



[www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)  
ISSN 1813-9779 (print)  
ISSN 2411-7110 (online)

# ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
Scientific-and-Practical Journal

**Том 13**

**Volume 13**

**№ 4**

Москва  
Moscow  
**2017**

**Новейшая система терапевтической контролируемой гипотермии Arctic Sun 5000 – Medivance (США)** оказывает протективное действие на жизненно важные органы, позволяет снизить скорость и интенсивность метаболических процессов, уменьшая потребность тканей в кислороде.

На сегодняшний день технология системы **Arctic Sun 5000** обеспечивает наиболее точный и быстрый уровень контроля температуры пациента за счет циркуляции воды в каналах манжет на гидрогелевой основе, имитирующих эффект погружения тела пациента в воду и обеспечивающих высокоэффективный, быстрый теплообмен, за счет полного и непрерывного контакта манжеты с кожей пациента.

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

- Остановкой сердца (постреанимационная болезнь)
- Травматическими повреждениями головного мозга
- Инсультом
- Печеночной энцефалопатией
- Медикаментозно не купируемой лихорадкой
- Инфарктом миокарда с подъемом ST



## novalung®

**Система экстракорпоральной мембранной вентиляции iLA (interventional Lung Assist) – Novalung**

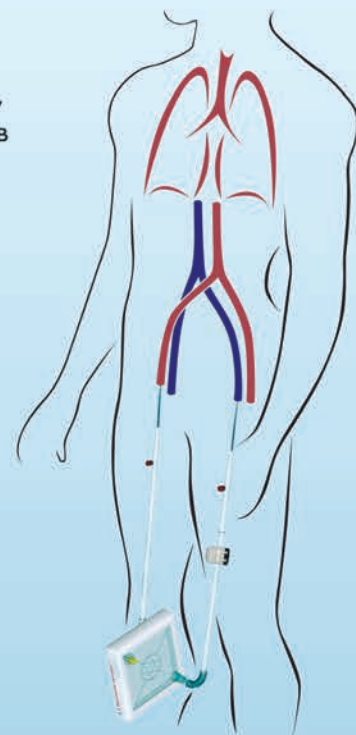
**Система iLA** обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию  $\text{CO}_2$ , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами ИВЛ.

**Система iLA** служит мостом к выздоровлению у пациентов с тяжелым: РДСВ, не прибегая к агрессивным режимам вентиляции.

**iLA** позволяет успешно лечить пациентов с не купируемым астматическим статусом, эффективно удаляя  $\text{CO}_2$  из организма в протективных режимах вентиляции.

Подсоединение **системы iLA** осуществляется пункционным методом через бедренную артерию/бедренную вену, поток крови обеспечивается за счет артерио-венозной разницы давлений, без насоса, что делает данную процедуру относительно простой и доступной в широкой клинической практике.

Объем заполнения системы составляет 250 мл.  
 Поток крови регулируемый: от 0,5 до 4,5 л/мин.



[www.schag.ru](http://www.schag.ru)

– эксклюзивный дистрибьютор в России

ЗАО «ШАГ»  
 119002, г. Москва,  
 Карманицкий пер., д. 9  
 Арбат Бизнес Центр, офис 501А  
 т. +7 (495) 956-13-09,  
 ф. +7 (495) 956-13-10

ООО «ШАГ Северо-Запад»  
 193318, г. Санкт-Петербург,  
 ул. Ворошилова, д. 2  
 Бизнес Центр «Охта», офис 206  
 т. +7 (812) 440-92-21,  
 ф. +7 (812) 440-73-90

ООО «ШАГ-Юг»  
 344091,  
 г. Ростов-на-Дону,  
 пр-кт Стачки, д. 245  
 т. +7 (863) 298-00-76,  
 т./ф. +7 (863) 266-74-36

# ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**В. В. МОРОЗ,**

*Заслуженный деятель науки РФ,  
член-корреспондент РАН, профессор,  
научный руководитель  
Научно-исследовательского института  
общей реаниматологии  
им. В. А. Неговского ФНКЦ РР*

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Г. А. РЯБОВ,**

*Академик РАН, профессор,  
главный научный сотрудник  
Научно-исследовательского института  
общей реаниматологии  
им. В. А. Неговского ФНКЦ РР*

**А. М. ГОЛУБЕВ,**

*Заслуженный деятель науки РФ,  
профессор, зам. руководителя по научной работе  
Научно-исследовательского института  
общей реаниматологии  
им. В. А. Неговского ФНКЦ РР*

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**И. Г. БОБРИНСКАЯ,**

*профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии  
Московского государственного  
медико-стоматологического университета*

**Л. БОССАРТ,**

*профессор, член консультативного комитета  
Европейского совета по реанимации, Бельгия*

**А. А. БУНЯТЯН,**

*академик РАН, профессор, зав. отделом  
анестезиологии-реаниматологии Российского  
научного центра хирургии им. Б. В. Петровского,  
профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии  
Первого Московского государственного медицинского  
университета им. И. М. Сеченова*

**О. А. ДОЛИНА,**

*профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии  
Первого Московского государственного  
медицинского университета им. И. М. Сеченова*

**А. А. ЗВЯГИН,**

*профессор, главный научный сотрудник Института  
хирургии им. А. В. Вишневского, (Москва)*

**В. Л. ЗЕЛЬМАН,**

*академик РАН, профессор,  
зав. отделением нейроанестезиологии, профессор неврологии  
и нейрохирургии, Медицинская школа Keck, США*

**Н. А. КАРПУН,**

*д.м.н., зам. главного врача по медицинской части  
Городской клинической больницы  
№ 68 Департамента здравоохранения города Москвы*

**И. А. КОЗЛОВ,**

*профессор, профессор кафедры анестезиологии и реанимации  
Московского областного научно-исследовательского  
клинического института им. М. Ф. Владимирского*

**П. КОХАНЕК,**

*профессор, руководитель Центра исследований  
проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет  
Питтсбурга, США*

**А. Н. КУЗОВЛЕВ,**

*д.м.н., зав. лабораторией клинической  
патофизиологии критических состояний  
НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского  
ФНКЦ РР, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии  
МГМСУ им. А. И. Евдокимова,  
Директор и организатор курсов  
Европейского совета по реанимации (Россия)*

# GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Journal

### EDITOR-IN-CHIEF

**Viktor V. MOROZ,**

*MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS,  
Honored Scientist of Russia, Scientific Director,  
V. A. Negovsky Scientific  
Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitation*

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

**Gennady A. RYABOV,**

*MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS  
Chief Scientist, V. A. Negovsky Scientific  
Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitation*

**Arkady M. GOLUBEV,**

*MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of Russia,  
Deputy Director (Science), V. A. Negovsky Scientific  
Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitation*

### EDITORIAL COUNCIL

**Irina G. BOBRINSKAYA,**

*MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, Moscow Medical  
Dental University (Moscow, Russia)*

**Leo L. BOSSAERT,**

*MD, Professor, Member, Board of Advisory Committee, European  
Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)*

**Armen A. BUNYATYAN,**

*MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, Head, Section  
of Anesthesiology and Reanimatology, B.V. Petrovsky Russian  
Research Surgical Center, Professor, Department  
of Anesthesiology and Reanimatology,  
I. M. Sechenov 1<sup>st</sup> Moscow  
State Medical University (Moscow, Russia)*

**Olga A. DOLINA,**

*MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, I. M. Sechenov 1<sup>st</sup> Moscow State  
Medical University (Moscow, Russia)*

**Alfred A. ZVYAGIN,**

*MD, PhD, DSc, Professor, Chief Scientist, A. V. Vishnevsky  
Institute of Surgery (Moscow, Russia)*

**Vladimir L. ZELMAN,**

*Member of RAS, Professor, Director of Neuroanesthesia,  
Keck School of Medicine, Professor of Neurology and Neurological  
Surgery, Keck School of Medicine (USA)*

**Nikolai A. KARPUN,**

*MD, PhD, DSc, Vice-Chairman in Anesthesiology,  
the 68<sup>th</sup> Moscow City Hospital  
(Moscow, Russia)*

**Igor A. KOZLOV,**

*MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology  
and Resuscitation, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional  
Research Clinical Institute*

**Patrick M. KOCHANNEK,**

*MD, FCCM, Professor, Director, P. Safar Center  
for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School  
of Medicine (USA)*

**Artem N. KUZOVLEV,**

*MD, Dr. Med, Head of Laboratory of Clinical Pathophysiology  
of Critical States of the V. A. Negovsky Research Institute  
of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Assistant Professor  
of the Anesthesiology Department of the A. I. Evdokimov  
Medical-Dental University, Course Director of the European  
Resuscitation Council (Russia)*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>В. В. ЛИХВАНЦЕВ,</b><br/>профессор, зав. реаниматологическим отделом Московского<br/>областного научно-исследовательского клинического<br/>института им. М. Ф. Владимирского</p> <p><b>Е. А. ЛУЖНИКОВ,</b><br/>академик РАН, профессор, зав. научным отделом лечения<br/>острых отравлений Научно-исследовательского института<br/>скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента<br/>здравоохранения города Москвы</p> <p><b>Ю. В. МАРЧЕНКОВ,</b><br/>д.м.н., зав. отделением реаниматологии Городской<br/>клинической больницы им. С. П. Боткина<br/>Департамента здравоохранения города Москвы</p> <p><b>И. Ф. ОСТРЕЙКОВ,</b><br/>профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии<br/>и токсикологии Российской медицинской академии<br/>последипломного образования (Москва)</p> <p><b>Г. В. ПОРЯДИН,</b><br/>член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой<br/>патологической физиологии Российского национального<br/>исследовательского медицинского университет им. Н. И.<br/>Пирогова Минздрава России</p> <p><b>В. И. РЕШЕТНЯК,</b><br/>профессор, ученый секретарь<br/>Научно-исследовательского института<br/>общей реаниматологии<br/>им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР</p> <p><b>С. В. СВИРИДОВ,</b><br/>профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии<br/>Российского национального исследовательского<br/>медицинского университета им. Н. И. Пирогова, (Москва)</p> <p><b>Е. А. СПИРИДОНОВА,</b><br/>профессор, д. м. н., ученый секретарь Национального<br/>научно-практического центра детской гематологии,<br/>онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева минздрава России</p> <p><b>С. Е. ХОРОШИЛОВ,</b><br/>д.м.н., начальник отделения гемодиализа<br/>Главного военного клинического госпиталя<br/>им. Н. Н. Бурденко</p> <p><b>А. М. ЧЕРНЫШ,</b><br/>профессор, зав. лабораторией биофизики<br/>мембран клеток при критических состояниях<br/>Научно-исследовательского института<br/>общей реаниматологии<br/>им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР</p> <p><b>Ю. Л. ШЕВЧЕНКО,</b><br/>академик РАН, профессор,<br/>президент Национального медико-хирургического<br/>центра им. Н. И. Пирогова</p> <p><b>И. В. ЯРЕМА,</b><br/>член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой хирургии<br/>Московского государственного<br/>медико-стоматологического университета</p> | <p><b>Valery V. LIKHVANTSEV,</b><br/>MD, PhD, DSc, Professor, Head, Reanimatology Department,<br/>M. F. Vladimirsky Moscow Region<br/>Clinical Research Institute (Moscow, Russia)</p> <p><b>Evgeny A. LUZHNIKOV,</b><br/>MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, Head, Research Section<br/>for the treatment of acute poisoning, N. V. Sklifosofsky Moscow<br/>Research Institute of Emergency Medicine, Chief toxicologist,<br/>Russian Ministry of Public Health (Moscow, Russia)</p> <p><b>Yury V. MARCHENKOV,</b><br/>MD, PhD, DSc, Head, Intensive Care Unit,<br/>S. P. Botkin Moscow City Hospital<br/>(Moscow, Russia)</p> <p><b>Ivan F. OSTREYKOV,</b><br/>MD, PhD, DSc, Professor, Head Department of Anesthesiology,<br/>Reanimatology and Toxicology, Medical Academy<br/>of Postgraduate Education, (Moscow, Russia)</p> <p><b>Gennady V. PORYADIN,</b><br/>MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS,<br/>Head, Department of Pathological Physiology,<br/>N. I. Pirogov's Russian National Research Medical<br/>University (Moscow, Russia)</p> <p><b>Vasily I. RESHETNYAK,</b><br/>MD, PhD, DSc, Professor, Academic Secretary, V. A. Negovsky<br/>Scientific Research Institute of General Reanimatology,<br/>Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine<br/>and Rehabilitation (Moscow, Russia)</p> <p><b>Sergey V. SVIRIDOV,</b><br/>MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology<br/>and Reanimatology, N. I. Pirogov's Russian National Research<br/>Medical University (Moscow, Russia)</p> <p><b>Elena A. SPIRIDONOVA,</b><br/>MD, PhD, DSc, Professor, Academic Secretary, D. Rogachev<br/>National Scientific Practical Centre of Pediatric Hematology,<br/>Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia</p> <p><b>Sergey E. KHOROSHILOV,</b><br/>MD, PhD, DSc., Head, Extracorporeal Detoxication Unit,<br/>N. N. Burdenko Main Clinical Military Hospital,<br/>Russian Ministry of Defence (Moscow, Russia)</p> <p><b>Alexander M. CHERNYSH,</b><br/>PhD, DSc., Professor, Head, Laboratory of biophysics<br/>of cell membranes of critical illness, V. A. Negovsky<br/>Scientific Research Institute of General Reanimatology,<br/>Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine<br/>and Rehabilitation (Moscow, Russia)</p> <p><b>Yury L. SHEVCHENKO,</b><br/>MD, PhD, DSc., Professor, Member of RAS, President,<br/>N. I. Pirogov National Medical Surgical Center,<br/>Russian Ministry of Public Health (Moscow, Russia)</p> <p><b>Ivan V. YAREMA,</b><br/>MD, PhD, DSc., Professor, Corr. Member of RAS,<br/>Honored Scientist of Russia, Head, Department of Surgery,<br/>Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)</p> |
| <p><b>НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><b>SCIENTIFIC EDITORS</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>В. М. ПИСАРЕВ,</b><br/>профессор, зав. лабораторией<br/>молекулярных механизмов<br/>критических состояний Научно-исследовательского<br/>института общей реаниматологии<br/>им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР</p> <p><b>Д. А. ОСТАПЧЕНКО,</b><br/>д.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии<br/>Городской клинической больницы №1 им. Н. И. Пирогова<br/>Департамента здравоохранения города Москвы</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><b>Vladimir M. PISAREV,</b><br/>MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory<br/>of molecular mechanisms of critical illness,<br/>V. A. Negovsky Scientific Research Institute<br/>of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center<br/>of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)</p> <p><b>Dmitry A. OSTAPCHENKO,</b><br/>MD, PhD, DSc, Head, Intensive Care Unit<br/>N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1<br/>(Moscow, Russia)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p><b>EDITORIAL BOARD</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>С. БАРАМИ,</b><br/>профессор, избранный президент<br/>Международного общества по изучению шока,<br/>Институт экспериментальной и клинической травматологии<br/>им. Л. Больцмана (Вена, Австрия)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><b>Soheyl BAHRAMI,</b><br/>Professor, PhD, The International Federation<br/>of Shock Society (IFSS) President-Elect,<br/>Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical<br/>Traumatology (Vienna, Austria)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

---

**Г. А. БОЯРИНОВ,**  
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии  
Нижегородской государственной  
медицинской академии (Н.-Новгород)

**М. А. ВЫЖИГИНА,**  
профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии  
Первого Московского государственного  
медицинского университета им. И. М. Сеченова

**Г. В. ГВАК,**  
д.м.н., зав. отделением анестезиологии-реаниматологии  
Областной детской клинической больницы (Иркутск)

**Г. А. ГОРОДНИК,**  
профессор, зав. кафедрой анестезиологии,  
интенсивной терапии и медицины неотложных состояний  
Донецкого национального медицинского университета  
им. М. Горького, зав. отделением нейрохирургической  
интенсивной терапии Донецкого клинического  
территориального медицинского объединения (Донецк)

**Е. В. ГРИГОРЬЕВ,**  
профессор, зам. директора по научной и лечебной работе  
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых  
заболеваний СО РАН (Кемерово)

**А. И. ГРИЦАН,**  
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии  
Красноярского государственного медицинского университета  
(Красноярск)

**В. Т. ДОЛГИХ,**  
профессор, зав. кафедрой патологической физиологии  
с курсом клинической патофизиологии  
Омской государственной медицинской академии (Омск)

**М. Н. ЗАМЯТИН,**  
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии  
Института усовершенствования врачей  
Национального медико-хирургического центра  
им. Н. И. Пирогова (Москва)

**И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ,**  
профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии  
и трансфузиологии Кубанского государственного  
медицинского университета (Краснодар)

**Ж.-М. КАВАЙОН,**  
Европейское общество по изучению шока,  
зав. лабораторией изучения цитокинов и воспаления,  
Институт Пастера (Париж, Франция)

**В. Б. КОШЕЛЕВ,**  
профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической  
физиологии факультета фундаментальной медицины  
Московского государственного университета  
им. М. В. Ломоносова (Москва)

**Г. А. ЛИВАНОВ,**  
профессор, ведущий научный сотрудник  
НИИ скорой медицинской помощи  
им. И. И. Джанелидзе (С.-Петербург)

**В. Н. ЛУКАЧ,**  
профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии  
Омской государственной медицинской академии (Омск)

**Д. М. САБИРОВ,**  
профессор, ректор Ташкентского института  
усовершенствования врачей, зав. кафедрой  
«Анестезиологии и реаниматологии» ТашИУВ,  
Главный анестезиолог реаниматолог министерства  
здравоохранения Республики Узбекистан,  
Председатель Ассоциации анестезиологов  
и реаниматологов Республики Узбекистан

**Д. В. САДЧИКОВ,**  
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии  
Государственного медицинского университета (Саратов)

**Gennady A. BOYARINOV,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, Nizhniy Novgorod State Medical Academy  
(Nizhniy Novgorod, Russia)

**Margarita A. VYZHIGINA,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, I. M. Sechenov 1<sup>st</sup> Moscow State  
Medical University (Moscow, Russia)

**Gennady V. GVAK,**  
MD, PhD, DSc, Head, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, Regional Children's Hospital (Irkutsk, Russia)

**Georgy A. GORODNIK,**  
DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology,  
Intensive Care and Critical Care Medicine,  
M. Gorky Donetsk National Medical University;  
Head, Department of Neurosurgical Intensive Care,  
Donetsk Territorial Medical Association

