отрицательные клетки и bFGF-отрицательные клетки, т.е. нейроны, неэкспрессирующие эти белки. Выявлена взаимосвязь между изменениями уровня экспрессии GDNF и bFGF и развитием процесса гибели нейронов в постреанимационном периоде. Показано, что уровень экспрессии этих белков является важным фактором, влияющим на устойчивость нейронов в постреанимационном периоде. Это обуславливает перспективность применения GDNF и bFGF для разработки подходов к защите мозга при ишемии-реперфузии.

В НИИОР были получены новые данные о значении уровня экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в развитии постреанимационного процесса. Установлена динамика постреанимационных сдвигов BDNF-иммунореактивности нейрональных популяций пирамидных клеток гиппокампа и клеток Пуркинне мозжечка. Показано, что в обеих нейрональных популяциях происходит снижение уровня экспрессии BDNF, что сопровождается гибелью нейронов, которой подвергаются только BDNF-нега-

ways more pronounced in «active» animals compared to that of «passive» ones. Similar differences were found in animals with different learning abilities. Morphometric and cytochemical studies have shown that in rats with different learning abilities the differences in the resistance of neurons to ischemia are associated with the specifics of their protein metabolism. It is interesting that the neuroprotective properties of proteins of the HSP70 family are also manifested in different ways depending on the individual and typological features of the organism.

Recently the issue of the sexual dimorphism of development, course and outcome of critical states is of great interest. Gender differences in the severity and topography of postresuscitative brain damage were found. This gave grounds to believe that sex may influence the efficacy of therapy aimed at preventing and/or mitigating brain damage after ischemia/reperfusion. Indeed, we have found that some pharmacological effects contribute to the prevention of post-resuscitation death of neurons, but their effectiveness varies depending on the sex of an organism. Differences in the dynamics and direction of postresuscitative shifts in the immunoreactivity to the GRP78 protein (as well as in the realization of its neuroprotective properties) associated with sex were also revealed.

The main topics of the laboratory of molecular mechanisms of critical illness (V. M. Pisarev) include: a) research of the role of genetic polymorphism in cytoprotection factors and innate immunity in the development of life-threatening critical conditions (severe sepsis, septic shock, pulmonary edema with sepsis, multiple organ failure); b) the detection of new cellular and molecular mechanisms in the state of immunosuppression developing in sepsis; c) search and validation of informative candidate molecular biomarkers for the prognosis and diagnosis of life-threatening critical conditions (sepsis, severe nosocomial pneumonia and acute respiratory distress syndrome). During the joint studies in a group of patients with septic shock with a developed bacteriologically confirmed infection in the lungs, the homozygous variant (genotype GG of the transcription factor NRF2 177238501 A>G (rs6726395)) was found to be associated with the development of resistance to the treatment of pulmonary edema, the increased 28-day mortality of patients and higher values of the severity of the condition assessed by the APACHE II scale. These facts can be explained by the fact that the protein factor NRF2 is not only a master regulator of the expression of the antioxidant cell defense genes, but it is also an antagonist of the key proinflammatory regulator (the transcription factor NFκB). Therefore, with an increased level of NRF2 expression typical for genotype GG rs6726395 NRF2, the production of the NFκB factor controlling antibacterial reac-

тивные и слабopозитивные нервные клетки, т.е. неэкспрессирующие или слабoэкспрессирующие этот белок нейроны. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии взаимосвязи между сдвигами экспрессии BDNF и постреанимационной гибелью нейронов. Следовательно, уровень экспрессии BDNF в нейронах является одним из факторов, оказывающих существенное влияние на их устойчивость к ишемии-реперфузии.

Доказано, что важную роль в развитии постреанимационного процесса играют индивидуально-типологические особенности организма (Ю. В. Заржецкий). Установлено, что существуют различия в выраженности постреанимационного повреждения мозга, связанные с поведенческой активностью животных. Оказалось, что у «активных» животных морфологические повреждения мозга всегда выражены сильнее, чем у «пассивных». Аналогичные отличия выявлены и у животных с различной способностью к обучению. Морфометрические и цитохимические исследования показали, что у крыс с различной способностью к обучению отличия в устойчивости нейронов к ишемии связаны с особенностями их белкового метаболизма. Интересно, что в зависимости от индивидуально-типологических особенностей организма по-разному реализуются и нейропротективные свойства белков семейства HSP70.

В последнее время большой интерес вызывает проблема полового диморфизма развития, течения и исхода критических состояний. Обнаружены гендерные различия в выраженности и топографии постреанимационного повреждения мозга. Это дало основание полагать, что половая принадлежность должна, вероятно, влиять и на эффективность терапии, направленной на предупреждение и/или смягчение повреждений мозга после ишемии — реперфузии. Действительно, нами установлено, что некоторые фармакологические воздействия способствуют предупреждению постреанимационной гибели нейронов, однако их эффективность различна в зависимости от половой принадлежности организма. Выявлены также половые особенности в динамике и направлении постреанимационных сдвигов иммунореактивности к белку GRP78, а также в реализации его нейропротективных свойств.