**Evgeny V. GRIGORYEV,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director (Science),  
Research Scientific Institute of Clinical Studies  
of complex problems of cardiovascular diseases,  
Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)

**Alexey I. GRITSAN,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, Krasnoyarsk State Medical University  
(Krasnoyarsk, Russia)

**Vladimir T. DOLGIH,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of pathological  
physiology with the clinical course of pathophysiology,  
Omsk State Medical Academy (Omsk, Russia)

**Michael N. ZAMYATIN,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, Institute of Advanced Medical Studies,  
N. I. Pirogov National Medical Surgery Center  
(Moscow, Russia)

**Igor B. ZABOLOTSKIY,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology,  
Resuscitation and Transfusion Medicine, Kuban State Medical  
University (Krasnodar, Russia)

**Jean-Marc CAVAILLON,**  
DSc, European Shock Society (ESS)  
and the Head of the Cytokines & Inflammation Unit,  
Institute Pasteur (Paris, France)

**Vladimir B. KOSHELEV,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department  
of Normal and Pathological Physiology,  
Faculty of Fundamental Medicine,  
Moscow State University (Moscow, Russia)

**Georgy A. LIVANOV,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Chief Scientist, I. I. Dzhanelidze  
Institute of Emergency Medical Care  
(St. Petersburg, Russia)

**Valery N. LUKACH,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, Omsk State Medical Academy (Omsk, Russia)

**Djurabay M. SABIROV,**  
DSc, Professor, Rector of Tashkent Institute  
of Postgraduate Medical Education (TIPME),  
Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care TIPME,  
Chief of Anesthesiology and Intensive Care of the Ministry  
of Health of the Republic of Uzbekistan,  
Chairman of the Association Anesthesiologists  
and Intensive Care of the Republic of Uzbekistan

**Dmitry V. SADCHIKOV,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, State Medical University (Saratov, Russia)

---

**Г. СИЛВЕЙ,**  
профессор кафедры анестезиологии,  
Медицинская школа Mount Sinai, США

**Л. В. УСЕНКО,**  
член-корреспондент УАМН, профессор, зав. кафедрой  
анестезиологии-реаниматологии Днепропетровской  
медицинской академии, (Днепропетровск, Украина)

**Н. Д. УШАКОВА,**  
профессор, руководитель отдела  
экстракорпоральных методов лечения  
Ростовского научно-исследовательского  
онкологического института, (Ростов-на-Дону)

**А. М. ХАДЖИБАЕВ,**  
д. м. н., профессор, Генеральный директор Республиканского  
научного центра экстренной медицинской помощи  
министерства здравоохранения Республики Узбекистан

**Н. В. ШАПОВАЛОВА,**  
профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии  
Воронежской государственной  
медицинской академии (Воронеж)

Технический секретарь Н. В. Голубева

Учредитель журнала  
«Общая реаниматология»  
© Фонд «Медицина критических состояний»  
Издатель журнала  
«Общая реаниматология»

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии  
им. В. А. Неговского ФНКИ  
реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Адрес редакции:  
107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.  
Тел./факс: +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73;  
+7-495-694-27-08; +7-495-694-65-05  
E-mail: journal\_or@mail.ru.

Рецензируемый журнал «Общая реаниматология»  
зарегистрирован Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства в сфере массовых  
коммуникаций и охране культурного наследия  
02 ноября 2004 года.  
Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-18690  
© Оригинал-макет подготовлен в научно-организационном  
отделе НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского  
ФНКИ реаниматологии и реабилитологии  
Верстка С. В. Шишков

**Индекс издания по каталогу ООО «Книга-Сервис»:**

**46338** — для индивидуальных подписчиков.

Установочный тираж 3000 экз.

Периодичность выхода: 6 раз в год.

Подписано в печать 05.09.17.

Отпечатано в типографии:

ООО «Advanced Solutions»

119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1.

E-mail: om@aov.ru. Цена свободная.

**Рецензируемый журнал «Общая реаниматология»:**

- включен в реферативные и справочные издания:  
**SCOPUS (с 2015 года),**  
Российский Индекс научного цитирования (РИНЦ)  
RSCI на платформе Web of Science  
Index Copernicus International PLC,  
Каталог периодических изданий Ульрих,  
Реферативный журнал ВИНТИ (ВИНТИ РАН),
- **входит в Перечень ВАК** периодических научных и  
научно-технических изданий, выпускаемых в Российской  
Федерации, в которых рекомендуется публикация основ-  
ных результатов диссертаций на соискание ученой степе-  
ни доктора или кандидата наук
- имеет двухлетний импакт-фактор в РИНЦ — 1,374
- публикует рукописи бесплатно

**George SILVAY,**  
MD, Professor, Department of Anesthesiology,  
Mount Sinai School of Medicine, (New York, USA)

**Ludmila V. USENKO,**  
Corr. Member of UAMS, MD, PhD, DSc, Professor,  
Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology,  
Dnepropetrovsk Medical Academy (Dnepropetrovsk, Ukraine)

**Natalia D. USHAKOVA,**  
MD, PhD, DSc, Professor,  
Head, Department of extracorporeal therapies,  
Rostov Cancer Research Institute,  
(Rostov-on-Don, Russia)

**Abdukhakim M. KHADJIBAEV,**  
MD, Professor, Director General, Republican Research Center  
of Emergency Medicine, Ministry of Health of the Republic  
of Uzbekistan

**Nina V. SHAPOVALOVA,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, Voronezh State Medical Academy  
(Voronezh, Russia)

Technical Secretary: Natalia V. Golubeva

The founder of the journal  
«Obshchaya Reanimatologiya» (General Reanimatology)  
© «Emergency Medicine» Fund

The publisher of the journal  
«Obshchaya Reanimatologiya» (General Reanimatology)

V. A. Negovsky Research Institute  
of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Editorial Office address  
25 Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031.  
Tel./fax: +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73;  
+7-495-694-27-08; +7-495-694-65-05  
E-mail: journal\_or@mail.ru

Peer-reviewed «General Reanimatology» Journal is registered  
in the Federal Inspection Service for the compliance  
with the legislation regarding mass media communication  
and cultural heritage protection  
(November 2, 2004).

Registration certificate PI No. FC77-18690  
Artwork: Research-Organizational Department,  
V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitology  
Page-proof — Sergey V. Shishkov

**Index 46338** — for individual subscribers  
(refer to catalog of ООО «Книга-Сервис»).

Circulation — 3000 copies.

The periodicity is 6 numbers per year. The Journal Volume 13 №4  
is scheduled to be published 05.09.17

Printed in printing house:

Ltd. «Advanced Solutions»

19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia

E-mail: om@aov.ru

**Peer-reviewed «General Reanimatology» Journal:**

- It is indexed and abstracted in:  
**SCOPUS (Sinse 2015),**  
Russian Science Citation Index (RSCI)  
Index Copernicus International PLC,  
Ulrich's Periodicals Directory Abstract Journal,  
Russian Institute for Scientific and Technical  
Information (VINITI RAS),
- **It is included in the Supreme Certifying Commission  
List of Russian periodical and research issues** in which  
the publication of Postgraduate education works (PhD, DSc)  
are recommended
- Two-year Impact Factor 1,374 (Russian Science Citation  
Index)
- Manuscripts are published free-of-charge

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

Постреанимационные изменения экспрессии  
мозгового нейротрофического фактора (BDNF):  
взаимосвязь с процессом гибели нейронов  
*М. Ш. Аврущенко, И. В. Острова*

Характеристика общепатологических  
процессов в легких при отравлении клозапином  
*О. Л. Романова, Д. В. Сундуков,  
А. М. Голубев, М. Л. Благодрагов,  
М. А. Голубев*

Влияние температуры  
эритроцитарной взвеси на морфологию  
и наноструктуру клеточных мембран  
*В. А. Сергунова, О. Е. Гудкова,  
Е. А. Манченко, Е. К. Козлова,  
И. Г. Бобринская, А. М. Черныш,  
А. П. Козлов*

## КАРДИОПРОТЕКТОРЫ

Применение экзогенного фосфокреатина  
у пациентов пожилого и старческого возраста,  
оперируемых по поводу колоректального рака

*В. Н. Дербугов, А. Л. Потапов,  
В. И. Потиевская, Я. М. Хмелевский*

Дексмететомидин как кардиопротектор  
в кардиохирургии (обзор)  
*И. А. Козлов, Т. В. Клыпа, И. О. Антонов*

## ОПТИМИЗАЦИЯ РАБОТЫ ОРИТ

Дефекты оказания медицинской помощи  
пациентам с острой дыхательной  
недостаточностью в отделениях реанимации  
и интенсивной терапии  
*А. В. Дац, Л. С. Дац, И. В. Хмельницкий*

ЭТИКА И НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ  
БАЗА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ-  
РЕАНИМАТОЛОГИИ

Возможность лечения лекарственными  
препаратами, приобретенными за счет  
пациента, в отделениях реанимации  
медицинских организаций  
*О. Ю. Александрова, А. А. Соколов*

EXPERIMENTAL  
STUDIES

6 Postresuscitative Changes of Brain-Derived  
Neurotrophic Factor (BDNF) Protein Expression:  
Association Following Neuronal Death  
*Maria Sh. Avrushchenko, Irina V. Ostrova*

22 Characteristics of General Pathological Processes  
in the Lungs with Clozapine Poisoning  
*Olga L. Romanova, Dmitry V. Sundukov,  
Arkady M. Golubev, Mikhail L. Blagodarov,  
Mikhail A. Golubev*

30 The Effect of the Erythrocyte Suspension  
Temperature on the Morphology  
and Nanostructure of Cell Membranes  
*Viktoria A. Sergunova, Olga E. Gudkova,  
Ekaterina A. Manchenko, Elena K. Kozlova,  
Irina G. Bobrinskaya, Alexander M. Chernysh,  
Alexander P. Kozlov*

## CARDIOPROTECTORS

38 Exogenous Phosphocreatine Application  
in Elderly and Senile Patients Operated  
for Colorectal Cancer

*Viktor N. Derbugov, Alexander L. Potapov,  
Vera I. Potievskaya, Yakov M. Khmelevski*

46 Dexmedetomidine as a Cardioprotector  
in Cardiac Surgery (Review)  
*Igor A. Kozlov, Tatiana V. Klypa, Igor O. Antonov*

## OPTIMIZATION OF ICU

64 Insufficiency of Medical Care  
for Patients with Acute  
Respiratory Failure  
*Andrei V. Dats, Ludmila S. Dats,  
Igor V. Khmel'nitskii*

ETHICS AND LEGISLATION  
IN INTENSIVE  
CARE

73 The Possibility to Use Medications  
Purchased at The Expense  
of a Patient in Intensive Care Units  
of Healthcare Institutions  
*Oksana Yu. Aleksandrova, Aleksey A. Sokolov*

## Постреанимационные изменения экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF): взаимосвязь с процессом гибели нейронов

М. Ш. Аврущенко, И. В. Острова

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

## Postresuscitative Changes of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein Expression: Association With Neuronal Death

Maria Sh. Avrushchenko, Irina V. Ostrova

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

**Цель:** выявить взаимосвязь между уровнем экспрессии BDNF и развитием постреанимационной гибели нейронов в высокочувствительных к гипоксии отделах мозга.

**Материалы и методы.** На разных сроках постреанимационного периода (1-, 4-, 7-, 14-е сутки) исследовали состояние высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяций (пирамидные нейроны гиппокампа и клетки Пуркинье мозжечка) у белых половозрелых крыс-самцов, перенесших 10-минутную остановку системного кровообращения (пережатие сосудистого пучка сердца). Контролем служили ложноперицированные животные. Проводили иммуногистохимическое выявление BDNF-иммунореактивных нейронов с последующим определением оптической плотности, числа клеток с разным уровнем экспрессии BDNF и общего числа нейронов на 1 мм длины их слоя. Использовали системы анализа изображений (компьютер Intel, микроскоп Olympus BX-41, программы ImadageScopeM, ImageJ 1,48v, Excel 2007). Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0. с использованием критериев  $\lambda$  Колмогорова-Смирнова, U-критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Установили динамику постреанимационных сдвигов BDNF-иммунореактивности нейрональных популяций пирамидных клеток гиппокампа и клеток Пуркинье мозжечка. Показали, что в обеих нейрональных популяциях происходит снижение уровня экспрессии BDNF, что сопровождается гибелью нейронов. Установили, что процесс выпадения (гибели) клеток Пуркинье мозжечка происходит к 4-м суткам после реанимации, а пирамидных нейронов гиппокампа — только к 7-м. Существенно, что в обеих нейрональных популяциях гибели подвергаются BDNF- негативные и слабопозитивные нервные клетки.

**Заключение.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии взаимосвязи между сдвигами экспрессии BDNF и постреанимационной гибелью нейронов. Показано, что в высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяциях гибели подвергаются только неэкспрессирующие и слабоэкспрессирующие BDNF клетки. Полученные результаты дают основание заключить, что уровень экспрессии BDNF в нейронах является одним из факторов, оказывающих существенное влияние на их устойчивость к ишемии-реперфузии. Обсуждается возможность активации уровня экспрессии эндогенного BDNF для предотвращения гибели нейронов.

**Ключевые слова:** мозговой нейротрофический фактор (BDNF), постреанимационный период; гибель нейронов; пирамидные клетки гиппокампа; клетки Пуркинье мозжечка; иммуногистохимия; оптическая плотность; морфометрический анализ

**Aim of the study:** to evaluate expression level of BDNF and its association with the postresuscitative neuronal death in highly hypoxia-sensitive brain regions.

**Materials and methods.** Cardiac arrest in adult albino male rats was evoked by intrathoracic clamping of supracardiac bundle of vessels for 10 min. Pyramidal neurons of the hippocampus and Purkinje cells of the cerebellum were analyzed at various time points after resuscitation (days 1, 4, 7, 14). Sham-operated rats served as controls. The expression of BDNF protein was immunohistochemically determined. The BDNF expression level was determined by evaluation on the base of the average optical density. The number of neurons with different BDNF expression levels and the total number of neurons per 1 mm of the layer length were computed. Image analysis systems (Intel personal computer, Olympus BX-41 microscope, ImageScopeM, ImageJ 1,48v and MS Excel 2007 software packages) were used in the study. Data statistical processing was performed with the aid of Statistica 7.0 program and Kolmogorov-Smirnov  $\lambda$ -test, Mann-Whitney U-test and Student's t-test.

Адрес для корреспонденции:

Мария Аврущенко  
E-mail: maria\_avr@mail.ru

Correspondence to:

Maria Avrushchenko  
E-mail: maria\_avr@mail.ru

**Results.** The dynamics of postresuscitative shifts of BDNF immunoreactivity in neuronal populations of hippocampal pyramidal cells and cerebellar Purkinje cells was established. It was shown that the level of BDNF expression within the two neuronal populations decreased, that was accompanied by neuronal death. In the Purkinje cell population the neuronal death occurred by the 4<sup>th</sup> day after resuscitation, while in the hippocampus, it occurs only by the 7<sup>th</sup> day. Notably, only BDNF-negative neurons or neurons with low level of BDNF expression died in both neuronal populations.

**Conclusion.** The results of the study indicate the existence of an interrelation between the shifts in BDNF expression and the postresuscitative neuronal death. It was shown that only the cells with none or poor BDNF expression underwent death in highly hypoxia-sensitive neuronal populations. The results suggest that the level of BDNF expression is one of factors that have a significant effect on neuronal resistance to ischemia-reperfusion. A possibility of induction of the endogenous BDNF expression in order to prevent neuronal death is discussed.

**Key words.** *brain derived neurotrophic factor (BDNF); postresuscitative period; neuronal death; pyramidal cells of the hippocampus; Purkinje cells of the cerebellum; immunohistochemistry; mean optical density; morphometric analysis*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-6-21

## Введение

Для разработки патогенетически обоснованных подходов к профилактике и коррекции постгипоксических энцефалопатий необходимо исследовать закономерности процесса повреждения нейронов, а также выявлять факторы, способствующие поддержанию их устойчивости после ишемии-реперфузии. Это обусловлено наличием тесной взаимосвязи между восстановлением функции мозга в постреанимационном периоде и выраженностью изменений, происходящих на уровне нейрональных популяций [1–3]. Важную роль в защите мозга после ишемии-реперфузии играют эндогенные нейропротективные факторы. Ранее нами было показано значение уровня экспрессии ряда таких факторов (белки теплового шока семейства HSP70, глюкозо-регулируемый белок GRP78, глиальный нейротрофический фактор GDNF, основной фактор роста фибробластов bFGF) в предупреждении постреанимационной гибели нейронов [4–7]. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) называют одним из ключевых медиаторов выживания и восстановления нейронов [8, 9]. Он вовлечен в регуляцию нейронального развития, синаптическую пластичность, формирование процессов обучения и памяти [10–13]. Важная роль BDNF в нейропротекции и восстановлении функции мозга при различных патологических процессах широко обсуждается [14–18, 11, 8, 9].

Существенно, что BDNF характеризуется нейротрофическим действием для самых разных нейрональных популяций (холинергические и дофаминергические нейроны, мотонейроны, сенсорные нейроны), что обуславливает его потенциальные эффекты при многочисленных неврологических заболеваниях [19]. Именно поэтому применение BDNF стало основой для экспериментальной разработки подходов к защите мозга при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона,

## Introduction

The development of pathogenetically substantiated approaches to the prevention and correction of posthypoxic encephalopathies requires thoroughly studying the regularities of the process of neuronal damage and identifying the factors that contribute to the neuron resistance to ischemia-reperfusion. The reasons for these approaches are based on close relationship between the postresuscitative brain function recovery and the severity of changes in neuronal populations [1–3]. Endogenous neuroprotective factors play an important role in the brain recovery after ischemia-reperfusion. Earlier, we showed the significance of the expression level of a number of such factors (heat shock proteins of the HSP70 family, glucose-regulated protein GRP78, glial neurotrophic factor GDNF, basic fibroblast growth factor bFGF) in the prevention of postresuscitative neuronal death [4–7]. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) is currently considering as the key mediators of neuronal survival and recovery [8, 9]. This factor is involved in the regulation of neuronal development, synaptic plasticity, learning and memory processes [10–13]. The important role of BDNF in neuroprotection and brain function recovery from various pathological conditions has been discussed [14–18, 11, 8, 9].