Основная тематика Лаборатории молекулярных механизмов критических состояний (В. М. Писарев) включает: а) исследование роли генетического полиморфизма факторов цитопротекции и врожденного иммунитета в развитии угрожающих жизни критических состояний (тяжелый сепсис, септический шок, устойчивый к лечению отек легких при сепсисе, полиорганная недостаточность); б) выявление новых клеточных и молекулярных механизмов состояния иммуносупрессии, развивающегося при сепсисе; в) поиск

tions of innate immunity and production of reactive oxygen species (ROS) by cells of innate immunity (neutrophils, macrophages, and dendritic cells) may be reduced. In this case the bacterial load may increase, which will result in an increase in the content of toxic products of bacteria (endotoxins), endothelial damage, the development of severe manifestations of multiple organ failure, and septic shock. These assumptions were indirectly confirmed in further studies of the laboratory that determined in patients both the genotype rs6726395 NRF2 and polymorphic variants of the DNA receptor gene rich in repeats of cytosine-guanosine-TLR9, the latter triggering NFkB-dependent pro-inflammatory reactions of innate immunity. It was found that septic shock and nosocomial pneumonia developed in patients with the combination of the NRF2 (rs6726395) GG and TLR9 (rs352162) CC genotypes (the mutation in the promoter zone of the gene determining an increased level of synthesis of the extracellular DNA receptor product). The data suggests that the genetic variant of TLR9 52218953T>C (rs352162) CC had a significant protective potential even in the presence of the genetic variant NRF2 177238501A>G (rs6726395) GG, which is a risk factor for adverse course and outcome of a critical condition in patients with septic shock.

In subsequent laboratory studies new data was obtained on the significance of allelic variants of the intron site rs3736309 of the aquaporin AQP5 gene in the efficacy of treating pulmonary edema in patients with septic shock. Thus, for the first time the informative value of the allele variant rs3736309 of AQP5 gene was demonstrated as a candidate predictive marker of lung edema resistance to treatment in patients with septic shock. For example the carriers of the genotype A/A rs3736309 AQP5 were more susceptible to treatment of pulmonary edema as compared to other genotypes (G/G and G/A). Interestingly, in the heaviest subgroup of patients (with septic shock) it was the more prognostically favorable genotype A/A that was associated with a reduced content of the circulating surfactant lung protein (SP-D) in the circulation, whose concentration increase in the circulation corresponds to a more pronounced pulmonary involvement tissue.

The results of the laboratory studies substantiated the role of polymorphic variants of the genes of cytoprotection and innate immunity (NRF2, TLR9 b AQP5) as candidate prognostic markers of unfavorable outcomes in patients of resuscitation departments. The data obtained contributes to an understanding of the development mechanisms of deadly complications of critical conditions in patients with bacterial infection so that genetically polymorphic variants of NRF2, TLR9 and AQP5 may be considered as candidate prognostic biomarkers.

и валидация информативности кандидатных молекулярных биомаркеров прогноза и диагностики жизнеугрожающих критических состояний — сепсиса, тяжелой нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома.

В ходе совместных исследований в группе пациентов септическим шоком на фоне развившегося, бактериологически подтвержденного инфекционного процесса в легких была впервые обнаружена выраженная ассоциация гомозиготного варианта — генотипа GG транскрипционного фактора NRF2 177238501 A>G (rs6726395) и развития устойчивости к лечению отека легких, повышенной 28-дневной летальности пациентов и более высоких значений тяжести состояния, оцениваемого по шкале APACHE II. Данные факты можно объяснить тем, что белковый фактор NRF2, является не только мастер-регулятором экспрессии генов противоокислительной защиты клетки, но и антагонистом ключевого провоспалительного регулятора — транскрипционного фактора NFκB. Поэтому при повышенном уровне экспрессии NRF2, характерной для генотипа GG rs6726395 NRF2, может быть снижена и продукция фактора NFκB, контролирующего антибактериальные реакции врожденного иммунитета, и продукция активных форм кислорода (АФК) клетками врожденного иммунитета — нейтрофилами, макрофагами, дендритными клетками. В этом случае может увеличиться бактериальная нагрузка, что приведет к повышению содержания токсических продуктов бактерий — эндотоксинов, поражению эндотелия, развитию тяжелых проявлений полиорганной недостаточности, септического шока. Косвенное подтверждение эти предположения получили в дальнейших исследованиях лаборатории, в ходе которых у пациентов определяли и генотип rs6726395 NRF2, и полиморфные варианты гена рецептора ДНК, богатой повторами цитозин-гуанозина — TLR9, запускающего NFκB-зависимые провоспалительные реакции врожденного иммунитета. Обнаружили, что именно у пациентов — носителей комбинации генотипов NRF2 (rs6726395) GG и TLR9 (rs352162) CC (мутация в промоторной зоне гена, определяет повышенный уровень синтеза продукта — рецептора внеклеточной ДНК) реже развивались септический шок и нозокомиальная пневмония. Данные свидетельствовали о том, что генетический вариант TLR9 52218953T>C (rs352162) CC обладал значительным защитным потенциалом даже при наличии генетического варианта NRF2 177238501A>G (rs6726395) GG, являющегося фактором риска неблагоприятных течения и исхода критического состояния у пациентов с септическим шоком.

В последующих исследованиях лаборатории были получены новые данные о значении аллельных вариантов интронного сайта rs3736309 гена