It is important that BDNF is characterized by a neurotrophic effect for a wide variety of neuronal populations (cholinergic and dopaminergic neurons, motoneurons, sensory neurons), which causes its potential effects in various neurological diseases [19]. For this reason the use of BDNF has become a basis for the experimental development of approaches to brain protection in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's chorea, as well as stroke, brain trauma, depression, drug addiction, schizophrenia and multiple sclerosis [20–28, 9, 13].

Numerous experimental studies indicate that the use of exogenous BDNF after ischemia reduces the size of the cerebral infarction and improves functional

хорее Гентингтона, а также при инсульте, травме мозга, депрессии, наркомании, шизофрении и рассеянном склерозе [20–28, 9, 13].

Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что применение экзогенного BDNF после ишемии уменьшает размеры инфаркта мозга и улучшает функциональное восстановление [29–36, 8, 14]. Вместе с тем, имеющиеся в литературе данные о постишемических изменениях экспрессии BDNF неоднозначны и различаются по направлению, локализации и динамике выявленных сдвигов [37–40]. В связи с вышесказанным целью исследования стало выявление взаимосвязи между уровнем экспрессии BDNF и развитием постреанимационной гибели нейронов в высокочувствительных к гипоксии отделах мозга.

### Материал и методы

Исследовали мозг 25-и белых нелинейных половозрелых крыс-самцов массой 190–250 г, перенесших 10-минутную остановку сердца (внутриторакальное пережатие сосудистого пучка сердца) [41]. Через 1, 4, 7, 14 дней после реанимации (непрямой массаж сердца в сочетании с искусственной вентиляцией легких воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом «Animal Respirator» фирмы «SMT Geratehandel» с внутритрахеальным введением раствора адреналина в дозе 0,1 мг/кг) животных выводили из эксперимента декапитацией под наркозом (по 5–7 животных на каждый срок постреанимационного периода). Контролем служили ложнооперированные крысы ( $n=10$ ). Эксперименты проводили согласно рекомендациям Этического комитета ФГБНУ НИИ общей реаниматологии имени В. А. Неговского в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР №755 от 12.08.1977).

Исследовали постреанимационные изменения высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяций клеток Пуркинью коры мозжечка и пирамидных нейронов гиппокампа (сектор CA4). Выявление мозгового нейротрофического фактора (BDNF) проводили с помощью иммуногистохимических исследований прямым пероксидазно-антипероксидазным методом с использованием поликлональных антител к BDNF (разведение 1:50) (Santa Cruz Biotechnology Inc., USA) и визуализирующей системы LSAB Kit (DAKO, Glostrup, Denmark). Иммуногистохимическую реакцию контролировали инкубацией срезов со всеми реагентами кроме первичных антител.

Интенсивность экспрессии BDNF в цитоплазме нейронов оценивали с помощью программы анализа изображений ImageJ 1.48v. Исследовали изображения, полученные после иммуногистохимического выявления BDNF без дополнительной окраски гематоксилином (рис. 1, а). Определяли «среднее значение серого» (Mean Gray Value) и рассчитывали оптическую плотность (в условных единицах — у. е.) по формуле:  $OD = \log_{10} (255/\text{Mean Gray Value})$ . Для визуальной оценки интенсивности окраски срезы докрашивали гематоксилином (рис. 1, б). На основании анализа гистограмм

recovery [29–36, 8, 14]. At the same time, the published data on postischemic changes in BDNF expression are ambiguous and differ in the direction, location and dynamics of the shifts observed [37–40]. In view of the above, the aim of the study was to evaluate expression level of BDNF and its association with the postresuscitative neuronal death in highly hypoxia-sensitive brain regions.

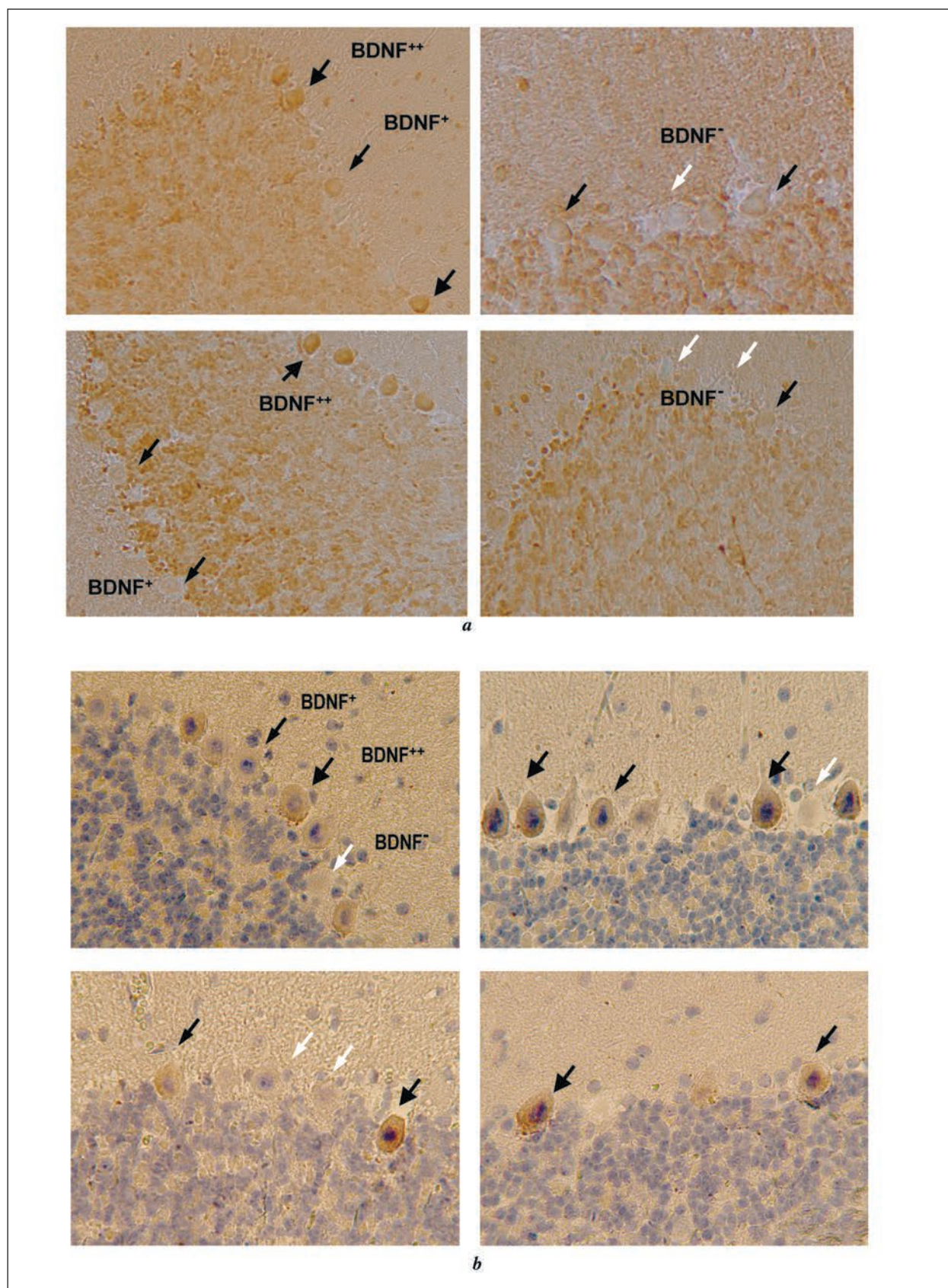
### Materials and Methods

Male albino rats weighting 190–250 g ( $n=25$ ) underwent a 10 minute long cardiac arrest (intrathoracic clamping of the vascular bundle of the heart [41]). Animals were resuscitated with the aid of chest compressions combined with mechanical air ventilation by 'Animal Respirator' (SMT Geratehandel) followed by intratracheal administration of 0.1 mg/kg adrenaline solution. On the 1, 4, 7 and 14th day after resuscitation the animals were decapitated under anesthesia (5–7 rats at each time point). Sham-operated animals served as the controls ( $n=10$ ). Experiments were carried out according to the recommendations of V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology Local Ethics Committee in accordance to the 'Laboratory Animal Use Guide' (Order #755 of the Ministry of Public Health (USSR), 12.08.1977).

Postresuscitative changes in the highly sensitive neuronal populations of Purkinje cells of the cerebellar cortex and pyramidal neurons of the hippocampus (CA4 region) were studied. The detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was performed immunohistochemically with indirect peroxidase-antiperoxidase method using polyclonal antibodies to BDNF (dilution 1:50), (Santa Cruz Biotechnology Inc., USA) and LSAB TM +Kit visualizing system (DAKO, Glostrup, Denmark). The immunocytochemical reaction was monitored by the incubation of the slices with all the reagents except for the primary antibodies.

The level of BDNF expression in the neuron's cytoplasm was assessed using image analysis software ImageJ 1.48v. The images obtained via BDNF immunocytochemical visualizing without hematoxylin after-stain were analyzed (Fig. 1, a). The Mean Gray Value was determined and the optical density (in arbitrary units — a.u.) was calculated by the following formula:  $OD = \log_{10} (255/\text{Mean Gray Value})$ . To assess visually the staining intensity, the slices were after-stained with hematoxylin (Fig. 1, b). Based on the analysis of histograms of neurons distribution by optical density (Fig. 2) and on the visual assessment, the following rank estimates were assigned to the neurons: BDNF-negative ( $BDNF^-$ ), weak- and strong-positive ( $BDNF^+$  and  $BDNF^{++}$ ) neurons. In the pool of cerebellar Purkinje cells, the rank limits of optical density include as follows:  $OD < 0.25$  for BDNF-negative;  $0.25 < OD \leq 0.31$  for weak-positive and  $OD > 0.31$  for strong-positive neurons. In the pool of hippocampal pyramidal cells (CA4 field), the rank limits of optical density were:  $OD < 0.24$  for BDNF-negative;  $0.24 \leq OD < 0.28$  for weak-positive and  $OD \geq 0.28$  for strong-positive neurons. The total density of the neuronal population was determined, as well as the number of cells with certain levels of BDNF expression per 1 mm of the layer length.

Image analysis systems (Intel computer, Olympus BX-41 microscope, ImageScopeM, ImageJ 1.48v and MS



**Рис. 1.** Клетки Пуркинье с разным уровнем экспрессии BDNF.

**Fig. 1.** Purkinje cells with different levels of BDNF expression.

**Note.** Indirect peroxidase-antiperoxidase method. *a* –  $\times 200$ ; *b* – hematoxylin staining,  $\times 400$ .

White arrow – BDNF<sup>-</sup> neurons; black thin arrow – BDNF<sup>+</sup> neurons; black thick arrow – BDNF<sup>++</sup> neurons.

**Примечание.** Непрямой пероксидазно-антипероксидазный метод. *a* –  $\times 200$ ; *b* – докраска гематоксилином,  $\times 400$ . Белая стрелка – BDNF<sup>-</sup> нейроны; черная тонкая стрелка – BDNF<sup>+</sup> нейроны; черная толстая стрелка – BDNF<sup>++</sup> нейроны.

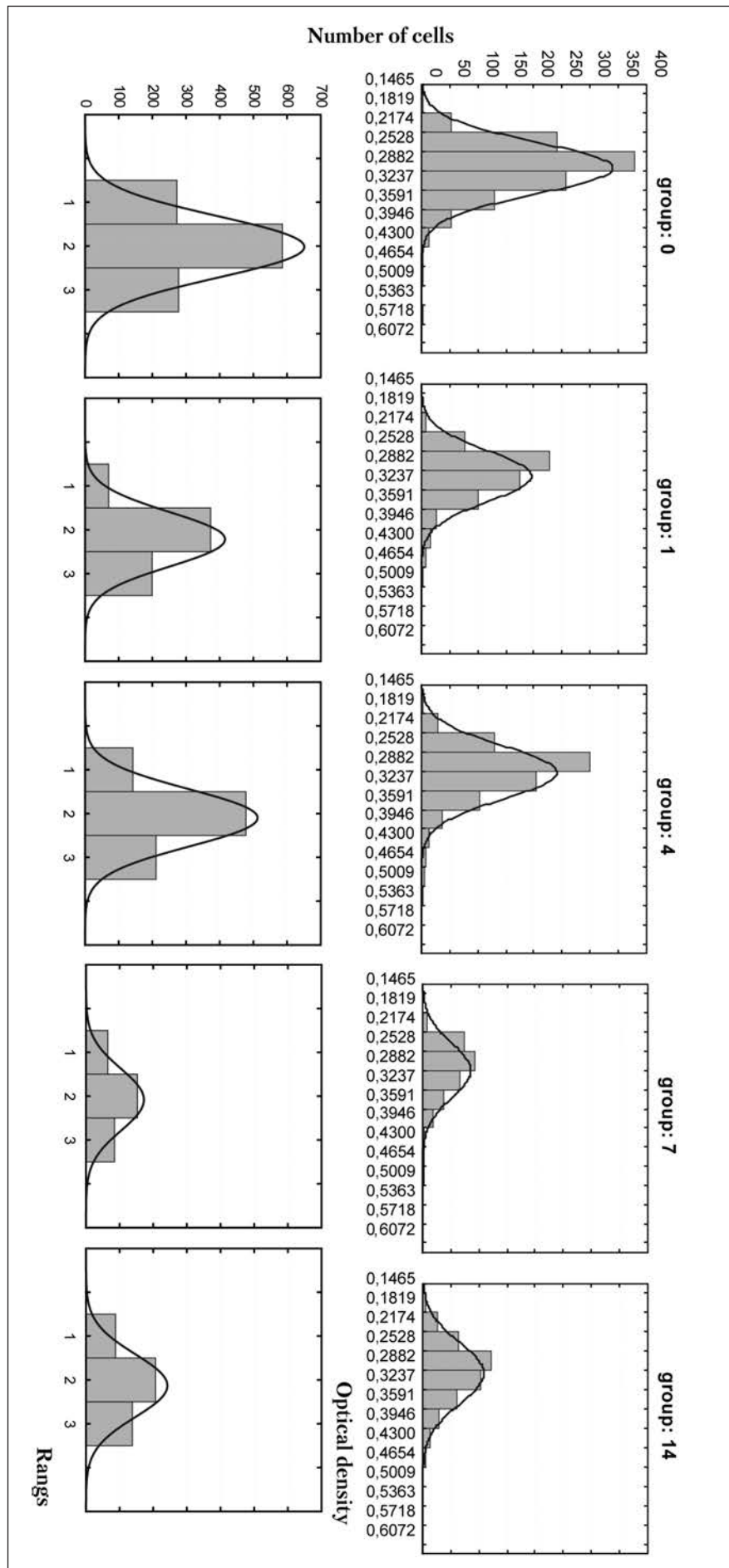


Рис. 2. Гистограммы распределения клеток Пуркинье по средней оптической плотности и по рангам.  
Fig. 2. Variations in distribution of Purkinje cells as determined by the mean optical density and at rangs.

Note. For Fig. 2–5: 0 – control; 1, 4, 7, 14 – days after resuscitation.  
Примечание. Для рис. 2–5: 0 – группа; 0 – контроль; 1, 4, 7, 14 – дни после реанимации. Optical density – оптическая плотность; Rangs – ранги; Number of cells – число клеток.

распределения нейронов по их оптической плотности (рис. 2, *a*) и визуальной оценки выделяли соответствующие ранги (рис. 2, *b*) для BDNF-негативных (BDNF<sup>-</sup>), слабо- и сильнопозитивных (BDNF<sup>+</sup> и BDNF<sup>++</sup>) нейронов. В популяции клеток Пуркинье мозжечка ранги оптической плотности составили: для BDNF-негативных OD<0,25 у.е.; для слабопозитивных 0,25<OD≤0,31 у.е. и для сильнопозитивных нейронов OD>0,31 у.е. В популяции пирамидных клеток гиппокампа (сектор CA4): ранги оптической плотности составили: для BDNF-негативных OD<0,24 у.е.; для слабопозитивных 0,24≤OD<0,28 у.е. и для сильнопозитивных нейронов OD≥0,28 у.е. Определяли общую плотность нейрональной популяции, а также число клеток с разным уровнем экспрессии BDNF на 1 мм длины их слоя.

В работе использовали системы анализа изображений (компьютер Intel, микроскоп Olympus BX-41, программы ImageScoreM и MS Excel 2007). Статистическую обработку данных проводили с помощью критерия  $\lambda$  Колмогорова-Смирнова, U-критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента в программе Statistica 7.0.

## Результаты и обсуждение

Установили, что в гиппокампе на 1-е и на 4-е сутки постреанимационного периода общая плотность популяции пирамидных нейронов соответствовала контролю (рис. 3, *a*). Однако спустя 7 дней после реанимации происходило резкое снижение общей плотности популяции (рис. 3, *a*). К 14-м суткам выявленные сдвиги не усиливались. Полученные данные свидетельствуют о том, что в этой нейрональной популяции гибель клеток развивается к 7-м суткам постреанимационного периода и далее не прогрессирует.

Выявили, что через 1 сутки после реанимации число BDNF<sup>-</sup>, а также число BDNF<sup>+</sup> и BDNF<sup>++</sup> клеток соответствовало контрольному уровню (рис. 4, *a*). К 4-м суткам постреанимаци-

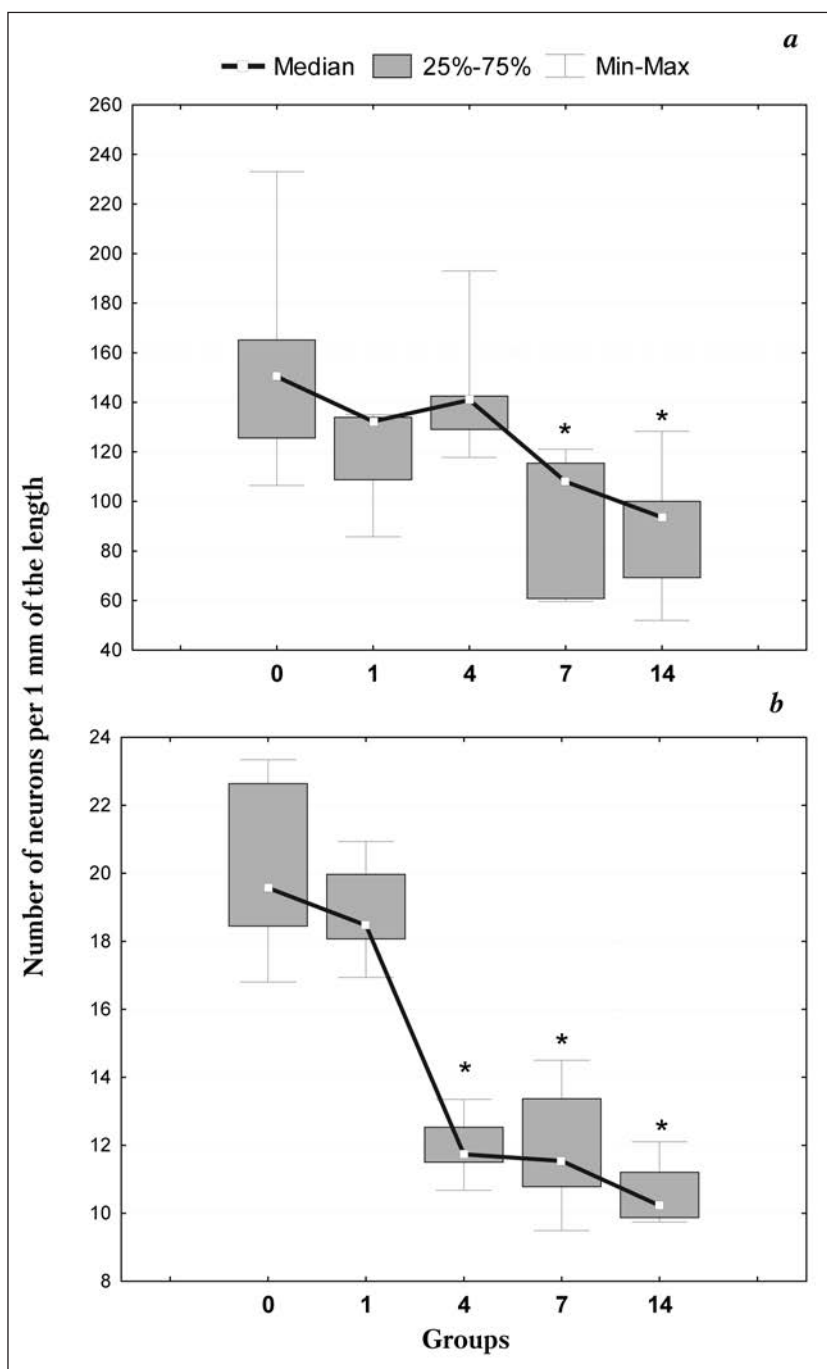


Рис. 3. Динамика изменения общей плотности популяции пирамидных клеток гиппокампа (*a*) и клеток Пуркинье (*b*) в постреанимационном периоде после остановки системного кровообращения.

Fig. 3. Dynamics of changes in the total density of pyramidal cells of the hippocampus (*a*) and Purkinje cells (*b*) in postresuscitation period after cardiac arrest.

Note. *a*: \* –  $P_u < 0.05$  versus control; *b* –  $P_u < 0.025$  versus control.

Примечание. Для рис. 3–5: Number of neurons per 1 mm the length – число нейронов на 1 мм длины. *a*: \* –  $p_u < 0,05$  по сравнению с контролем; *b* –  $p_u < 0,025$  по сравнению с контролем.

Excel 2007 software packages) were applied in the study. Statistical data processing was performed using Statistica 7.0. The significance of differences was assessed by Student's t-test, Mann-Whitney test, Kolmogorov-Smirnov test.

онного периода в сравнении с контролем число BDNF<sup>-</sup> нейронов не изменялось, число BDNF<sup>+</sup> нейронов в сравнении с контролем возрастало, а число BDNF<sup>++</sup> нейронов уменьшалось (рис. 4, *a*). Поскольку, как было отмечено выше, на этом этапе не происходит гибели нейронов (общая плотность популяции соответствует контролю), полученные данные свидетельствуют о «переходе» сильно-позитивных клеток в категорию слабопозитивных. В результате BDNF-иммунореактивность нейрональной популяции снижается.

На 7-е сутки постреанимационного периода число BDNF<sup>++</sup> нейронов не изменялось в сравнении с 4-ми сутками, оставаясь ниже нормы (рис. 4, *a*). Число BDNF<sup>+</sup> нейронов уменьшалось в сравнении с 4-ми сутками, опускаясь до контрольного уровня. При этом число BDNF-негативных клеток резко снижалось, как в сравнении с контролем, так и в сравнении с 4-ми сутками (рис. 4, *a*). Между 7-ми и 14-ми сутками постреанимационного периода дальнейших изменений числа нейронов с различной BDNF-иммунореактивностью не выявлено (рис. 5). Как было отмечено выше, именно к 7-м суткам развивается процесс гибели нейронов (снижение общей плотности нейрональной популяции). Существенно, что на этом этапе постреанимационного процесса происходит уменьшение числа только BDNF<sup>-</sup> и BDNF<sup>+</sup> клеток. Следовательно, можно полагать, что гибели подвергаются именно BDNF-негативные и слабопозитивные нейроны.

Исследование клеток Пуркинье мозжечка показало, что на 1-е сутки постреанимационного периода общая плотность этой нейрональной популяции соответствует контрольному уровню (рис. 3, *b*), т. е. гибели нейронов не происходило. Выпадение нейронов развивалось к 4-м суткам после реанимации. Об этом свидетельствует резкое снижение общей плотности популяции в сравнении с контролем (рис. 3, *b*). В дальнейшем процесс выпадения клеток не прогрессировал (рис. 3, *b*).

Установлено, что на 1-е сутки постреанимационного периода число BDNF-негативных нейронов, а также число слабо- и сильнопозитивных клеток не изменялось. Однако к 4-м суткам происходило резкое снижение в сравнении с контролем числа BDNF<sup>-</sup> и BDNF<sup>+</sup> нейронов (рис. 4, *b*). Существенно, что при этом число сильнопозитивных (BDNF<sup>++</sup>) клеток соответствовало контрольному уровню (рис. 4, *b*). В дальнейшем (на 7-е и 14-е сутки постреанимационного периода) выявленные изменения сохранялись (рис. 4, *b*). Полученные данные свидетельствуют о том, что на этапе гибели нейронов (4-е сутки после реанимации) происходит снижение числа только BDNF-негативных и слабопозитивных клеток. Следовательно, можно полагать, что только BDNF-негатив-

## Results and Discussion

It was established that the total density of pyramidal neurons corresponded to the control value in the hippocampus on the 1st and 4th days of the postresuscitative period (Fig. 3, *a*). However, a sharp decrease in the overall density of the neuronal pool occurred by the 7th day after resuscitation (Fig. 3, *a*). By day 14, the revealed shifts did not increase. The obtained data suggest that in this neuronal population, cell death develops by the 7th postresuscitative day and does not progress further.

It was revealed that the numbers of BDNF<sup>-</sup>, BDNF<sup>+</sup>, and BDNF<sup>++</sup> cells corresponded to the control levels on the 1st day after resuscitation (Fig. 4, *a*). By day 4, the number of BDNF<sup>-</sup> neurons did not change in comparison with the control, the number of BDNF<sup>+</sup> neurons increased, while the number of BDNF<sup>++</sup> neurons decreased (Fig. 4, *a*). Since, no neuronal death was determined (the total population density corresponded to the control one), the obtained data suggested a «transition» of the strong-positive cells to the category of weak-positive cells. As a result, the BDNF immunoreactivity of the neuronal pool was reduced.

On the 7th day of postoperative period the number of BDNF<sup>++</sup> neurons did not change in comparison with the 4th days and remained below the baseline (Fig. 4, *a*). The number of BDNF<sup>+</sup> neurons decreased in comparison with 4th day, dropping down to the control value. The number of BDNF-negative cells decreased sharply, both versus the baseline and compared to day 4 (Fig. 4, *a*). Between postresuscitation days 7 and 14, no further changes in the number of neurons with different BDNF immunoreactivity were detected (Fig. 5). As noted above, the peak of neuronal death (a maximum decrease in the overall density of the neuronal population) was developed by the 7th day. Importantly, at this stage of the postresuscitative process there is a decrease in the numbers of BDNF<sup>-</sup> and BDNF<sup>+</sup> cells only. Therefore, it can be assumed that only BDNF-negative and weak-positive neurons undergo death, in contrast to strong-positive cells.

The examination of the cerebellar Purkinje cells showed that on the 1st post-operation day the total density of the neurons corresponded to the control level (Fig. 3, *b*), i.e. neuronal death did not occur. The neuronal loss developed by day 4 after resuscitation. This is evidenced by a sharp decrease in the overall density of the population in comparison to the control (Fig. 3, *b*). Later, the process of neuronal loss did not progress (Fig. 3, *b*).

It was found that on the 1st postresuscitation day, the number of BDNF-negative neurons, as well as the numbers of weak- and strong-positive cells did not change. However, a sharp decline of the number of BDNF<sup>-</sup> and BDNF<sup>+</sup> neurons was observed by the

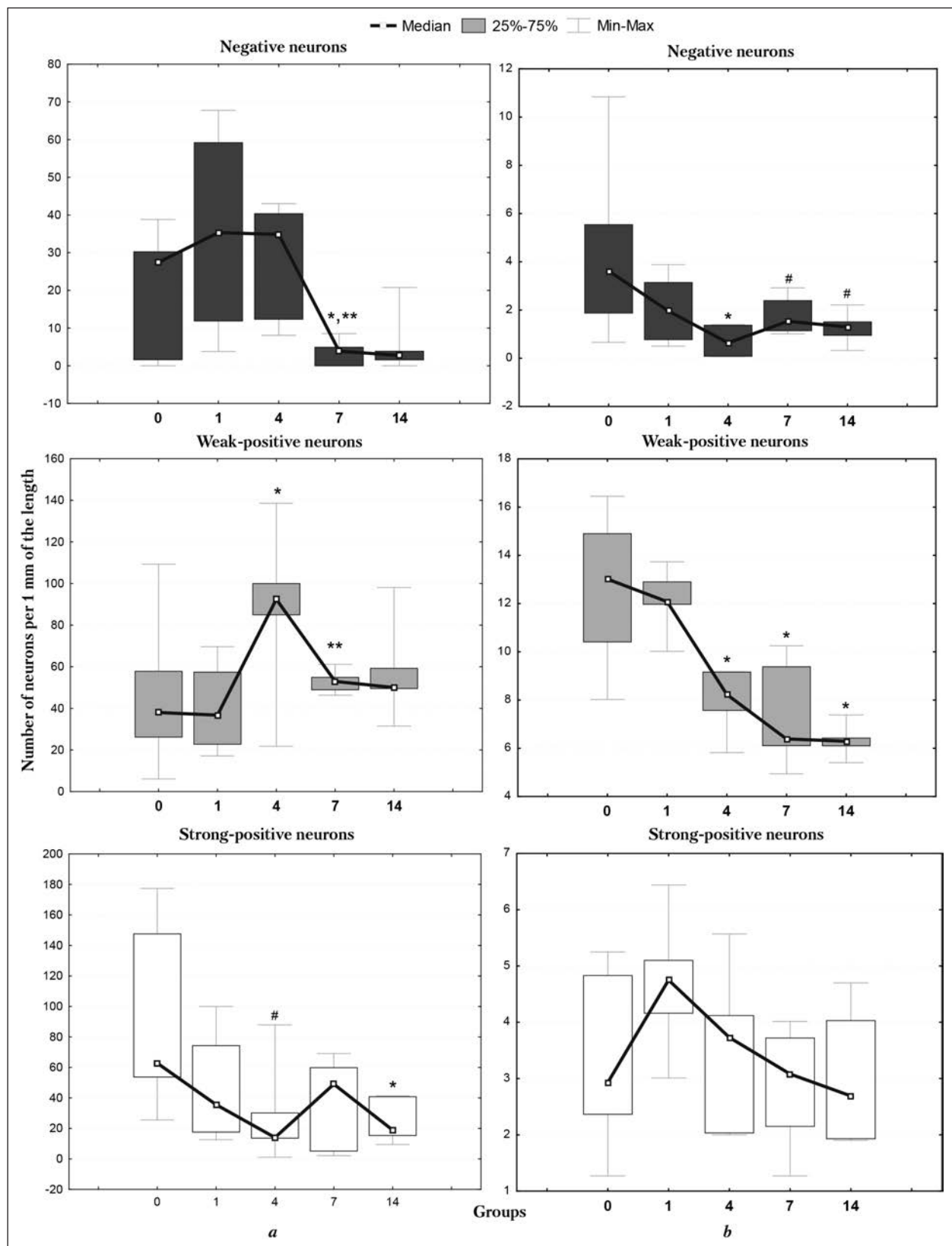


Рис. 4. Изменение числа нейронов с разным уровнем экспрессии BDNF

в популяции пирамидных клеток гиппокампа (a) и клеток Пуркинье (b) на разных сроках постреанимационного периода.

Fig. 4. The change in the number of neurons with different levels of BDNF expression in the pyramidal cells of the hippocampus (a) and Purkinje cell population (b) in postresuscitative period.

Note. a: \* –  $P_u < 0.05$ ; # –  $P_u \leq 0.1$  versus control; \*\* –  $P_u < 0.05$  in comparison with 4<sup>th</sup> day of postresuscitation period. b: \* –  $P_u < 0.025$ ; # –  $P_u < 0.1$  versus control.

Примечание. a: \* –  $p_u < 0,05$ ; # –  $p_u \leq 0,1$  в сравнении с контролем; \*\* –  $p_u < 0,05$  в сравнении с 4-и сутками постреанимационного периода. b: \* –  $p_u < 0,025$ ; # –  $p_u < 0,1$  в сравнении с контролем.

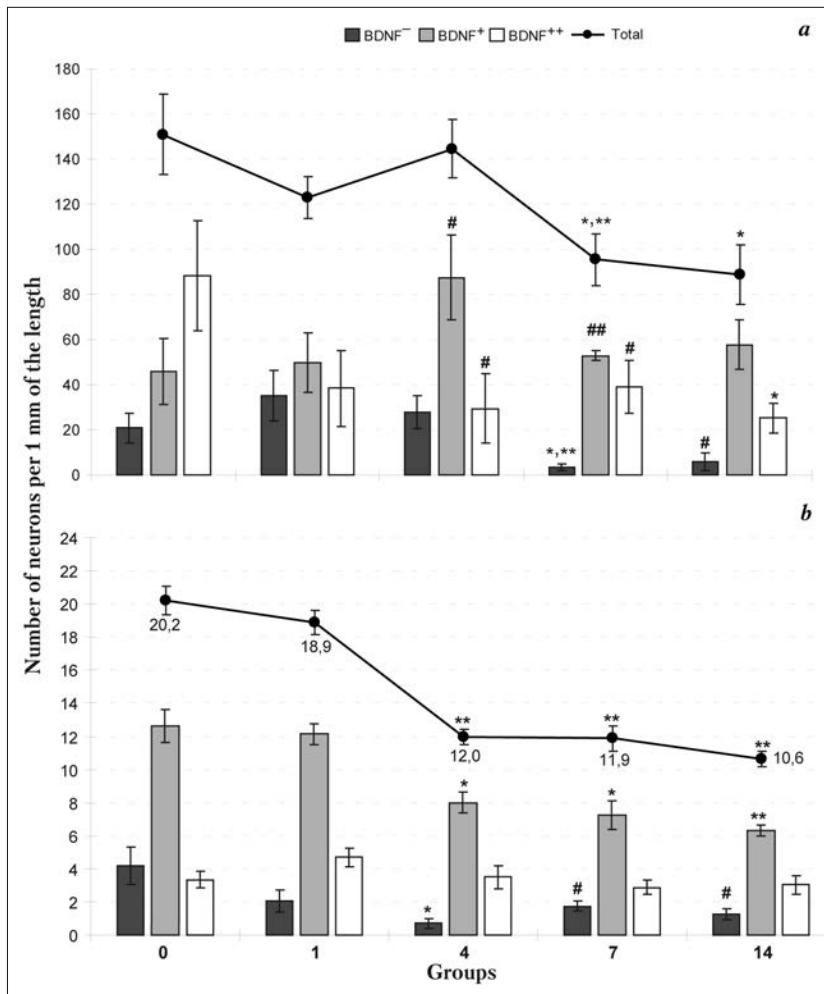


Рис. 5. Взаимосвязь постреанимационных изменений уровня экспрессии BDNF с процессом гибели нейронов в популяции пирамидных клеток гиппокампа (a) и клеток Пуркинье (b).

Fig. 5. The relationship of postresuscitative changes in the expression level of BDNF with the process of neuronal death in the population of pyramidal cells of the hippocampus (a) and Purkinje cells (b).

Note. a: \* –  $P_t < 0.05$ ; # –  $P_t \leq 0.1$  versus control; \*\* –  $P_t < 0.05$ ; ## –  $P_t < 0.1$  in comparison with the 4th day postresuscitation. b: \* –  $P_t < 0.05$ ; \*\* –  $P_t < 0.01$ ; # –  $P_t \leq 0.1$  versus control.

Примечание. a: \* –  $p_t < 0.05$ ; # –  $p_t \leq 0.1$  в сравнении с контролем; \*\* –  $p_t < 0.05$ ; ## –  $p_t < 0.1$  в сравнении с 4-и сутками постреанимационного периода. b: \* –  $p_t < 0.05$ ; \*\* –  $p_t < 0.01$ ; # –  $p_t \leq 0.1$  в сравнении с контролем.

ные и слабопозитивные нейроны подвергаются гибели.

Результаты настоящей работы позволили выявить взаимосвязь между постреанимационными сдвигами уровня экспрессии BDNF и процессом гибели нервных клеток. В обеих исследованных нейрональных популяциях происходили однонаправленные постреанимационные сдвиги: снижение уровня экспрессии BDNF, сопровождавшееся гибелью нейронов. Сопоставление динамики изменений общей плотности нейрональных популяций и числа нейронов с различным уровнем экспрессии BDNF (рис. 5) дает основание полагать, что в обеих исследованных нейрональных популяциях гибели подвергаются толь-

4th day (Fig. 4, b). It is important that in this case the number of strong-positive (BDNF<sup>++</sup>) cells corresponded to the control level (Fig. 4, b). Later (on postresuscitation days 7 and 14), the revealed changes were preserved (Fig. 4, b). The obtained data suggest that at the stage of neuronal death (the 4th day after resuscitation), there is a decrease in the number of BDNF-negative and weak-positive cells only. Hence, it can be assumed that these neurons are dying, unlike strong-positive ones.