Another area of research in the laboratory is the study of the cellular and molecular grounds for immunological failure in patients with infectious complications at intensive care units. These studies were a continuation of earlier research conducted by the head of the laboratory in oncoimmunology that revealed new mechanisms of immunosuppression performed by a specific population of regulatory cells of the immune system: myeloid immunosuppressive cells (MICs). It was shown in foreign experimental and individual clinical studies that, as in cancer, in the case of infectious diseases there are granulocyte and monocyte subpopulations with a phenotype of MIC (gran-MIC and mono-MIC, respectively) appearing in the circulating blood. In 2013–2014 the laboratory staff showed that in patients with severe sepsis and septic shock sepsis in the blood there are gran-MIC and mono-MIC, while the former significantly prevail over the second ($P<0.001$). The content of gran-MICs (granulocytes of low density of the phenotype CD33⁺, CD15⁺ and HLA⁻DR⁻) was several times higher in patients with severe sepsis and septic shock compared to patients with no signs of sepsis (in the Sepsis-3 classification, i.e. without signs and infection and multi-organ failure) and conditionally healthy donors ($P<0.001$). At the same time, the increased accumulation of mono-MICs (cells of the phenotype CD33⁺, CD14⁺ and HLA⁻DR⁻) in circulation was associated with an unfavourable outcome of sepsis. For the first time it was found that the MIC content did not depend on the belonging of bacteria isolated from the patients' bio-samples to gram (+) or gram (-) types ($P>0.05$). A study of the functional activity of MICs showed that only 5–10% of affinity isolated MICs in patients significantly reduced the proliferative response of allogeneic human mononuclear cells to the T-cell mitogen-ConA estimated by the incorporation of tritium-labeled thymidine. Further studies using cellular models of various suppressor cells of a human myeloid (immature dendritic cells, macrophages M2) showed that only some non-proliferating (dormant or persistent) forms of opportunistic pathogenic bacteria (OPB) of *E. coli* and *P. aeruginosa* (the main antibiotic-resistant pathogens of intrahospital urogenital and abdominal infections) are capable of inducing the expression of the key enzyme MIC-arginase I in MICs. It is the increased MIC production of this enzyme that is associated with the absence of the amino acid arginine in the MIC microenvironment and, as a consequence, the functional activity of immunocompetent cells impaired with the development of immunosuppression. Immunological insufficiency, which develops during sepsis, leads to a slowing down of the removal of bacteria from the body, an increase in the content of bacterial endotoxins disrupting the endothelial function of cells and aggravating mul-

аквапорина AQP5 в эффективности лечения отека легких у пациентов с септическим шоком. Тем самым впервые продемонстрирована информативность аллельного варианта rs3736309 гена AQP5 как кандидатного предиктивного маркера устойчивости отека легких пациентов с септическим шоком к лечению. Так, носители генотипа A/A rs3736309 AQP5 были более восприимчивы к лечению отека легких ассоциации в сравнении с другими генотипами (G/G и G/A). Интересно, что в наиболее тяжелой подгруппе пациентов — у больных с септическим шоком — именно прогностически более благоприятный генотип A/A был ассоциирован с пониженным содержанием в кровотоке циркулирующего сурфактантного белка легких — SP-D), увеличение концентрации которого в циркуляции соответствует более выраженному поражению легочной ткани.

Результаты проведенных исследований лаборатории обосновали роль полиморфных вариантов генов цитопротекции и врожденного иммунитета — NRF2, TLR9 и AQP5 как кандидатных прогностических маркеров неблагоприятных исходов пациентов отделений реаниматологии. Полученные данные вносят вклад в понимание механизмов развития смертельно опасных осложнений критических состояний у больных с бактериальной инфекцией и позволяют рассматривать генетически полиморфные варианты NRF2, TLR9 и AQP5 как кандидатные прогностические биомаркеры.

Еще одно направление исследований лаборатории — изучение клеточных и молекулярных основ иммунологической недостаточности у пациентов реаниматологического профиля с инфекционными осложнениями. Эти исследования явились продолжением более ранних исследований руководителя лаборатории в области онкоиммунологии, в ходе которых были охарактеризованы новые механизмы иммуносупрессии, осуществляемой специфической популяцией регуляторных клеток иммунной системы — миелоидными иммуносупрессорными клетками (МИК). В зарубежных экспериментальных и единичных клинических исследованиях было показано, что как и при раке, при инфекционных заболеваниях в циркулирующей крови появляются гранулоцитарные и моноцитарные субпопуляции с фенотипом МИК (гран-МИК и моно-МИК, соответственно). В 2013–2014 гг. сотрудниками лаборатории было показано, что у больных тяжелым сепсисом и септическим шоком сепсисом в крови появляются гран-МИК и моно-МИК, при этом первые значительно преобладают над вторыми ($p < 0,001$). Содержание гран-МИК (гранулоциты низкой плотности фенотипа CD33⁺, CD15⁺, HLA⁻DR⁻) оказалось в несколько раз выше у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, по сравнению с больными без признаков сепсиса (в классифика-

multiple organ failure in sepsis. The research also showed that it is the dormant (persistent) forms of opportunistic bacteria that significantly lose the ability to activate the expression of the proinflammatory molecule genes NFkB and IL12 in immunocompetent human cells and gain an increased ability to stimulate the key pathway of immunosuppression in the MIC-activation of the arginase I gene. Limited clinical studies of bio-samples obtained from immunocompromised patients of different profiles demonstrated significant differences in the content of persistent bacterial cells, i.e. bacteria that are temporarily not proliferating and therefore tolerant to antibiotics. More than a quarter of the randomly selected strains of the most common OPB *E. coli* and *P. aeruginosa* obtained from patients with oncohematological diseases in a clinical hospital, showed persistent bacteria that were capable of proliferation after a change of environment. Interestingly, massive antibiotic therapy (according to medical indices, at least five courses, in addition to the antibiotic therapy protocol) led to a much greater accumulation of highly performing strains in the samples than conventional antibiotic therapy. The results obtained by the laboratory relate antibiotic tolerance, the massiveness of antibioticoterapia, and the accumulation of temporarily non-infiltrating dormant forms of persistent bacteria with the activation of immunosuppressive MIC mechanisms that are intensively generated in sepsis.

Using the obtained data the laboratory developed an original concept of the development of immunosuppression in sepsis, according to which the accumulation of persistent forms of OPB during antibiotic therapy promotes the generation and/or activation of MICs that suppress antibacterial immunity and determine the duration of the infectious process. At the same time, persisters and MICs act as new potential targets, which, being affected, may cause an increase in the efficacy of modern methods of treating patients in intensive care units.

In the laboratory of metabolism in critical states (N. V. Beloborodova):

- The involvement of microbial metabolites in the pathogenesis of sepsis was proved
- The expediency of fundamental studies of the connection between the metabolites of microbiota and the central organs of homeostasis regulation was substantiated
- The role of metabolites in the development of organ dysfunctions was revealed
- The metabolic activity of pure cultures of anaerobic and opportunistic aerobic microorganisms *in vitro* was studied
- Normal levels of phenylcarbonic acids in the serum of healthy people were established, their microbial origin was shown

ции Sepsis-3, т.е. без признаков и инфекции, и полиорганной недостаточности) и условно-здоровыми донорами ($p < 0,001$). При этом повышенное накопление моно-МИК (клетки фенотипа CD33⁺, CD14⁺, HLA⁻DR⁻) в циркуляции ассоциировалось с неблагоприятным исходом сепсиса. Впервые было установлено, что содержание МИК не зависело от принадлежности выделенных из биообразцов пациентов бактерий к грамм(+) или грамм(-) типам ($p > 0,05$). Изучение функциональной активности МИК показало, всего 5–10% аффинно выделенных МИК пациентов значительно снижало пролиферативный ответ аллогенных мононуклеаров крови человека на Т-клеточный митоген — ConA, оцениваемый по включению тритий-меченного тимидина. Дальнейшие исследования с использованием клеточных моделей различных супрессорных клеток человека миелоидного происхождения (незрелые дендритные клетки, макрофаги M2) показали, что только лишь некоторые, не пролиферирующие (дормантные, или персистерные) формы условно-патогенных бактерий (УПБ) *E. coli* и *P. aeruginosa* — основных устойчивых к антибиотикам возбудителей внутрибольничных урогенитальных и абдоминальных инфекций, способны индуцировать в МИК экспрессию гена ключевого фермента МИК — аргиназы I. Именно с повышенной продукцией МИК этого фермента связывают отсутствие аминокислоты аргинина в микроокружении МИК и, как следствие — нарушение функциональной активности иммунокомпетентных клеток с развитием иммуносупрессии. Иммунологическая недостаточность, развивающаяся в ходе сепсиса, приводит к замедлению удаления бактерий из организма, повышению содержания бактериальных эндотоксинов, нарушающих функции эндотелия клеток и усугубляющих полиорганную недостаточность при сепсисе. В ходе исследований было также обнаружено, что именно дормантные (персистерные) формы условно-патогенных бактерий значительно теряют способность активировать в иммунокомпетентных клетках человека экспрессию генов провоспалительных молекул — NFκB, IL12, приобретая повышенную способность стимулировать ключевой путь иммуносупрессии в МИК — активацию гена аргиназы I. В ограниченных клинических исследованиях биообразцов, полученных от иммунокомпрометированных пациентов разного профиля, были обнаружены существенные различия по содержанию персистерных бактериальных клеток, т.е. бактерий, временно не пролиферирующих и поэтому толерантных к антибиотикам. Более чем в четверти случайно отобранных штаммов наиболее распространенных УПБ *E. coli* и *P. aeruginosa*, полученных от пациентов с онкогематологическими заболеваниями в условиях клинического стационара

- In resuscitated patients sepsis-associated metabolites with higher prognostic significance than previously known markers and severity scales were identified, hence they were recommended for the diagnosis and monitoring of septic conditions

- Data on the ability of phenolic metabolites (products of microbial biodegradation of tyrosine and phenylalanine) to influence the functions of mitochondria in sepsis was obtained

- The ability of the microbiota to affect the metabolism of aromatic amino acids and the synthesis of catecholamines is revealed, which is extremely important for the development of new methods for the prevention and treatment of septic shock.

Over the past 7 years, seven patents for developed new technologies were received: «Method of laboratory diagnosis of sepsis», 2011; «Method of laboratory evaluation of the efficacy of treating intoxication in resuscitators», 2014; «Method of laboratory diagnosis of septic encephalopathy in newborns with perinatal hypoxic lesions of the central nervous system», 2014; «Method of laboratory evaluation of antibacterial therapy effectiveness», 2015; «Method for evaluating the efficacy of dialysis filtration blood purification», 2015; «Method for assessing the readiness of the wound surface for plastic closure», 2017; «Method for assessing the severity of the condition and the risk of death in patients by the level of phenyl-lactic acid in the blood», 2017.

In the laboratory of biophysics of cell membranes in critical conditions (A. M. Chernysh) an original method of atomic force microscopy is used to study erythrocyte membranes in patients in critical states. The first difficulty encountered by the laboratory of biophysics of cell membranes in critical conditions was the interpretation of nanoimages in the field of an atomic force microscope (AFM). This remains to be one of the most difficult tasks in world practice. We developed a method for decomposing the nanosurface of membranes using the spatial Fourier expansion. This method allows you to interpret the resulting nanoimages in physiological terms as follows: the first order displays membrane flickering; the second order contains information about the state of the spectra matrix; changes in the third order correspond to changes in the characteristics of protein molecules and/or protein clusters, as well as to changes in the bonds of the spectra matrix during its destruction.

A series of studies on the effect of modifiers of various physico-chemical nature on erythrocyte membranes has been carried out in the laboratory. Verapamil, furosemide, chemical agents (hemin, NaNO₂), Ca²⁺ salts, ions of heavy metals, ionizing radiation were studied. The purpose of the study was to determine the degree of influence of these agents on the membrane of the blood cells and, most importantly, the corrective effect caused by Perftoranum after membrane modification. Membrane modifiers

нара, встречались бактерии-персистеры, которые были способны к пролиферации после смены среды. Интересно, что массивная антибиотикотерапия (по медицинским показателям, не менее 5 курсов, в дополнение к протоколу антибиотикотерапии) приводила к значительно большему накоплению высокоперистерирующих штаммов в образцах, чем обычная антибиотикотерапия. Результаты, полученные лабораторией, связывают антибиотикотолерантность, массивность антибиотикотерапии и накопление временно непрофилирующей, дормантной формы бактерий — персистеров, с активацией иммуносупрессорных механизмов МИК, усиленно генерирующихся при сепсисе.