The results of this study have revealed the relationship between post-operative shifts in the BDNF expression level and the process of nerve cells death. In both neuronal populations studied, similar unidirectional postresuscitative shifts occurred: a decrease in the BDNF expression level, accompanied by neuronal death. A comparison of the dynamics of changes in the total density of neuronal populations and the number of neurons with different levels of BDNF expression (Fig. 5) suggests that in both neuronal populations studied, only BDNF-negative and weak-positive cells died. It should be noted that the death of Purkinje cells occurs earlier than that of the hippocampal pyramidal neurons. This fact agrees with the earlier obtained data on the high vulnerability of Purkinje cells in the postresuscitative period [42, 1].

According to the results obtained in this study, the level of BDNF expression in the studied neuronal populations decreased in the early postresuscitative period and did not restored later. Although there is evidence of an increase in BDNF<sup>-</sup> immunoreactivity in the brain after ischemia [37, 38], most studies indicate a decrease in BDNF expression within the postischemic period. Thus, a decrease in the expression of BDNF and its receptor TrkB was detected in the CA1 region of the hippocampus four hours after the induction of isolated cerebral ischemia in gerbils [43], as well as in the cerebral cortex and hippocampus one day after occlusion of the middle cerebral artery in mice [40]. A decrease in the level of BDNF mRNA expression in the frontal cortex, hippocampus

ко BDNF-негативные и слабопозитивные клетки. При этом следует отметить, что процесс гибели клеток Пуркинье происходит раньше, чем пирамидных нейронов гиппокампа. Это согласуется с полученными нами ранее данными о высокой ранимости клеток Пуркинье в постреанимационном периоде [42, 1].

Согласно полученным в настоящей работе результатам, уровень экспрессии BDNF в исследованных нейрональных популяциях снижался уже в раннем постреанимационном периоде и позднее не восстанавливался. Хотя имеются сведения об увеличении BDNF-иммунореактивности в мозге после ишемии [37, 38], большинство исследований свидетельствует о снижении уровня его экспрессии в постишемическом периоде. Так, уменьшение экспрессии BDNF и его рецептора TrkB выявлено в поле СА1 гиппокампа через 4 часа — 1 сутки после изолированной ишемии мозга у песчанок [43], а также в коре мозга и гиппокампе через 1 день после окклюзии средней мозговой артерии у мышей [40]. Обнаружено снижение уровня экспрессии мРНК во фронтальной коре, гиппокампе и мозжечке после билатеральной окклюзии общей сонной артерии [39]. Показано также, что временная окклюзия средней мозговой артерии у крыс вызывает снижение уровня мРНК и белка BDNF, что сопровождается развитием нарушений обучения и памяти [44]. Интересно, что положительное воздействие трийодтиронина, приводящее к восстановлению вызванных ишемией нарушений обучения и памяти, авторы связывают с резким увеличением уровня мРНК и белка BDNF. Уменьшение уровня экспрессии BDNF показано и в экспериментах по моделированию травмы мозга [45].

Результаты проведенной нами работы позволили выявить сопряженность снижения уровня экспрессии BDNF с процессом гибели нейронов. Оказалось, что в постреанимационном периоде гибели подвергались только неэкспрессирующие или слабо экспрессирующие BDNF клетки. Следовательно, способность к активной экспрессии BDNF является одним из важных факторов, обуславливающих устойчивость нейронов к гибели после ишемии — реперфузии. Значение BDNF для защиты мозга при ишемии активно обсуждается [46, 47]. Показано, что внутрижелудочковая инфузия BDNF предотвращает гибель нейронов поля СА1 гиппокампа после глобальной ишемии мозга, вызванной 4-х сосудистой окклюзией у крыс [48]. Выявлено, что введение BDNF в остром постишемическом периоде после окклюзии средней мозговой артерии у крыс способствует уменьшению зоны инфаркта и снижению неврологического дефицита [29, 49]. Установлено, что интраназальное применение BDNF приводит к увеличению его уровня в ткани

and cerebellum was observed after bilateral occlusion of the common carotid artery [39]. It has been also shown that the temporary occlusion of the middle cerebral artery in rats causes a decrease in the levels of BDNF mRNA and protein followed by the development of learning and memory disruptions [44]. Interestingly, the authors associate the positive effect of triiodothyronine, which leads to the restoration of ischemia-induced learning and memory disruptions, with a sharp increase in the levels of BDNF mRNA and protein. A decline of the BDNF expression level was also shown in the experiments that employed brain injury models [45].

Our findings allowed us to establish a fact of association of the reduced BDNF expression with the process of neuronal death. Only non-expressing or weakly-expressing cells appeared to be exposed to post-ischemic death. Consequently, the ability to actively express BDNF is one of the important factors that determine the neuron's resistance to death after ischemia-reperfusion. The importance of BDNF for brain protection in ischemia is actively discussed [46, 47]. An intraventricular infusion of BDNF was shown to prevent the loss of CA1 hippocampal neurons after a global cerebral ischemia caused by the four-vessels occlusion in rats [48]. It was found that an administration of BDNF in the acute post-ischemic period after occlusion of the middle cerebral artery in rats helped to diminish the infarct area and to reduce the neurological deficit [29, 49]. An intranasal administration of BDNF was found to increase the BDNF level in brain tissue, which was accompanied by a decrease in the number of damaged neurons [35].

Interestingly, the effectiveness of a number of influences that protect the brain in ischemia, such as hypothermia [50], hyperbaric oxygenation [51], and progesterone administration [52, 53], is usually explained by an increase in the level of BDNF. It is also believed that the positive effect of drugs on the structural and functional state of the brain in the models of Alzheimer's disease is due to an increase in the BDNF content [54, 55]. It has also been established that physical activity increases the level of BDNF expression in the brain and improves structural and functional state of the brain after ischemia [56–58].

The neuroprotective effect of BDNF is caused by its anti-apoptotic, anti-inflammatory, and anti-cytotoxic properties [59–64, 46, 35, 55]. It has been also shown that BDNF promotes DNA repair under oxidative stress [24].

Unfortunately, the use of BDNF in the case of exogenous administration is substantially limited by weak penetration through the blood-brain barrier, short half-life in blood plasma, and side effects [65, 66, 14]. Creating various transport pathways to deliver BDNF into the brain would solve these problems partially [67–69]. In addition, low molecular

мозга, что сопровождается снижением числа поврежденных нейронов [35].

Интересно, что эффективность ряда воздействий, защищающих мозг при ишемии — гипотермия [50], гипербарическая оксигенация [51], действие прогестерона [52, 53] — связывают с увеличением уровня BDNF. Полагают, что и при моделировании болезни Альцгеймера положительное влияние препаратов на структурно-функциональное состояние мозга обусловлено увеличением содержания BDNF [54, 55]. Установлено также, что физическая нагрузка повышает уровень экспрессии BDNF в мозге и улучшает его структурно-функциональное состояние после ишемии [56–58].

Нейропротективное действие BDNF обусловлено его антиапоптотическими, противовоспалительными, а также антицитотоксическими свойствами [59–64, 46, 35, 55]. Показано также, что BDNF способствует усилению репарации ДНК при окислительном стрессе [24].

К сожалению, использование BDNF при его экзогенном введении существенно ограничивается слабым проникновением через гематоэнцефалический барьер, коротким временем полураспада в плазме крови, а также наличием побочных эффектов [65, 66, 14]. Частично решить эти проблемы позволяет создание различных транспортных систем для доставки BDNF в мозг [67–69]. Кроме того, разрабатываются низкомолекулярные миметики BDNF, обладающие его эффективностью, но лишённые побочных эффектов [70, 71]. В частности показано, что применение миметиков BDNF (дипептиды GSB-106 и GSB-214) способствует уменьшению размеров инфаркта и коррекции нарушений поведения крыс, перенесших временную очаговую ишемию мозга (окклюзия средней мозговой артерии) [72].

Одним из наиболее перспективных направлений при разработке подходов к защите мозга является поиск возможностей стимуляции эндогенных нейропротективных факторов и их рецепторов [8, 73]. Такая стратегия защиты мозга оценивается как чрезвычайно актуальная [74, 75]. Обсуждается потенциал фармакологических средств и миметиков для активации эндогенной выработки BDNF [14]. Показана возможность активации экспрессии BDNF *in vitro* и при использовании новых BDNF-модулирующих пептидов (Neuropep-1, Neuropep-4) [76]. Установлено также, что активировать эндогенный BDNF можно путем снижения активности фактора транскрипции EGR1 [77].

Известно также, что нейротрофины могут влиять на экспрессию других нейротрофинов, участвуя в ее регуляции [78, 79]. Показано, в частности, что применение миметика цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) при моделировании болезни Альцгеймера активирует экс-

weight mimetics of BDNF are developed. They have the same efficacy, but have no side effects [70, 71]. For example, it has been shown that the use of BDNF mimetics (dipeptides GSB-106 and GSB-214) contributes to a decrease in the infarct area and helps to correct the behavior disturbances in rats, which underwent temporary focal cerebral ischemia (a model of middle cerebral artery occlusion) [72].

One of the most promising directions in the development of approaches to brain protection is a search for possibilities of induction of the endogenous neuroprotective factors and their receptors [8, 73]. This strategy of brain protection is assessed as extremely topical [75, 76]. The potential of pharmacological agents and mimetics for activation of endogenous production of BDNF is discussed [14]. The possibility of launching the BDNF expression *in vitro* has been also shown after the use of new BDNF-modulating peptides (Neuropep-1, Neuropep-4) [76]. It has also been established that an activation of endogenous BDNF synthesis can be achieved by reducing the activity of EGR1 transcription factor [77].

It is also known that neurotrophins may affect the expression of other neurotrophins by participating in its regulation [78, 79]. For example, the use of a ciliary neurotrophic factor (CNTF) mimetic in an Alzheimer's disease model was shown to activate the BDNF expression thus underpinning the effectiveness of this drug [65]. Recently, the ability of the nerve growth factor isolated from tears has been shown to enhance the BDNF expression [80]. In rats with experimental diabetes, this influence resulted in an increase in the BDNF content in the tissue of the prefrontal cortex and reduced the severity of brain dysfunction.

One of the possibilities for stimulating the level of expression of the endogenous BDNF in postresuscitative period was revealed earlier when using the dipeptide mimetic of the nerve growth factor GK2 [81]. It was found that GK2 launched BDNF expression in those cells which had not previously produced this factor, thus preventing their death. It should be emphasized that the use of GK2 did not affect the level of expression of other neuroprotective factors under study — FGFb and NT4. Therefore, one can assume that the activation of BDNF expression contributed to the prevention of a postresuscitative neuron loss. These facts argue for the association between the level of BDNF expression and the resistance of neurons to death after ischemia-reperfusion.

## Conclusion

In general, our findings indicate the existence of an interrelation between the shifts in BDNF expression and the postresuscitative neuronal death.

прессию BDNF, с чем связывают эффективность этого препарата [65]. Недавно была показана способность фактора роста нервов, выделенного из слез, усиливать экспрессию BDNF [80]. У крыс с экспериментальным диабетом это воздействие приводило к увеличению содержания BDNF в ткани префронтальной коры и уменьшало выраженность нарушений функции мозга.

Одна из возможностей стимуляции уровня экспрессии эндогенного BDNF в постреанимационном периоде была выявлена нами ранее при применении дипептидного миметика фактора роста нервов ГК2 [81]. Установлено, что ГК2 инициирует экспрессию BDNF в клетках, ранее не вырабатывающих этот фактор, что позволяет предотвратить их гибель. Следует подчеркнуть, что применение ГК2 не влияло на уровень экспрессии других исследованных нейропротективных факторов — FGFb и NT4. Следовательно, можно полагать, что именно активация экспрессии BDNF способствовала предупреждению постреанимационной гибели нейронов. Эти факты подтверждают наличие взаимосвязи между уровнем экспрессии BDNF и устойчивостью нейронов к гибели после ишемии-реперфузии.

## Заключение

В целом результаты настоящей работы свидетельствуют о наличии взаимосвязи между

It was established that only cells expressing weakly or no BDNF were prone to neuronal death. The results suggest that the activation of BDNF expression contributes to preventing the postresuscitation neural loss. These facts confirm linking of BDNF expression and resistance of neurons to death after ischemia-reperfusion.

**The authors are grateful to T. N. Vasilieva for carrying out the experiments on animal resuscitation.**

сдвигами экспрессии BDNF и постреанимационной гибелью нейронов. Установлено, что гибели подвергаются только неэкспрессирующие и слабо экспрессирующие BDNF клетки. Полученные результаты дают основание полагать, что уровень экспрессии BDNF является одним из важных факторов, оказывающих существенное влияние на устойчивость нейронов к ишемии-реперфузии. Это обуславливает перспективность дальнейшего поиска возможностей активации его экспрессии для патогенетически обоснованной защиты мозга.

**Авторы приносят благодарность Т. Н. Васильевой за проведение экспериментов по реанимации животных.**

## Литература

1. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 69-78. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-69
2. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В., Заржецкий Ю.В. Постреанимационные изменения морфофункционального состояния нервных клеток: значение в патогенезе энцефалопатий. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (5-6): 85-97. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-6-85-96
3. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 45-53. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-45-53
4. Острова И.В., Мороз В.В., Аврущенко М.Ш. Значение иммуногистохимических исследований белков теплового шока семейства HSP70 для изучения постреанимационных изменений мозга. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (6): 91-96. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-91-96
5. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Волков А.В. Взаимосвязь уровня экспрессии белка GRP78 с выраженностью постишемического повреждения гиппокампа у крыс разного пола. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 28-33. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-6-28
6. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В. Постреанимационные изменения экспрессии глialного нейротрофического фактора (GDNF): взаимосвязь с повреждением клеток Пуркинье мозжечка (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 59-68. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-5-59-68
7. Аврущенко М.Ш., Острова И.В. Значение основного фактора роста фибробластов (bFGF) в развитии постреанимационных изменений популяции клеток Пуркинье мозжечка. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (1): 8-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-1-8-15
8. Larphaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). *Brain Sci*. 2015; 5 (2): 165-177. DOI: 10.3390/brainsci5020165. PMID: 25942688
9. Kimura A., Namekata K., Guo X., Harada C., Harada T. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal

## References

1. Avrushchenko M.Sh., Moroz V.V., Ostrova I.V. Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: patterns and mechanisms. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (4): 69-78. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-69. [In Russ., In Engl.]
2. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V., Zarzhetsky Yu.V. Postresuscitative changes in the morphofunctional state of nerve cells: implication in the pathogenesis of encephalopathies. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2006; 2 (5-6): 85-97. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-6-85-96. [In Russ., In Engl.]
3. Ostrova I.V., Avrushchenko M.S. Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) increases the resistance of neurons to death in the postresuscitation period. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 45-53. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-45-53. [In Russ., In Engl.]
4. Ostrova I.V., Moroz V.V., Avrushchenko M.Sh. Significance of immunohistochemical studies of heat shock proteins of the HSP70 family in the investigation of postresuscitative brain changes. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2007; 3 (5-6): 91-96. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-91-96. [In Russ., In Engl.]
5. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V. Association of GRP78 protein expression with the degree of postischemic hippocampal damage in rats of both sexes. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2011; 7 (6): 28-33. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-6-28. [In Russ., In Engl.]
6. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V. Postresuscitation changes in the expression of GlialDerived Neurotrophic Factor (GDNF): association with cerebellar Purkinje cell damage (an experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014; 10 (5): 59-68. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-5-59-68. [In Russ., In Engl.]
7. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V. Significance of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in the development of postresuscitation changes in population of cerebellar Purkinje cells. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (1): 8-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-1-8-15. [In Russ., In Engl.]
8. Larphaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). *Brain*