На основании полученных данных в лаборатории разработана оригинальная концепция развития иммуносупрессии при сепсисе, согласно которой накопление персистерных форм УПБ в ходе антибиотикотерапии способствует генерации и/или активации МИК, подавляющих антибактериальный иммунитет и определяющих длительность течения инфекционного процесса. При этом персистеры и МИК выступают как новые потенциальные мишени, воздействуя на которые можно добиться повышения эффективности современных методов лечения пациентов реаниматологического профиля.

В лаборатории метаболизма при критических состояниях (Н. В. Белобородова):

- доказано участие микробных метаболитов в патогенезе сепсиса;
- обоснована целесообразность фундаментальных исследований связи метаболитов микробиоты с центральными органами регуляции гомеостаза;
- выявлена роль метаболитов в развитии органных дисфункций;
- исследована метаболическая активность чистых культур анаэробных и условно-патогенных аэробных микроорганизмов *in vitro*;
- методами газовой хроматографии с плазменно-ионизационным (ГХ-ПИД) и масс-селективным детекторами (ГХ-МС) установлены нормальные уровни фенолкарбоновых кислот в сыворотке крови здоровых людей, доказано их микробное происхождение;
- у реанимационных больных выявлены сепсис-ассоциированные метаболиты, обладающие более высокой прогностической значимостью, чем известные ранее маркеры и шкалы оценки тяжести, что позволило рекомендовать их для диагностики и мониторинга септических состояний;
- получены данные о способности фенольных метаболитов — продуктов микробной биодеградации тирозина и фенилаланина — влиять на функции митохондрий при сепсисе;

disrupted the nanostructure of red blood cells and changed their shape. Hemin on the surface of erythrocytes in 90% of cases formed characteristic domains in the form of a group of grains with characteristic dimensions ($L_2 140 \pm 60$ nm and $h_2 12.1 \pm 4.2$ nm). Such domains were formed as a result of modifying the cells of the spectra matrix with the parameter h_2 increasing by a factor of 6. The action of NaN_2 caused changes in the parameters of h_2 and h_3 , which could be explained by the oxidation of the lipid bilayer. Only 28% of the discocytes remained in the sample, the remaining cells were echinocytes 11%, dentites 55%, and flat red blood cells. CaCl_2 formed 80% of echinocytes (20% of discocytes) and significantly changed the rigidity of the membrane. Furosemide caused typical concentric structures in 90% of the observed cells with a period of 80–200 nm on the surface. In this case, the ratio of h parameters on the free parts of the membrane did not change. Verapamil caused topographic defects in the form of deep depressions with a characteristic size of 500–1000 nm. The ratio of h parameters on the free parts of the membrane did not change. It was shown that Perftoranum almost completely restored the nanostructure of membranes for all the above agents.

The formation of grain domains on the surface of membranes under the action of hemin was of particular interest. It was the first time such formations have been shown. The influence of hemin on the spectrin and the protein of the 4.1 band has been studied. Protein 4.1R is a multifunctional component of the red cell membrane. It forms a complex with actin and spectrin, which determines the nodal transitions of the membrane-skeletal network. Due to the damage shown the membrane together with the protein complex 4.1 is locally dropped, while the anchorin complexes remain on the surface. Therefore, granular topological defects appear on the membrane surface. They are shown in the form of red peaks of grains in the image. According to this mechanism the distance between the grains should be about 200 nm, which was observed in the experiments. This phenomenon was called «internal vesiculation».

The organoprotective properties of Sevoflurane (an inhalation anesthetic) (V. V. Likhvantsev) have been proved in the RIGR in the experiment and clinical practice. In the experiment it was proved that the inhalation of sevoflurane at a dose of 2 MAC results in an increase in the phospho-GSK-3 β content by 200% in brain homogenates and by 160% in the rat myocardial homogenate. The administration of Propofol Lipuro at a dose of 5 mg/kg 15 minutes prior to the modeling of anesthetic preconditioning (APC) completely eliminates the specified effect of sevoflurane. The reversion of the APC block occurs 40 minutes after the administration of Propofol.

Sevoflurane also exhibits the effects of anesthetic preconditioning: in the modeling of clinical death

- выявлена способность микробиоты влиять на метаболизм ароматических аминокислот и синтез катехоламинов, что крайне важно для разработки новых методов профилактики и лечения септического шока.

За последние 7 лет получено 7 патентов на разработанные новые технологии: «Способ лабораторной диагностики сепсиса», 2011; «Способ лабораторной оценки эффективности лечения интоксикации у реаниматологических больных», 2014; «Способ лабораторной диагностики септической энцефалопатии у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС», 2014; «Способ лабораторной оценки эффективности антибактериальной терапии», 2015; «Способ оценки эффективности диализно-фильтрационной очистки крови» 2015; «Способ оценки готовности раневой поверхности к пластическому закрытию», 2017; «Способ оценки тяжести состояния и риска летального исхода больных по уровню фенолмолочной кислоты в крови» 2017.

В лаборатории биофизики мембран при критических состояниях (А. М. Черныш) используется оригинальная методика атомной силовой микроскопии для изучения мембран эритроцитов у пациентов в критических состояниях. Первая трудность, с которой столкнулся коллектив лаборатории биофизики мембран клеток при критических состояниях — интерпретация наноизображений в поле атомного силового микроскопа (АСМ). Это и до сих пор одна из трудно решаемых задач в мировой практике. Мы разработали метод разложения наноповрешности мембран с помощью пространственного разложения Фурье. Этот метод позволяет интерпретировать полученный наноизображения в физиологических терминах следующим образом: первый порядок — отображает мембранный flickering. Второй порядок — несет информацию о состоянии спектринового матрикса. Изменения третьего порядка — соответствуют изменениям характеристик белковых молекул и/или белковых кластеров, а также изменениям связей спектринового матрикса при его деструкции.