## Experimental Studies

- degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1584. DOI: 10.3390/ijms17091584. PMID: 27657046
10. Gray J.D., Milner T.A., McEwen B.S. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience*. 2013; 239: 214-227. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.034. PMID: 22922121
  11. Hempstead B.L. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2015; 126: 9-19. PMID: 26330656
  12. Bowling H., Bhattacharya A., Klann E., Chao M.V. Deconstructing brain-derived neurotrophic factor actions in adult brain circuits to bridge an existing informational gap in neuro-cell biology. *Neural Regen. Res.* 2016; 11 (3): 363-367. DOI: 10.4103/1673-5374.179031. PMID: 27127458
  13. Garraway S.M., Huie J.R. Spinal plasticity and behavior: BDNF-induced neuromodulation in uninjured and injured spinal cord. *Neural Plast.* 2016; 2016: 9857201. DOI: 10.1155/2016/9857201. PMID: 27721996
  14. Berretta A., Tzeng Y.C., Clarkson A.N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. *Expert Rev. Neurother.* 2014; 14 (11): 1335-1344. DOI: 10.1586/14737175.2014.969242. PMID: 25319267
  15. Blondeau N., Lipsky R.H., Bourourou M., Duncan M.W., Gorelick P.B., Marini A.M. Alpha-linolenic acid: an omega-3 fatty acid with neuro-protective properties-ready for use in the stroke clinic? *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 519830. DOI: 10.1155/2015/519830. PMID: 25789320
  16. Budni J., Belletini-Santos T., Mina F., Garcez M.L., Zugno A.I. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2015; 6 (5): 331-341. DOI: 10.14336/AD.2015.0825. PMID: 26425388
  17. Khalin I., Alyautdin R., Kocherga G., Bakar M.A. Targeted delivery of brain-derived neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness. *Int. J. Nanomedicine*. 2015; 10: 3245-3267. DOI: 10.2147/IJN.S77480. PMID: 25995632
  18. Dincheva I., Lynch N.B., Lee F.S. The role of BDNF in the development of fear learning. *Depress. Anxiety*. 2016; 33 (10): 907-916. DOI: 10.1002/da.22497. PMID: 27699937
  19. Liu C., Chan C.B., Ye K. 7,8-dihydroxyflavone, a small molecular TrkB agonist, is useful for treating various BDNF-implicated human disorders. *Transl. Neurodegener.* 2016; 5: 2. DOI: 10.1186/s40035-015-0048-7. PMID: 26740873
  20. Blaha G.R., Raghupathi R., Saatman K.E., McIntosh T.K. Brain-derived neurotrophic factor administration after traumatic brain injury in the rat does not protect against behavioral or histological deficits. *Neuroscience*. 2000; 99 (3): 483-493. DOI: 10.1016/S0306-4522(00)00214-1. PMID: 11029540
  21. Hoshaw B.A., Malberg J.E., Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res.* 2005; 1037 (1-2): 204-208. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.01.007. PMID: 15777771
  22. Nagahara A.H., Merrill D.A., Coppola G., Tsukada S., Schroeder B.E., Shaked G.M., Wang L., Blesch A., Kim A., Conner J.M., Rockenstein E., Chao M.V., Koo E.H., Geschwind D., Masliah E., Chiba A.A., Tuszynski M.H. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat. Med.* 2009; 15 (3): 331-337. DOI: 10.1038/nm.1912. PMID: 19198615
  23. Makar T.K., Bever C.T., Singh I.S., Royal W., Sahu S.N., Sura T.P., Sultana S., Sura K.T., Patel N., Dhib-Jalbut S., Trisler D. Brain-derived neurotrophic factor gene delivery in an animal model of multiple sclerosis using bone marrow stem cells as a vehicle. *J. Neuroimmunol.* 2009; 210 (1-2): 40-51. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.02.017. PMID: 19361871
  24. Yang J.L., Lin Y.T., Chuang P.C., Bohr V.A., Mattson M.P. BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/aprimidinic endonuclease. *Neuromolecular Med.* 2014; 16 (1): 161-174. DOI: 10.1007/s12017-013-8270-x. PMID: 24114393
  25. Otis J.M., Fitzgerald M.K., Mueller D. Infralimbic BDNF/TrkB enhancement of GluN2B currents facilitates extinction of a cocaine-conditioned place preference. *J. Neurosci.* 2014; 34 (17): 6057-6064. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4980-13.2014. PMID: 24760865
  26. Koeva Y.A., Sivkov S.T., Akabaliev V.H., Ivanova R.Y., Deneva T.I., Grozlekov L.S., Georgieva V. Brain-derived neurotrophic factor and its serum levels in schizophrenic patients. *Folia. Med. (Plovdiv)*. 2014; 56 (1): 20-23. DOI: 10.2478/folmed-2014-0003. PMID: 24812918
  27. Dong E., Dzitojeva S.G., Matrisciano F., Tueting P., Grayson D.R., Guidotti A. Brain-derived neurotrophic factor epigenetic modifications associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Biol. Psychiatry*. 2015; 77 (6): 589-596. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.08.012. PMID: 25444166
  28. Deng P., Torrest A., Pollock K., Dahlenburg H., Annett G., Nolte J.A., Fink K.D. Clinical trial perspective for adult and juvenile Huntington's dis-
  - Sci. 2015; 5 (2): 165-177. DOI: 10.3390/brainsci5020165. PMID: 25942688
  9. Kimura A., Namekata K., Guo X., Harada C., Harada T. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1584. DOI: 10.3390/ijms17091584. PMID: 27657046
  10. Gray J.D., Milner T.A., McEwen B.S. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience*. 2013; 239: 214-227. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.034. PMID: 22922121
  11. Hempstead B.L. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2015; 126: 9-19. PMID: 26330656
  12. Bowling H., Bhattacharya A., Klann E., Chao M.V. Deconstructing brain-derived neurotrophic factor actions in adult brain circuits to bridge an existing informational gap in neuro-cell biology. *Neural Regen. Res.* 2016; 11 (3): 363-367. DOI: 10.4103/1673-5374.179031. PMID: 27127458
  13. Garraway S.M., Huie J.R. Spinal plasticity and behavior: BDNF-induced neuromodulation in uninjured and injured spinal cord. *Neural Plast.* 2016; 2016: 9857201. DOI: 10.1155/2016/9857201. PMID: 27721996
  14. Berretta A., Tzeng Y.C., Clarkson A.N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. *Expert Rev. Neurother.* 2014; 14 (11): 1335-1344. DOI: 10.1586/14737175.2014.969242. PMID: 25319267
  15. Blondeau N., Lipsky R.H., Bourourou M., Duncan M.W., Gorelick P.B., Marini A.M. Alpha-linolenic acid: an omega-3 fatty acid with neuro-protective properties-ready for use in the stroke clinic? *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 519830. DOI: 10.1155/2015/519830. PMID: 25789320
  16. Budni J., Belletini-Santos T., Mina F., Garcez M.L., Zugno A.I. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2015; 6 (5): 331-341. DOI: 10.14336/AD.2015.0825. PMID: 26425388
  17. Khalin I., Alyautdin R., Kocherga G., Bakar M.A. Targeted delivery of brain-derived neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness. *Int. J. Nanomedicine*. 2015; 10: 3245-3267. DOI: 10.2147/IJN.S77480. PMID: 25995632
  18. Dincheva I., Lynch N.B., Lee F.S. The role of BDNF in the development of fear learning. *Depress. Anxiety*. 2016; 33 (10): 907-916. DOI: 10.1002/da.22497. PMID: 27699937
  19. Liu C., Chan C.B., Ye K. 7,8-dihydroxyflavone, a small molecular TrkB agonist, is useful for treating various BDNF-implicated human disorders. *Transl. Neurodegener.* 2016; 5: 2. DOI: 10.1186/s40035-015-0048-7. PMID: 26740873
  20. Blaha G.R., Raghupathi R., Saatman K.E., McIntosh T.K. Brain-derived neurotrophic factor administration after traumatic brain injury in the rat does not protect against behavioral or histological deficits. *Neuroscience*. 2000; 99 (3): 483-493. DOI: 10.1016/S0306-4522(00)00214-1. PMID: 11029540
  21. Hoshaw B.A., Malberg J.E., Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res.* 2005; 1037 (1-2): 204-208. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.01.007. PMID: 15777771
  22. Nagahara A.H., Merrill D.A., Coppola G., Tsukada S., Schroeder B.E., Shaked G.M., Wang L., Blesch A., Kim A., Conner J.M., Rockenstein E., Chao M.V., Koo E.H., Geschwind D., Masliah E., Chiba A.A., Tuszynski M.H. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat. Med.* 2009; 15 (3): 331-337. DOI: 10.1038/nm.1912. PMID: 19198615
  23. Makar T.K., Bever C.T., Singh I.S., Royal W., Sahu S.N., Sura T.P., Sultana S., Sura K.T., Patel N., Dhib-Jalbut S., Trisler D. Brain-derived neurotrophic factor gene delivery in an animal model of multiple sclerosis using bone marrow stem cells as a vehicle. *J. Neuroimmunol.* 2009; 210 (1-2): 40-51. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.02.017. PMID: 19361871
  24. Yang J.L., Lin Y.T., Chuang P.C., Bohr V.A., Mattson M.P. BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/aprimidinic endonuclease. *Neuromolecular Med.* 2014; 16 (1): 161-174. DOI: 10.1007/s12017-013-8270-x. PMID: 24114393
  25. Otis J.M., Fitzgerald M.K., Mueller D. Infralimbic BDNF/TrkB enhancement of GluN2B currents facilitates extinction of a cocaine-conditioned place preference. *J. Neurosci.* 2014; 34 (17): 6057-6064. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4980-13.2014. PMID: 24760865
  26. Koeva Y.A., Sivkov S.T., Akabaliev V.H., Ivanova R.Y., Deneva T.I., Grozlekov L.S., Georgieva V. Brain-derived neurotrophic factor and its serum levels in schizophrenic patients. *Folia. Med. (Plovdiv)*. 2014; 56 (1): 20-23. DOI: 10.2478/folmed-2014-0003. PMID: 24812918
  27. Dong E., Dzitojeva S.G., Matrisciano F., Tueting P., Grayson D.R., Guidotti A. Brain-derived neurotrophic factor epigenetic modifications associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Biol. Psychiatry*. 2015; 77 (6): 589-596. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.08.012. PMID: 25444166
  28. Deng P., Torrest A., Pollock K., Dahlenburg H., Annett G., Nolte J.A., Fink K.D. Clinical trial perspective for adult and juvenile Huntington's dis-

- ease using genetically-engineered mesenchymal stem cells. *Neural Regen. Res.* 2016; 11(5): 702-705. DOI: 10.4103/1673-5374.182682. PMID: 27335539
29. Schöbitz W.R., Sommer C., Zoder W., Kiessling M., Schwaninger M., Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2000; 31 (9): 2212-2217. DOI: 10.1161/01.STR.31.9.2212. PMID: 10978054
  30. Schöbitz W.R., Steigleder T., Cooper-Kuhn C.M., Schwab S., Sommer C., Schneider A., Kuhn H.G. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke.* 2007; 38 (7): 2165-2172. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.106.477331. PMID: 17510456
  31. Ferrer I., Krupinski J., Goutan E., Martí E., Ambrosio S., Arenas E. Brain-derived neurotrophic factor reduces cortical cell death by ischemia after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Acta Neuropathol.* 2001; 101 (3): 229-238. PMID: 11307622
  32. Kurozumi K., Nakamura K., Tamiya T., Kawano Y., Kobune M., Hirai S., Uchida H., Sasaki K., Ito Y., Kato K., Honmou O., Houkin K., Date I., Hamada H. BDNF gene-modified mesenchymal stem cells promote functional recovery and reduce infarct size in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Mol. Ther.* 2004; 9 (2): 189-197. DOI: 10.1016/j.ymthe.2003.10.012. PMID: 14759803
  33. Zhang Y., Qiu B., Wang J., Yao Y., Wang C., Liu J. Effects of BDNF-transfected BMSCs on neural functional recovery and synaptophysin expression in rats with cerebral infarction. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (5): 3813-3824. DOI: 10.1007/s12035-016-9946-7. PMID: 27282770
  34. MacLellan C.L., Keough M.B., Granter-Button S., Chernenko G.A., Butt S., Corbett D. Acritical threshold of rehabilitation involving brain-derived neurotrophic factor is required for poststroke recovery. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2011; 25 (8): 740-748. DOI: 10.1177/1545968311407517. PMID: 21705652
  35. Jiang Y., Wei N., Lu T., Zhu J., Xu G., Liu X. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience.* 2011; 172: 398-405. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054. PMID: 21034794
  36. van Velthoven C.T., Sheldon R.A., Kavelaars A., Derugin N., Vexler Z.S., Willemen H.L., Maas M., Heijnen C.J., Ferrero D.M. Mesenchymal stem cell transplantation attenuates brain injury after neonatal stroke. *Stroke.* 2013; 44 (5): 1426-1432. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.111.000326. PMID: 23539530
  37. Miyake K., Yamamoto W., Tadokoro M., Takagi N., Sasakawa K., Nitta A., Furukawa S., Takeo S. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. *Brain Res.* 2002; 935 (1-2): 24-31. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)02420-4. PMID: 12062469
  38. Uchida H., Yokoyama H., Kimoto H., Kato H., Araki T. Long-term changes in the ipsilateral substantia nigra after transient focal cerebral ischaemia in rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 2010; 91 (3): 256-266. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2010.00712.x. PMID: 20353427
  39. Ставчанский В.В., Творогова Т.В., Боцина А.Ю., Скворцова В.И., Лимборская С.А., Масюков Н.Ф., Дергунова Л.В. Семас и его C-концевой фрагмент PGP влияют на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов в условиях неполной глобальной ишемии мозга крыс. *Молекулярная биология.* 2011; 45 (6): 1026-1035. PMID: 22295573
  40. Shu X., Zhang Y., Xu H., Kang K., Cai D. Brain-derived neurotrophic factor inhibits glucose intolerance after cerebral ischemia. *Neural Regen. Res.* 2013; 8 (25): 2370-2378. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.25.008. PMID: 25206547
  41. Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 1982; 3: 78-80. PMID: 7122145
  42. Аврущенко М.Ш., Саморукова В.В., Мороз В.В., Волков А.В., Назаренко И.В., Горенкова Н.А. Развитие постреанимационных морфологических изменений нейронов гиппокампа и мозжечка: общие закономерности и особенности. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 2003; 2: 27-30. PMID: 12838772
  43. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S., Kato H., Itoyama Y., Kogure K. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. *Brain Res.* 2008; 1187: 1-11. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.09.078. PMID: 18036511
  44. Mokhtari T., Akbari M., Malek F., Kashani I.R., Rastegar T., Noorbakhsh F., Ghazi-Khansari M., Attari F., Hassanzadeh G. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. *Daru.* 2017; 25 (1): 4. DOI: 10.1186/s40199-017-0169-x. PMID: 28202057
  45. Impellizzeri D., Campolo M., Bruschetta G., Crupi R., Cordaro M., Paterniti I., Cuzzocrea S., Esposito E. Traumatic brain injury leads to development of Parkinson's disease related pathology in mice. *Front. Neurosci.* 2016; 10: 458. DOI: 10.3389/fnins.2016.00458. PMID: 27790086
  - stress in mice. *Biol. Psychiatry.* 2015; 77 (6): 589-596. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.08.012. PMID: 25444166
  28. Deng P., Torrest A., Pollock K., Dahlenburg H., Annett G., Nolte J.A., Fink K.D. Clinical trial perspective for adult and juvenile Huntington's disease using genetically-engineered mesenchymal stem cells. *Neural Regen. Res.* 2016; 11(5): 702-705. DOI: 10.4103/1673-5374.182682. PMID: 27335539
  29. Schöbitz W.R., Sommer C., Zoder W., Kiessling M., Schwaninger M., Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2000; 31 (9): 2212-2217. DOI: 10.1161/01.STR.31.9.2212. PMID: 10978054
  30. Schöbitz W.R., Steigleder T., Cooper-Kuhn C.M., Schwab S., Sommer C., Schneider A., Kuhn H.G. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke.* 2007; 38 (7): 2165-2172. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.106.477331. PMID: 17510456
  31. Ferrer I., Krupinski J., Goutan E., Martí E., Ambrosio S., Arenas E. Brain-derived neurotrophic factor reduces cortical cell death by ischemia after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Acta Neuropathol.* 2001; 101 (3): 229-238. PMID: 11307622
  32. Kurozumi K., Nakamura K., Tamiya T., Kawano Y., Kobune M., Hirai S., Uchida H., Sasaki K., Ito Y., Kato K., Honmou O., Houkin K., Date I., Hamada H. BDNF gene-modified mesenchymal stem cells promote functional recovery and reduce infarct size in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Mol. Ther.* 2004; 9 (2): 189-197. DOI: 10.1016/j.ymthe.2003.10.012. PMID: 14759803
  33. Zhang Y., Qiu B., Wang J., Yao Y., Wang C., Liu J. Effects of BDNF-transfected BMSCs on neural functional recovery and synaptophysin expression in rats with cerebral infarction. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (5): 3813-3824. DOI: 10.1007/s12035-016-9946-7. PMID: 27282770
  34. MacLellan C.L., Keough M.B., Granter-Button S., Chernenko G.A., Butt S., Corbett D. Acritical threshold of rehabilitation involving brain-derived neurotrophic factor is required for poststroke recovery. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2011; 25 (8): 740-748. DOI: 10.1177/1545968311407517. PMID: 21705652
  35. Jiang Y., Wei N., Lu T., Zhu J., Xu G., Liu X. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience.* 2011; 172: 398-405. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054. PMID: 21034794
  36. van Velthoven C.T., Sheldon R.A., Kavelaars A., Derugin N., Vexler Z.S., Willemen H.L., Maas M., Heijnen C.J., Ferrero D.M. Mesenchymal stem cell transplantation attenuates brain injury after neonatal stroke. *Stroke.* 2013; 44 (5): 1426-1432. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.111.000326. PMID: 23539530
  37. Miyake K., Yamamoto W., Tadokoro M., Takagi N., Sasakawa K., Nitta A., Furukawa S., Takeo S. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. *Brain Res.* 2002; 935 (1-2): 24-31. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)02420-4. PMID: 12062469
  38. Uchida H., Yokoyama H., Kimoto H., Kato H., Araki T. Long-term changes in the ipsilateral substantia nigra after transient focal cerebral ischaemia in rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 2010; 91 (3): 256-266. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2010.00712.x. PMID: 20353427
  39. Ставчанский В.В., Творогова Т.В., Боцина А.Ю., Скворцова В.И., Лимборская С.А., Масюков Н.Ф., Дергунова Л.В. Семас и его C-концевой фрагмент PGP влияют на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов в условиях неполной глобальной ишемии мозга крыс. *Молекулярная биология.* 2011; 45 (6): 1026-1035. PMID: 22295573
  40. Shu X., Zhang Y., Xu H., Kang K., Cai D. Brain-derived neurotrophic factor inhibits glucose intolerance after cerebral ischemia. *Neural Regen. Res.* 2013; 8 (25): 2370-2378. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.25.008. PMID: 25206547
  41. Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 1982; 3: 78-80. PMID: 7122145
  42. Аврущенко М.Ш., Саморукова В.В., Мороз В.В., Волков А.В., Назаренко И.В., Горенкова Н.А. Развитие постреанимационных морфологических изменений нейронов гиппокампа и мозжечка: общие закономерности и особенности. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 2003; 2: 27-30. PMID: 12838772
  43. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S., Kato H., Itoyama Y., Kogure K. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. *Brain Res.* 2008; 1187: 1-11. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.09.078. PMID: 18036511
  44. Mokhtari T., Akbari M., Malek F., Kashani I.R., Rastegar T., Noorbakhsh F., Ghazi-Khansari M., Attari F., Hassanzadeh G. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. *Daru.* 2017; 25 (1): 4. DOI: 10.1186/s40199-017-0169-x. PMID: 28202057
  45. Impellizzeri D., Campolo M., Bruschetta G., Crupi R., Cordaro M., Paterniti I., Cuzzocrea S., Esposito E. Traumatic brain injury leads to development of Parkinson's disease related pathology in mice. *Front. Neurosci.* 2016; 10: 458. DOI: 10.3389/fnins.2016.00458. PMID: 27790086