Затем в лаборатории был проведен цикл работ по изучению действия модификаторов различной физико-химической природы на мембраны эритроцитов. Исследовались лекарственные препараты — верапамил, фуросемид, химические агенты — гемин, NaNO_2 , соли Ca^{2+} , ионы тяжелых металлов, ионизирующие излучения. Цель исследования — определить степень влияния данных агентов на мембраны клеток крови и, главное, какое корректирующее действие вызывает перфторан после модификации мембран. Модификаторы мембран нарушали наноструктуру красных клеток крови и изменяли их форму. Гемин на поверхности эритроцитов в 90 % случаев образовывал характерные домены в виде группы зерен с

anesthetic preconditioning with sevoflurane enables an increase of the «survival rate» of the neurons in the cerebellum Purkinje fibers by 8.8%, the pyramidal neurons of the CA1 hippocampal field by 25.3% and the CA4 of the hippocampal field by 14.2%.

The clinical study showed that in the general population of patients the choice of the anesthetic method did not affect the incidence of myocardial ischemia episodes, increased levels of troponin T; hospital and mortality rates per year. In patients with cerebrovascular insufficiency the inhalation anesthesia with sevoflurane reduces the risk of postoperative delirium. In a subgroup of patients with a high risk of developing cardiac complications, patients with sevoflurane inhalation anesthesia showed perioperative ischemia 1.9-fold less frequently and the transient elevation of troponin T in the postoperative period 2.3 times less frequently than in the group of patients with total intravenous anesthesia applied. There was no effect of an anesthetic method on the frequency of perioperative complications studied and the mortality revealed.

It has been proved that in surgical correction of coronary blood flow in patients with various forms of coronary heart disease (CHD) the option of inhaled anesthesia with sevoflurane (up to 1.2 MAC) with an increase in the analgesic component of fentanyl should be considered as the most acceptable. This technique is the most universal for the vast majority of clinical situations. Epidural anesthesia in cardiosurgery has a number of limitations. This method should not be applied with the lesion of the left coronary artery trunk and a significant breach of contractile myocardial function (ejection fraction less than 40%) in patients who are operated on urgently with antiplatelet therapy and anticoagulant therapy applied. In case of using a high extended epidural block the catheterization of the epidural space should be performed on the surgery eve in order to minimize the risk of epidural hematoma formation. This technique can be considered a method of choice for operations without artificial circulation on the working heart. Operational hemodilution is an effective way to conserve blood and reduce the risk of blood transfusion complications. The use of Perftorane in the perioperative period in patients with low oxygen capacity of blood can optimize oxygen transport and promote a favourable course of the postoperative period.

Experimental and clinical studies of the Russian perfluorocarbon preparation Perftoranum (V. V. Moroz) were carried out. It has been proved that Perftoranum when administered intravenously even in small doses (1.5–2.5 ml/kg of weight) normalizes the structure of erythrocyte membranes, reduces the activity of lipid peroxidation in erythrocyte membranes as compared to the basic therapy of 1.6–3.2 times (cytoprotective effect), increases the index of

характерными размерами (L_2 140 ± 60 нм и h_2 $12,1 \pm 4,2$ нм). Такие домены образовывались в результате модификации ячеек спектринового матрикса — параметр h_2 возрастал в 6 раз. Действие NaNO_2 вызывало изменение параметров h_2 и h_3 , что могло быть связано с окислением липидного бислоя. В образце оставалось лишь 28% дискоцитов, остальные клетки были представлены эхиноцитами 11%, стоматоцитами 55%, и плоскими эритроцитами. CaCl_2 образовывал 80% эхиноцитов (20% дискоцитов) и существенно изменял жесткость мембраны. Фуросемид вызывал у 90% наблюдаемых клеток характерные концентрические структуры с периодом 80–200 нм на поверхности. При этом соотношение h параметров на свободных участках мембраны не изменялось. Верапамил вызывал топографические дефекты в виде глубоких впадин с характерным размером 500–1000 нм. Соотношение h параметров на свободных участках мембраны не изменялось. Показано, что для всех указанных выше агентов перфторан практически полностью восстанавливал наноструктуру мембран.

Особый интерес вызвало явление образования зерновых доменов на поверхности мембран при действии гемина. Такие образования были показаны впервые. Изучено влияние гемина на спектрин и белок полосы 4.1. Протеин 4.1R (4.1R) является многофункциональным компонентом мембраны красных клеток. Он образует комплекс с актином и спектрином, который определяет узловые переходы мембранно-скелетной сети. За счет показанных повреждений, мембрана вместе с протеиновым комплексом 4.1 локально опускается, а на поверхности остаются анкириновые комплексы. Таким образом, на поверхности мембраны возникают зернистые топологические дефекты. На изображении они представлены в виде красных вершин зерен. Согласно этому механизму расстояние между зернами должно быть около 200 нм, что и наблюдалось в экспериментах. Данное явление получило название «внутренняя везикуляция».

В НИИОР в эксперименте и клинике доказаны органопротективные свойства ингаляционного анестетика севофлурана (В. В. Лихванцев). В эксперименте доказано, что ингаляция севофлурана в дозе 2 минимальные альвеолярные концентрации (МАК) приводит к повышению содержания фосфо-ГСК-3 β на 200% в гомогенатах головного мозга и на 160% в гомогенате миокарда крыс. Введение пропофола-липура в дозе 5 мг/кг за 15 минут до моделирования анестетического прекондиционирования (АПК) полностью нивелирует указанный эффект севофлурана. Реверсия блока АПК наступает через 40 минут после введения пропофола.