## Experimental Studies

46. Chen A.I., Xiong L.J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed. Rep.* 2013; 1 (2): 167-176. DOI: 10.3892/br.2012.48. PMID: 24648914
47. Ploughman M., Windle V., MacLellan C.L., White N., Doré J.J., Corbett D. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke.* 2009; 40 (4): 1490-1495. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.531806. PMID: 19164786
48. Kiprianova I., Freiman T.M., Desiderato S., Schwab S., Galmbacher R., Gillardon F., Spranger M. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. *J. Neurosci. Res.* 1999; 56 (1): 21-27. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1<21::AID-JNR3>3.0.CO;2-Q. PMID: 10213471
49. Zhang Y., Pardridge W.M. Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2006; 1111 (1): 227-229. DOI: PMID: 16884698
50. D'Cruz B.J., Fertig K.C., Filiano A.J., Hicks S.D., DeFranco D.B., Callaway C.W. Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002; 22 (7): 843-851. DOI: 10.1097/00004647-200207000-00009. PMID: 12142569
51. Ostrowski R.P., Graupner G., Titova E., Zhang J., Chiu J., Dach N., Corleone D., Tang J., Zhang J.H. The hyperbaric oxygen preconditioning-induced brain is mediated by a reduction of early apoptosis after transient cerebral ischemia. *Neurobiol. Dis.* 2008; 29 (1): 1-13. DOI: 10.1016/j.nbd.2007.07.020. PMID: 17822911
52. Ishrat T., Sayeed I., Atif F., Hua F., Stein D.G. Progesterone is neuro-protective against ischemic brain injury through its effects on the PI3K/Akt signaling pathway. *Neuroscience.* 2012; 210: 442-450. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.008. PMID: 22450229
53. Singh M., Su C. Progesterone-induced neuroprotection: factors that may predict therapeutic efficacy. *Brain Res.* 2013; 1514: 98-106. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.01.027. PMID: 23340161
54. Li J., Ding X., Zhang R., Jiang W., Sun X., Xia Z., Wang X., Wu E., Zhang Y., Hu Y. Harpagoside ameliorates the amyloid- $\beta$ -induced cognitive impairment in rats via up-regulating BDNF expression and MAPK/PI3K pathways. *Neuroscience.* 2015; 303: 103-114. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.042. PMID: 26135675
55. Liang C., Tan S., Huang Q., Lin J., Lu Z., Lin X. Pratensein ameliorates  $\beta$ -amyloid-induced cognitive impairment in rats via reducing oxidative damage and restoring synapse and BDNF levels. *Neurosci. Lett.* 2015; 592: 48-53. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.03.003. PMID: 25748315
56. Fahimi A., Baktir M.A., Moghadam S., Mojabi F.S., Sumanth K., McNeerney M.W., Ponnusamy R., Salehi A. Physical exercise induces structural alterations in the hippocampal astrocytes: exploring the role of BDNF-TrkB signaling. *Brain Struct. Funct.* 2017; 222 (4): 1797-1808. DOI: 10.1007/s00429-016-1308-8. PMID: 27686571
57. Kim G., Kim E. The effects of antecedent exercise on motor function recovery and brain-derived neurotrophic factor expression after focal cerebral ischemia in rats. *J. Phys. Ther. Sci.* 2013; 25 (5): 553-556. DOI: 10.1589/jpts.25.553. PMID: 24259800
58. Shih P.C., Yang Y.R., Wang R.Y. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e78163. DOI: 10.1371/journal.pone.0078163. PMID: 24205142
59. Leeds P., Leng Y., Chalecka-Franaszek E., Chuang D.M. Neurotrophins protect against cytosine arabinoside-induced apoptosis of immature rat cerebellar neurons. *Neurochem. Int.* 2005; 46 (1): 61-72. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.07.001. PMID: 15567516
60. G  ral C., Angelova A., Lesieur S. From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics.* 2013; 5 (1): 127-167. DOI: 10.3390/pharmaceutics5010127. PMID: 24300402
61. Huang L., Applegate P.M., Gatling J.W., Mangus D.B., Zhang J., Applegate R.L. 2nd. A systematic review of neuroprotective strategies after cardiac arrest: from bench to bedside (part II-comprehensive protection). *Med. Gas. Res.* 2014; 4: 10. DOI: 10.1186/2045-9912-4-10. PMID: 25671079
62. Kim D.H., Zhao X., Tu C.H., Casaccia-Bonnel P., Chao M.V. Prevention of apoptotic but not necrotic cell death following neuronal injury by neurotrophins signaling through the tyrosine kinase receptor. *J. Neurosurg.* 2004; 100 (1): 79-87. DOI: 10.3171/jns.2004.100.1.0079. PMID: 14743916
63. Liu Z., Ma D., Feng G., Ma Y., Hu H. Recombinant AAV-mediated expression of human BDNF protects neurons against cell apoptosis in Abeta-induced neuronal damage model. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2007; 27 (3): 233-236. DOI: 10.1007/s11596-007-0304-x. PMID: 17641830
64. Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H., Tamaki R., Inui T., Horiuchi K., Wajima D., Nakase H. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. *Neurosurgery.* 2011; 68 (5): 1334-1341. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c048e. PMID: 21307800
- of Parkinson's disease related pathology in mice. *Front. Neurosci.* 2016; 10: 458. DOI: 10.3389/fnins.2016.00458. PMID: 27790086
46. Chen A.I., Xiong L.J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed. Rep.* 2013; 1 (2): 167-176. DOI: 10.3892/br.2012.48. PMID: 24648914
47. Ploughman M., Windle V., MacLellan C.L., White N., Doré J.J., Corbett D. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke.* 2009; 40 (4): 1490-1495. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.531806. PMID: 19164786
48. Kiprianova I., Freiman T.M., Desiderato S., Schwab S., Galmbacher R., Gillardon F., Spranger M. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. *J. Neurosci. Res.* 1999; 56 (1): 21-27. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1<21::AID-JNR3>3.0.CO;2-Q. PMID: 10213471
49. Zhang Y., Pardridge W.M. Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2006; 1111 (1): 227-229. DOI: PMID: 16884698
50. D'Cruz B.J., Fertig K.C., Filiano A.J., Hicks S.D., DeFranco D.B., Callaway C.W. Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002; 22 (7): 843-851. DOI: 10.1097/00004647-200207000-00009. PMID: 12142569
51. Ostrowski R.P., Graupner G., Titova E., Zhang J., Chiu J., Dach N., Corleone D., Tang J., Zhang J.H. The hyperbaric oxygen preconditioning-induced brain is mediated by a reduction of early apoptosis after transient cerebral ischemia. *Neurobiol. Dis.* 2008; 29 (1): 1-13. DOI: 10.1016/j.nbd.2007.07.020. PMID: 17822911
52. Ishrat T., Sayeed I., Atif F., Hua F., Stein D.G. Progesterone is neuro-protective against ischemic brain injury through its effects on the PI3K/Akt signaling pathway. *Neuroscience.* 2012; 210: 442-450. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.008. PMID: 22450229
53. Singh M., Su C. Progesterone-induced neuroprotection: factors that may predict therapeutic efficacy. *Brain Res.* 2013; 1514: 98-106. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.01.027. PMID: 23340161
54. Li J., Ding X., Zhang R., Jiang W., Sun X., Xia Z., Wang X., Wu E., Zhang Y., Hu Y. Harpagoside ameliorates the amyloid- $\beta$ -induced cognitive impairment in rats via up-regulating BDNF expression and MAPK/PI3K pathways. *Neuroscience.* 2015; 303: 103-114. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.042. PMID: 26135675
55. Liang C., Tan S., Huang Q., Lin J., Lu Z., Lin X. Pratensein ameliorates  $\beta$ -amyloid-induced cognitive impairment in rats via reducing oxidative damage and restoring synapse and BDNF levels. *Neurosci. Lett.* 2015; 592: 48-53. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.03.003. PMID: 25748315
56. Fahimi A., Baktir M.A., Moghadam S., Mojabi F.S., Sumanth K., McNeerney M.W., Ponnusamy R., Salehi A. Physical exercise induces structural alterations in the hippocampal astrocytes: exploring the role of BDNF-TrkB signaling. *Brain Struct. Funct.* 2017; 222 (4): 1797-1808. DOI: 10.1007/s00429-016-1308-8. PMID: 27686571
57. Kim G., Kim E. The effects of antecedent exercise on motor function recovery and brain-derived neurotrophic factor expression after focal cerebral ischemia in rats. *J. Phys. Ther. Sci.* 2013; 25 (5): 553-556. DOI: 10.1589/jpts.25.553. PMID: 24259800
58. Shih P.C., Yang Y.R., Wang R.Y. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e78163. DOI: 10.1371/journal.pone.0078163. PMID: 24205142
59. Leeds P., Leng Y., Chalecka-Franaszek E., Chuang D.M. Neurotrophins protect against cytosine arabinoside-induced apoptosis of immature rat cerebellar neurons. *Neurochem. Int.* 2005; 46 (1): 61-72. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.07.001. PMID: 15567516
60. G  ral C., Angelova A., Lesieur S. From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics.* 2013; 5 (1): 127-167. DOI: 10.3390/pharmaceutics5010127. PMID: 24300402
61. Huang L., Applegate P.M., Gatling J.W., Mangus D.B., Zhang J., Applegate R.L. 2nd. A systematic review of neuroprotective strategies after cardiac arrest: from bench to bedside (part II-comprehensive protection). *Med. Gas. Res.* 2014; 4: 10. DOI: 10.1186/2045-9912-4-10. PMID: 25671079
62. Kim D.H., Zhao X., Tu C.H., Casaccia-Bonnel P., Chao M.V. Prevention of apoptotic but not necrotic cell death following neuronal injury by neurotrophins signaling through the tyrosine kinase receptor. *J. Neurosurg.* 2004; 100 (1): 79-87. DOI: 10.3171/jns.2004.100.1.0079. PMID: 14743916
63. Liu Z., Ma D., Feng G., Ma Y., Hu H. Recombinant AAV-mediated expression of human BDNF protects neurons against cell apoptosis in Abeta-induced neuronal damage model. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2007; 27 (3): 233-236. DOI: 10.1007/s11596-007-0304-x. PMID: 17641830
64. Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H., Tamaki R., Inui T., Horiuchi K., Wajima D., Nakase H. Neuroprotection with intraventricular brain-

65. Kazim S.F., Iqbal K. Neurotrophic factor small-molecule mimetics mediated neuroregeneration and synaptic repair: emerging therapeutic modality for Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2016; 11 (1): 50. DOI: 10.1186/s13024-016-0119-y. PMID: 27400746
66. Khalin I., Alyautdin R., Kocherga G., Bakar M.A. Targeted delivery of brain-derived neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness. *Int. J. Nanomedicine.* 2015; 10: 3245-3267. DOI: 10.2147/IJN.S77480. PMID: 25995632
67. Pardridge W.M. Drug transport across the blood-brain barrier. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32 (11): 1959-1972. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.126. PMID: 22929442
68. Alyautdin R., Khalin I., Nafeeza M.I., Haron M.H., Kuznetsov D. Nanoscale drug delivery systems and the blood-brain barrier. *Int. J. Nanomedicine.* 2014; 9: 795-811. DOI: 10.2147/IJN.S52236. PMID: 24550672
69. Shi Q., Zhang P., Zhang J., Chen X., Lu H., Tian Y., Parker T.L., Liu Y. Adenovirus-mediated brain-derived neurotrophic factor expression regulated by hypoxia response element protects brain from injury of transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Neurosci. Lett.* 2009; 465 (3): 220-225. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.049. PMID: 19703519
70. Liu X., Zhu Z., Kalyani M., Janik J.M., Shi H. Effects of energy status and diet on Bdnf expression in the ventromedial hypothalamus of male and female rats. *Physiol. Behav.* 2014; 130: 99-107. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.03.028. PMID: 24709620
71. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Середенин С.Б. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора предотвращает нарушение нейрогенеза у стрессированных мышей. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2016; 162 (10): 448-451.
72. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Logvinov I.O., Antipova T.A., Seredenin S.B. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 3545-3553. DOI: 10.2147/DDDT.S118768. PMID: 27843294
73. Chen X., Wang K. The fate of medications evaluated for ischemic stroke pharmacotherapy over the period 1995-2015. *Acta Pharm. Sin. B.* 2016; 6 (6): 522-530. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.06.013. PMID: 27818918
74. Zhao H., Alam A., San C.Y., Eguchi S., Chen Q., Lian Q., Ma D. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuroprotection: recent developments. *Brain Res.* 2017; 1665: 1-21. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.029. PMID: 28396009
75. Wang J., Zhang S., Ma H., Yang S., Liu Z., Wu X., Wang S., Zhang Y., Liu Y. Chronic intermittent hypobaric hypoxia pretreatment ameliorates ischemia-induced cognitive dysfunction through activation of ERK1/2-CREB-BDNF pathway in anesthetized mice. *Neurochem. Res.* 2017; 42 (2): 501-512. DOI: 10.1007/s11064-016-2097-4. PMID: 27822668
76. Shin M.K., Kim H.G., Kim K.L. A novel brain-derived neurotrophic factor-modulating peptide attenuates Ab1-42-induced neurotoxicity *in vitro*. *Neurosci. Lett.* 2015; 595: 63-68. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.03.070. PMID: 25849526
77. Yang L., Jiang Y., Wen Z., Xu X., Xu X., Zhu J., Xie X., Xu L., Xie Y., Liu X., Xu G. Over-expressed EGR1 may exaggerate ischemic injury after experimental stroke by decreasing BDNF expression. *Neuroscience.* 2015; 290: 509-517. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.020. PMID: 25637490
78. Patz S., Wahle P. Neurotrophins induce short-term and long-term changes of cortical neurotrophin expression. *Eur. J. Neurosci.* 2004; 20 (3): 701-708. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03519.x. PMID: 15255980
79. Kuo L.T., Groves M.J., Scaravilli F., Sugden D., An S.F. Neurotrophin-3 administration alters neurotrophin, neurotrophin receptor and nestin mRNA expression in rat dorsal root ganglia following axotomy. *Neuroscience.* 2007; 147 (2): 491-507. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.04.023. PMID: 17532148
80. Rosso P., De Nicolò S., Carito V., Fiore M., Iannitelli A., Moreno S., Tirassa P. Ocular nerve growth factor administration modulates brain-derived neurotrophic factor signaling in prefrontal cortex of healthy and diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2017; 23 (3): 198-208. DOI: 10.1111/cns.12661. PMID: 28044424
81. Аверущенко М.Ш., Острова И.В., Зарзешский Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на постреанимационную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 2015; 59 (2): 12-18. PMID: 26571801
- derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. *Neurosurgery.* 2011; 68 (5): 1334-1341. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c048e. PMID: 21307800
65. Kazim S.F., Iqbal K. Neurotrophic factor small-molecule mimetics mediated neuroregeneration and synaptic repair: emerging therapeutic modality for Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2016; 11 (1): 50. DOI: 10.1186/s13024-016-0119-y. PMID: 27400746
66. Khalin I., Alyautdin R., Kocherga G., Bakar M.A. Targeted delivery of brain-derived neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness. *Int. J. Nanomedicine.* 2015; 10: 3245-3267. DOI: 10.2147/IJN.S77480. PMID: 25995632
67. Pardridge W.M. Drug transport across the blood-brain barrier. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32 (11): 1959-1972. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.126. PMID: 22929442
68. Alyautdin R., Khalin I., Nafeeza M.I., Haron M.H., Kuznetsov D. Nanoscale drug delivery systems and the blood-brain barrier. *Int. J. Nanomedicine.* 2014; 9: 795-811. DOI: 10.2147/IJN.S52236. PMID: 24550672
69. Shi Q., Zhang P., Zhang J., Chen X., Lu H., Tian Y., Parker T.L., Liu Y. Adenovirus-mediated brain-derived neurotrophic factor expression regulated by hypoxia response element protects brain from injury of transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Neurosci. Lett.* 2009; 465 (3): 220-225. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.049. PMID: 19703519
70. Liu X., Zhu Z., Kalyani M., Janik J.M., Shi H. Effects of energy status and diet on Bdnf expression in the ventromedial hypothalamus of male and female rats. *Physiol. Behav.* 2014; 130: 99-107. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.03.028. PMID: 24709620
71. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Seredenin S.B. Dipeptide mimetic of the brain-derived neurotrophic factor prevents impairments of neurogenesis in stressed mice. *Byulleten Experimentalnoi Biologii i Meditsiny.* 2017; 162 (4): 454-457. DOI: 10.1007/s10517-017-3638-9. PMID: 28243910
72. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Logvinov I.O., Antipova T.A., Seredenin S.B. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 3545-3553. DOI: 10.2147/DDDT.S118768. PMID: 27843294
73. Chen X., Wang K. The fate of medications evaluated for ischemic stroke pharmacotherapy over the period 1995-2015. *Acta Pharm. Sin. B.* 2016; 6 (6): 522-530. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.06.013. PMID: 27818918
74. Zhao H., Alam A., San C.Y., Eguchi S., Chen Q., Lian Q., Ma D. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuroprotection: recent developments. *Brain Res.* 2017; 1665: 1-21. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.029. PMID: 28396009
75. Wang J., Zhang S., Ma H., Yang S., Liu Z., Wu X., Wang S., Zhang Y., Liu Y. Chronic intermittent hypobaric hypoxia pretreatment ameliorates ischemia-induced cognitive dysfunction through activation of ERK1/2-CREB-BDNF pathway in anesthetized mice. *Neurochem. Res.* 2017; 42 (2): 501-512. DOI: 10.1007/s11064-016-2097-4. PMID: 27822668
76. Shin M.K., Kim H.G., Kim K.L. A novel brain-derived neurotrophic factor-modulating peptide attenuates Ab1-42-induced neurotoxicity *in vitro*. *Neurosci. Lett.* 2015; 595: 63-68. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.03.070. PMID: 25849526
77. Yang L., Jiang Y., Wen Z., Xu X., Xu X., Zhu J., Xie X., Xu L., Xie Y., Liu X., Xu G. Over-expressed EGR1 may exaggerate ischemic injury after experimental stroke by decreasing BDNF expression. *Neuroscience.* 2015; 290: 509-517. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.020. PMID: 25637490
78. Patz S., Wahle P. Neurotrophins induce short-term and long-term changes of cortical neurotrophin expression. *Eur. J. Neurosci.* 2004; 20 (3): 701-708. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03519.x. PMID: 15255980
79. Kuo L.T., Groves M.J., Scaravilli F., Sugden D., An S.F. Neurotrophin-3 administration alters neurotrophin, neurotrophin receptor and nestin mRNA expression in rat dorsal root ganglia following axotomy. *Neuroscience.* 2007; 147 (2): 491-507. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.04.023. PMID: 17532148
80. Rosso P., De Nicolò S., Carito V., Fiore M., Iannitelli A., Moreno S., Tirassa P. Ocular nerve growth factor administration modulates brain-derived neurotrophic factor signaling in prefrontal cortex of healthy and diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2017; 23 (3): 198-208. DOI: 10.1111/cns.12661. PMID: 28044424
81. Аверущенко М.Ш., Острова И.В., Зарзешский Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Effect of the nerve growth factor mimetic GK-2 on post-resuscitation expression of neurotrophic factors. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 2015; 59 (2): 12-18. PMID: 26571801. [In Russ.]