Севофлуран также проявляет эффекты анестетического прекондиционирования: при моде-

tissue oxygen extraction (by 1.3 times) and its consumption (by 2.2 times), reduces disruptions in the blood coagulation system and the severity of endothelial damage (the von Willebrand factor activity decreases 1.4 times), reduces the duration of coma in patients by 6.5 days, and the lethality by 20.9% compared with baseline therapy. The experiment revealed components of the Perftoranum mechanism as pronounced anti-edematous, anti-inflammatory and wound-healing effect. It has been proved that in patients with chronic hypoxic lesions of lower limbs Perftoranum increases systemic and local blood flow by 1.5–2.7 times, reduces peripheral resistance of blood vessels and improves blood filling in the affected area by a factor of 2 without causing the syndrome of «tissue robbing».

Since 1963 the Institute has been providing vocational training through the clinical residency and postgraduate school in anesthesiology and intensive care, and pathological physiology.

Since 2005 the Institute has been publishing the General Reanimatology Journal, which is focused on research and practice, is peer reviewed and listed by the Higher Attestation Commission of Russia as one of the journals recommended for the publication of the main results of dissertations for the academic degree of Doctor or Candidate of Science. Since 2015 the Journal is included in the Scopus database.

Since 2001 there is a Dissertation Board Д 001.051.01 in the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology for the defense of dissertations for the Candidate and Doctoral degrees in Anesthesiology and Resuscitation and Pathological Physiology, Medical Sciences.

The V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, works in cooperation with the European Resuscitation Council. The National Council for Resuscitation is a full member of the European Resuscitation Council and its exclusive representative in the Russian Federation. The National Resuscitation Council was established in 2004 to unite the scientific and practical potential of regions of the Russian Federation in the field of anaesthesiology and resuscitation, to analyze the accumulated experience, to create unified training programs for first aid and cardiopulmonary resuscitation, and to provide unified methods that meet international standards. The National Council for Resuscitation has been conducting certified courses of the European Resuscitation Council since 2008: over 100 instructors and more than 5,000 experts have been trained.

The academic results of the Institute over the past 10 years are demonstrated by 44 monographs, 101 textbooks and manuals, 74 guidelines and instructions, 3,665 papers and proceedings (of which 547 were pu-

лировании клинической смерти анестетическое преокондиционирование севофлюраном позволяет повысить «выживаемость» нейронов волокон Пуркинье мозжечка на 8,8%, пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа на 25,3% и поля СА4 гиппокампа на 14,2%.

В клиническом исследовании доказано, что в общей популяции больных не выявлено влияния выбора метода анестезии на частоту эпизодов ишемии миокарда; повышение уровня тропонина Т; госпитальную и годовую летальность. У пациентов с церебро-васкулярной недостаточностью ингаляционная анестезия севофлюраном снижает риск развития послеоперационного делирия. В подгруппе пациентов с высоким риском развития кардиальных осложнений у пациентов с ингаляционной методикой анестезии севофлюраном периоперационная ишемия регистрируется в 1,9 раза реже, а транзиторное повышение уровня тропонина Т в послеоперационном периоде в 2,3 раза реже по сравнению с группой больных, анестезию которым проводили по методике тотальной внутривенной анестезии. Влияние метода анестезии на частоту изученных периоперационных осложнений и летальность не обнаружено.

Доказано, что при хирургической коррекции коронарного кровотока у больных различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) наиболее приемлемым следует считать вариант ингаляционной анестезией севофлюраном (до 1,2 МАК) с усилением анальгетического компонента фентанилом. Такая методика является наиболее универсальной для подавляющего большинства клинических ситуаций. Эпидуральная анестезия в кардиохирургии имеет ряд ограничений. Не следует использовать данный метод при поражении ствола левой коронарной артерии, значительном нарушении сократительной функции миокарда (фракция изгнания менее 40%) у больных, оперируемых в экстренном и неотложном порядке на фоне приема антиагрегантов и проведения антикоагулянтной терапии. В случае использования высокой продленной эпидуральной блокады, катетеризацию эпидурального пространства следует выполнять накануне операции с целью минимизации риска образования эпидуральной гематомы. Данный метод можно считать методом выбора при операциях без искусственного кровообращения на работающем сердце. Операционная гемодилюция является эффективным способом кровосбережения и снижения рисков гемотранфузионных осложнений. Использование в периоперационном периоде перфторана у больных с низкой кислородной емкостью крови позволяет оптимизировать транспорт кислорода и способствовать благоприятному течению послеоперационного периода.

published abroad), 74 copyright certificates for inventions and patents, and in 97 dissertations including 16 doctoral theses. Scientific works of the Institute are presented in two editions of a bibliographic index, as well as in twelve volumes of a collection of scientific papers.

In 1952 the Laboratory employees were awarded the State (Stalin) Prize of the USSR. In 1970 a group of scientists at the Laboratory were awarded the USSR State Prize for a series of works on electropulse therapy. V. V. Moroz, a Corresponding Member of the RAS, was awarded the RF Government Prize for fundamental research in the field of medicine. The creation of perfluorocarbon media for the control of the vital activity of cells, organs and the body. In 2002 the Minister of Health of the Russian Federation awarded him the diploma of the first national award to the best doctors of Russia Prizvanye (Vocational Calling). In 2011 a group of scientists in the Institute (V. V. Moroz, a Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, the head of the project, G. A. Ryabov, an academician of RAMS, A. M. Golubev, Professor, Yu. A. Churlyayev, Professor, A. V. Vlasenko, Candidate of Medical Sciences) were awarded the 2010 RF Government Prize in Science and Technology for improving the efficiency of diagnosis and treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) based on the development and implementation of cutting-edge medical technology.

In 2017 the scientific staff of the Institute (A. N. Kuzovlev, A. Yu. Bedova, V. A. Sergunova) became laureates of the Moscow Government Prize for young scientists in the year 2016 for their scientific research «Increasing the efficacy of diagnosis and treatment of infectious complications of critical conditions on the basis of the development and implementation of latest technologies.» A number of the Institute's employees have been awarded the Presidential Scholarship, as well as other Russian and international awards.

The Institute will continue clinical and experimental studies of the mechanisms of development of critical conditions at the molecular, cellular, organ and organism levels, as well as the study of new methods for diagnosis and treatment of critical, terminal and postresuscitative conditions.

Recived 01.08.17

Проведены экспериментальные и клинические исследования отечественного перфторуглеродного препарата перфторан (В. В. Мороз). Доказано, что перфторан при внутривенном введении даже в малых дозах (1,5–2,5 мл/кг массы) нормализует структуру мембран эритроцитов, уменьшает активность перекисного окисления липидов в

мембранах эритроцитов по сравнению с базовой терапией в 1,6–3,2 раза (цитопротекторное действие), увеличивает индекс тканевой экстракции кислорода (в 1,3 раза) и его потребление (в 2,2 раза), уменьшает нарушения в свертывающей системе крови и тяжесть повреждения эндотелия (активность фактора Виллебранда снижается в 1,4 раза), уменьшает длительность коматозного состояния у больных на 6,5 суток, а летальность — на 20,9% по сравнению с базовой терапией. Компонентами механизма действия перфторана является выраженное противоотечное, противовоспалительное и ранозаживляющее действие, выявленные в эксперименте. Доказано, что у больных с хроническим гипоксическим поражением нижних конечностей перфторан увеличивает системный и местный кровоток в 1,5–2,7 раза, снижает периферическое сопротивление сосудов и улучшает кровенаполнение в зоне поражения в 2 раза, не вызывая синдрома «обкрадывания тканей».

С 1963 г. Институт осуществляет подготовку кадров через клиническую ординатуру и аспирантуру по специальности «Анестезиология и реаниматология» и «Патологическая физиология».

С 2005 г. Институт издает рецензируемый научно-практический журнал «Общая реаниматология», включенный в Перечень ВАК периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени или кандидата наук. С 2015 г. журнал входит в международную информационную базу данных «Scopus».

С 2001 г. в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского функционирует диссертационный совет Д 001.051.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук по специальности «Анестезиология и реаниматология и «Патологическая физиология» — медицинские науки.

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР сотрудничает с Европейским Советом по реанимации (European Resuscitation Council). Национальный совет по реанимации является полноправным членом Европейского совета по реанимации и его эксклюзивным представителем в Российской Федерации. Национальный совет по реанимации был создан в 2004 г. для объединения научно-практического потенциала регионов Российской Федерации в области анестезиологии-реаниматологии, анализа накопленного опыта, создания единых программ обучения методам первой помощи и сердечно-легочной реанимации, унифицированных методик, соответствующих международным требованиям. Национальным советом по реанимации с 2008 г. проводятся сертификационные курсы Европей-

ского совета по реанимации, подготовлено более 100 инструкторов, обучено более 5000 человек.

Результаты научной деятельности Института за последние 10 лет отражены в 44 монографиях; 101 учебниках и пособиях; 74 методических рекомендациях и инструкциях; 3665 статьях и тезисах, из которых 547 изданы за рубежом; 74 авторских свидетельствах на изобретения и патентах; 97 диссертациях, в том числе 18 докторских. Научные работы Института отражены в трех изданиях библиографического указателя, а также в 12 томах научных трудов.

В 1952 г. работы В. А. Неговского и сотрудников лаборатории удостоены Государственной (Сталинской) Премии СССР. В 1970 г. за цикл работ по электроимпульсной терапии группа ученых Лаборатории была удостоена Государственной премии СССР. За проведение фундаментальных исследований в области медицины «Создание перфторуглеродных сред для управления жизнедеятельностью клеток, органов и организма» (1999 г.) член-корреспондент РАН В.В.Мороз награжден Премией Правительства РФ, а в 2002 г. Министр здравоохранения Российской Федерации вручил ему диплом Первой Национальной Премии лучшим врачам России «Призвание». В 2011 г. сотрудники Института (член-корреспондент РАМН В. В. Мороз — руководитель работы, академик РАМН Г. А. Рябов, профессор А. М. Голубев, профессор Ю. А. Чурляев, к. м. н. А. В. Власенко, профессор Авдеев С. Н., академик РАМН Чучалин А. Г., профессор Алексеев В. Г., профессор Яковлев В. Н., профессор Ливанов Г. А.) получили Премию Правительства Российской Федерации 2010 г. в области науки и техники «За повышение эффективности диагностики и лечения ОРДС на основе разработки и внедрения новейших медицинских технологий».

В 2017 г. научные сотрудники Института А. Н. Кузовлев, А. Ю. Бедова, В. А. Сергунова стали лауреатами Премии Правительства Москвы молодым ученым за 2016 г. за научное исследование «Повышение эффективности диагностики и лечения инфекционных осложнений критических состояний на основе разработки и внедрения новейших технологий». Ряд сотрудников Института награждены Стипендией Президента Российской Федерации, а также иными российскими и международными наградами.

В Институте будут продолжены клинические и экспериментальные исследования механизмов развития критических состояний на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровнях, а также изучение новых методов диагностики и лечения критических, терминальных и постреанимационных состояний.

Поступила 01.08.17