Поступила 09.06.17

Received 09.06.17

## Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении клозапином

О. Л. Романова<sup>1</sup>, Д. В. Сундуков<sup>1</sup>, А. М. Голубев<sup>1,2</sup>, М. Л. Благоднравов<sup>1</sup>, М. А. Голубев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов,  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

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

<sup>3</sup> Корпорация «Медицинские электронные данные»,  
Россия, 107045, г. Москва, Сретенский тупик, д. 4

## Characteristics of General Pathological Processes in the Lungs Following Clozapine Poisoning

Olga L. Romanova<sup>1</sup>, Dmitry V. Sundukov<sup>1</sup>, Arkady M. Golubev<sup>1,2</sup>,  
Mikhail L. Blagoderavov<sup>1</sup>, Mikhail A. Golubev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia,  
6 Miklukho-Maclaya, Moscow 117198, Russia

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

<sup>3</sup> Corporation «Medical electronic data»,  
4 Sretensky tupik, Moscow 107045, Russia

**Цель исследования:** изучение общепатологических процессов в легких в различные сроки после острых отравлений клозапином и его сочетанием с этанолом.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводились на 25-и беспородных крысах-самцах в возрасте 20 недель массой 290–350 г. Животные были разделены на 5 групп: интактные крысы — контрольная группа 1; крысы, выведенные из эксперимента через 3 и 24 часа после отравления клозапином — группы 2, 3 соответственно; крысы, выведенные из эксперимента через 3 и 24 часа после отравления клозапином в сочетании с этанолом — группы 4, 5 соответственно. Клозапин вводили перорально в дозе 150 миллиграмм на килограмм массы животного под наркозом (хлоролаза), спирт вводили с клозапином перорально в дозе 5 миллилитров на килограмм массы животного.

Животные всех вышеуказанных групп выводились из эксперимента путем декапитации. Образцы ткани легких исследовались методом световой микроскопии на микроскопе Nikon Eclipse E-400 с видеосистемой на основе камеры Watec 221S (Япония) при увеличении ×400.

Оценивалось наличие следующих признаков: расстройства кровообращения (полнокровие, кровоизлияния), наличие ателектазов и дистелектазов, наличие эмфиземы, клеточной реакции (увеличение числа лейкоцитов), слущивание эпителия в просвет бронхов, наличие сладжа. Морфометрический анализ проводили с использованием сетки Г.Г. Автандилова. Оценивали (в объемных процентах, об.%) содержание площади альвеол, межалвеолярных перегородок, сосудов, лейкоцитов, долю лейкоцитов в межалвеолярных перегородках, площадь, занятую отеком и дистелектазами.

**Результаты.** Через 3 часа после отравления клозапином были выявлены следующие морфологические изменения в легких: слущивание эпителия в просвет бронхов, клеточная реакция — увеличение числа лейкоцитов, наличие ателектазов и дистелектазов, утолщение межалвеолярных перегородок за счет отека, инфильтрация межалвеолярных перегородок лейкоцитами; через сутки после отравления отмечено наличие ателектазов и дистелектазов в паренхиме легких, а также инфильтрация лейкоцитами. В группе животных, у которых моделировали отравление клозапином в сочетании с этанолом, через 3 часа были обнаружены следующие гистологические изменения: слущивание эпителия в просвет бронхов, наличие секрета в просвете бронхов, клеточная реакция, ателектазы и дистелектазы, перивенулярные кровоизлияния, кровоизлияния в альвеолы, кровоизлияния в межалвеолярные перегородки, расширение просвета бронхов, наличие сладжа, утолщение межалвеолярных перегородок (за счет инфильтрации лейкоцитами), отслойка эндотелия в сосудах, а через сутки артериальное полнокровие, клеточную реакцию — увеличение числа лейкоцитов, ателектазы и дистелектазы, утолщение межалвеолярных перегородок.

Во всех опытных группах просвет альвеол достоверно ниже по сравнению с группой контроля, а площадь ткани межалвеолярных перегородок, напротив, достоверно выше. Суммарная площадь микрососудов легких не имеет достоверных отличий от контроля через 3 часа после отравления клозапином. Однако че-

Адрес для корреспонденции:

Ольга Романова  
E-mail: olgpharm@ya.ru

Correspondence to:

Olga Romanova  
E-mail: olgpharm@ya.ru

рез 24 часа она становится достоверно больше. Также отмечается достоверное увеличение данного показателя относительно контроля при сочетании клозапина с этанолом, причем как через 3, так и через 24 часа после введения данных веществ в организм животных.

**Заключение.** При отравлении клозапином и его сочетанием с этанолом развивается комплекс общепатологических процессов в легких: альтерация эпителия бронхов и эндотелия сосудов, расстройство кровообращения, повышение проницаемости сосудов, инфильтрация межальвеолярных перегородок. Морфологические и иммунореактивные изменения могут быть использованы для оценки степени выраженности общепатологических процессов при отравлении клозапином и его сочетанием с этанолом и установления срока их давности.

**Ключевые слова:** клозапин; этанол; общепатологические процессы в легких; морфометрический анализ; криминальные отравления

**The aim of the study:** to study general pathological processes in the lungs in different time after acute clozapine and combined clozapine+ethanol poisonings.

**Materials and methods.** The experiments were performed on 25 outbred male rats. The animals were divided into 5 groups: 1) reference (intact rats); 2) clozapine poisoning, 3 hours; 3) clozapine poisoning, 24 hours; 4) combined clozapine and ethanol poisoning, 3 hours; 5) combined clozapine and ethanol poisoning, 24 hours. Clozapine was administered orally at a dosage of 150 milligrams per kilogram of the animal weight under anesthesia (chloralase); alcohol was administered with clozapine orally at a dosage of 5 milliliters per kilogram of the animal weight.

Animals of all these groups sacrificed by decapitation. Lung tissue samples were examined by light microscopy using a microscope Nikon Eclipse E-400 with a video system based on camera Watec 221S (Japan) at a 400× magnification.

We evaluated the presence of the following signs: circulatory disturbances (hyperemia, hemorrhage), presence of atelectasis and dystelectasis, emphysema, cellular response (increased white blood cells count), desquamation of epithelium into the lumen of the bronchi, sludge. A morphometric analysis was performed using a grid developed by G. G. Avtandilov. The following signs were evaluated (volume percent, vol.%): the area of the alveoli, intraalveolar septi, vessels, white blood cells, the percentage of white blood cells in the intraalveolar septi, the area of the edema and dystelectasis.

**Results.** the following histologic signs were found 3 hours after clozapine poisoning: desquamation of epithelium into the lumen of the bronchi; cellular response (increased white blood cells count); presence of atelectasis and dystelectasis; thickening of intraalveolar septi due to edema; infiltration of intraalveolar septi by WBCs. Atelectasis and dystelectasis in pulmonary parenchyma and infiltration with WBC were observed 24 hours after clozapine poisoning. In the group of animals treated with ethanol and clozapine and decapitated 3 hours after the poisoning the following histological signs were detected: desquamation of epithelium into the lumen of the bronchi, the secret in the lumen of the bronchi, cellular response, atelectasis and dystelectasis, perivascular hemorrhages, hemorrhages into the alveoli, hemorrhages into intraalveolar septi, dilation of the lumen of the bronchi, the presence of sludge, thickening of intraalveolar septi (due to infiltration with WBCs, detachment of the endothelium in blood vessels. Arterial hyperemia, cellular response (increased of WBC count), atelectasis and dystelectasis, and thickening of intraalveolar septi were found 24 hours after combined ethanol and clozapine poisoning.

In all study groups the lumen of the alveoli was significantly smaller as compared to the reference group, but the area of the intraalveolar tissue, on the contrary, was significantly greater. The total area of pulmonary microvessels did not differ significantly from the reference group 3 hours after clozapine poisoning. It became significantly higher 24 hours after the poisoning. A significant increase in this parameter vs. the reference group was found both 3 and 24 hours after the administration of the combination of clozapine with ethanol by animals.

**Conclusion.** In clozapine and clozapine + ethanol poisoning, a certain complex of general pathological processes in lungs develops. There are alteration of bronchial epithelium and the vascular endothelium, circulatory disorder, increased vascular permeability, infiltration of intraalveolar septis. Morphological and immunoreactive changes can be used for valuation of severity of general pathological process in acute clozapine and clozapine + ethanol poisonings and determination of the exact time of the poisonings.

**Keywords:** clozapine; ethanol; general pathological processes in the lungs; morphometric analysis; criminal poisonings

DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-22-29

## Введение

Острые отравления психотропными лекарственными препаратами по-прежнему представляют собой одну из серьезнейших проблем современного здравоохранения [1–4]. В частности, в последние годы в России было зафиксировано значительное число отравлений атипичным ней-

## Introduction

Acute poisonings with psychotropic drugs remains the one of the greatest challenges of modern healthcare [1–4]. Particularly, a great number of poisonings with an atypical neuroleptic clozapine (leponex, azaleptin, clozaril etc.) was observed in Russia over the previous years. The peak number of such poi-

ролептиком — клозапином (лепонекс, азалептин, клозарил и т.д.). Пик этих отравлений пришелся на 2006–2009 гг., однако, позже был отмечен некоторый спад в связи с усилением контроля за отпуском этого препарата из аптек.

Летальность при отравлении клозапином достаточно высока и составляет, по данным российских авторов, 12–18% [5–8], по данным зарубежных авторов — 10% [9–11]. При одновременном приеме клозапина с этанолом, что также часто встречается в судебно-медицинской практике, отмечается возрастание тяжести супрессивного действия клозапина на человеческий организм. Такие отравления характеризуются еще более высокой летальностью (30%) [12].

Клинические проявления отравлений клозапином характеризуются глубоким угнетением функций центральной нервной системы, степень выраженности которого зависит от концентрации препарата в крови [13–17]. При пороговых значениях отмечается вялость, сонливость, адинамия, в то время как при критических и смертельных — коматозное состояние различной глубины, нарушение функции внешнего дыхания, (нередко требующее проведения ИВЛ), нестабильность гемодинамики, обусловленная малым сердечным выбросом. Коматозному состоянию могут предшествовать спутанность сознания, зрительные галлюцинации, психомоторное возбуждение, гиперсаливация [18, 19].

В силу своей неочевидности, все случаи, подозрительные на отравление клозапином, подлежат судебно-медицинскому исследованию [20]. Вместе с тем, судебно-медицинская диагностика отравлений этим препаратом до настоящего времени затруднена. Обычно установление диагноза в таких ситуациях производится комплексно с учетом клинико-anamnestических, секционных, гистологических, биохимических данных и количественного определения содержания клозапина в биологических средах организма. Морфологические изменения при отравлениях клозапином не являются специфичными и проявляются в основном дисциркуляторными расстройствами и дистрофическими изменениями паренхиматозных органов [21].

Согласно данным литературы, клозапин и его метаболиты накапливаются в легких [22–24]. Встречаются лишь отдельные работы зарубежных авторов, в которых приводятся данные о патологических изменениях в легких при отравлении клозапином. Например, сообщается о развитии лимфоцитарного альвеолита, предположительно связанного с систематическим применением клозапина [25]. Описан случай развития интерстициальной пневмонии у пациента, работавшего в производственном отделе аптеки и контактировавшего с порошком клозапина в течение нескольких лет [26].

sonings was observed in 2006–2009, however, a slight decrease was observed later due to increased surveillance over the drug dispensing from pharmacies.

The mortality rate due to clozapine poisonings is high and reaches 12–18% and 10% according to Russian [5–8] and international authors, respectively [9–11]. In case of simultaneous administration of clozapine and ethanol, which is often observed in forensic practice, the severity of suppressive effect on the human organism even increases. Such poisonings are characterized by a higher mortality rate (30%) [12].

Clinical manifestations of clozapine poisonings are characterized by severe depression of central nervous system functions, the severity of which depends on the drug concentration in blood [13–17]. At threshold concentrations lethargy, drowsiness, adynamy are present, while in critical and fatal concentrations there may be coma of various depth, impairment of external respiration function (often requiring mechanical ventilation), hemodynamic instability due to low cardiac output. Coma may be preceded by confusion, visual hallucinations, agitation, and hypersalivation [18, 19].

All the cases suspicious for poisoning clozapine are subject to forensic examination because of their non-obviousness [20]. However, forensic medical diagnosis of poisonings with this drug is still challenging. A complex diagnostics including clinical-anamnesic, sectional, histological, biochemical data, and quantitative measurement of clozapine in body fluids is usually performed. Morphological changes in case of clozapine intoxications are not specific and include mainly discirculatory disorders and degenerative changes in parenchymatous organs [21].

According to the literary data, clozapine and its metabolites accumulate in the lungs [22–24]. There are several studies describing pathological changes in the lungs in clozapine poisonings. For example, a case of lymphocytic alveolitis, presumably associated with systematic use of clozapine [25] and a case of pneumonia in a patient who worked in the pharmacy production department and was exposed to clozapine powder for several years were reported [26].

Thus, morphological changes in the lung were studied presumably at late stages of the pathological process. At the same time, the features of the morphological changes in the lung at early stages remain unclear, which makes it impossible to speak about the mechanisms of their development and to establish the time and the sequence of their occurrence.

Aim — to study general pathological processes in the lungs in different time after acute clozapine and combined clozapine+ethanol poisonings.

## Materials and Methods

The experiments were performed on 25 outbred male rats aged 20 weeks and weighting 290–350 g. The animals were divided into 5 groups:

Таким образом, морфологические изменения в легких изучены в основном на поздних стадиях развития патологического процесса. В то же время особенности морфологических изменений легких на ранних стадиях изучены недостаточно, что не дает возможности со всей определенностью высказаться о механизмах развития патологических изменений легких и установить сроки и последовательность их возникновения.

Цель исследования — изучение общепатологических процессов в легких в различные сроки после острых отравлений клозапином и его сочетанием с этанолом.

## Материал и методы

Эксперименты проводили на 25-и беспородных крысах-самцах возраста 20 нед. массой 290–350 г. Животных разделили на 5 групп: интактные крысы — контрольная группа 1; крысы, выведенные из эксперимента через 3 и 24 часа после отравления клозапином — группы 2, 3 соответственно; крысы, выведенные из эксперимента через 3 и 24 часа после отравления клозапином в сочетании с этанолом — группы 4, 5 соответственно.

Клозапин вводили перорально в дозе 150 миллиграмм на килограмм массы животного под наркозом (хлоролаза); спирт вводили с клозапином перорально в дозе 5 миллилитров на килограмм массы животного.

Животных всех вышеуказанных групп выводили из эксперимента путем декапитации. Образцы тканей легких фиксировались в 4% нейтральном параформальдегиде и далее обрабатывали по общепринятой методике. Изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм, наносили на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали методом световой микроскопии в 10 полях зрения на микроскопе Nikon Eclipse E-400 с видеосистемой на основе камеры Watec 221S (Япония) при увеличении 400×.

Оценивали наличие следующих признаков: расстройства кровообращения (полнокровие, кровозлияния), наличие ателектазов и дистелектазов, наличие эмфиземы, клеточной реакции (увеличение числа лейкоцитов), слущивание эпителия в просвет бронхов, наличие сладжа. Для подтверждения достоверности появления того или иного гистологического признака пользовались критерием Фишера. Появление признака считали достоверным, если он не выявлялся ни в одном случае в одной из групп и появлялся в четырех или пяти случаях в другой.

Морфометрический анализ проводили с использованием сетки Г. Г. Автандилова. Оценивали в объемных процентах (об. %) следующие показатели: просвет альвеол, межалвеолярные перегородки, сосуды, лейкоциты, долю лейкоцитов в межалвеолярных перегородках, площадь, занятую отеком и дистелектазами.

Содержание животных и работу с ними проводили в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. и Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986 г.).

- 1) reference (intact rats);
- 2) clozapine poisoning, 3 hours;
- 3) clozapine poisoning, 24 hours;
- 4) combined clozapine and ethanol poisoning, 3 hours;
- 5) combined clozapine and ethanol poisoning, 24 hours.

Clozapine was administered orally at a dosage of 150 milligrams per kilogram of the animal weight under anesthesia (chlorolase); alcohol was administered with clozapine orally at a dosage of 5 milliliters per kilogram of the animal weight.

Animals of all these groups sacrificed by decapitation. The samples of lung tissue were fixed in 4% neutral paraformaldehyde and then processed using a standard technique. 5 μm thick histological slides were prepared; they were placed onto microscope slides and stained with hematoxylin and eosin. The slides were examined by light microscopy in 10 viewing fields using a microscope Nikon Eclipse E-400 with a video system based on camera Watec 221S (Japan) at 400× magnification.

We evaluated the presence of the following signs: circulatory disturbances (hyperemia, hemorrhage), presence of atelectasis and dystelectasis, emphysema, cellular response (increased white blood cell count), desquamation of epithelium into the lumen of the bronchi, sludge. To confirm the significance of the occurrence of histological characteristics, Fisher's ratio test was used. The presence of a sign was considered significant, if it was not detected in any case in one of the groups and appeared in four or five cases in the other.

A morphometric analysis was performed using a grid suggested by G. G. Avtandilov. The following signs were evaluated (volume percent, vol. %): the area of the alveoli, intraalveolar septi, vessels, white blood cells, the percentage of white blood cells in the intraalveolar septi, the area of the edema and dystelectasis.

The animals were kept and handled in accordance to the Order No. 755 of the Ministry of Health of the USSR as of 12.08.1977 and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 18.03.1986).

The statistical data processing was conducted using the MS Excel software. The mean value and the standard error of the mean were calculated. To determine the significance of the data, the Mann-Whitney U-test was used (the data were considered significant at  $P \leq 0.05$ ).

## Results and Discussion

No pathological changes were observed in the lungs of the animals from the reference group (Fig. 1, *a*).

Three hours after clozapine intoxication the following histologic signs were detected:

- Desquamation of epithelium into the lumen of the bronchi (Fig. 1, *b*).
- Cellular response: increased count of lymphocytes, WBC (segmented neutrophils) in intraalveolar septis.
- Presence of atelectasis and dystelectasis.
- Thickening of intraalveolar septi due to edema.

There were observed atelectasis and dystelectasis in the lungs and infiltration of intraalveolar septis with WBC 24 hours after poisoning with clozapine.

## Experimental Studies

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе MS Excel. Вычисляли среднее значение, ошибку среднего. Для определения достоверности полученных данных применяли U-критерий Манна-Уитни (за достоверность принимали разность средних при  $p \leq 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

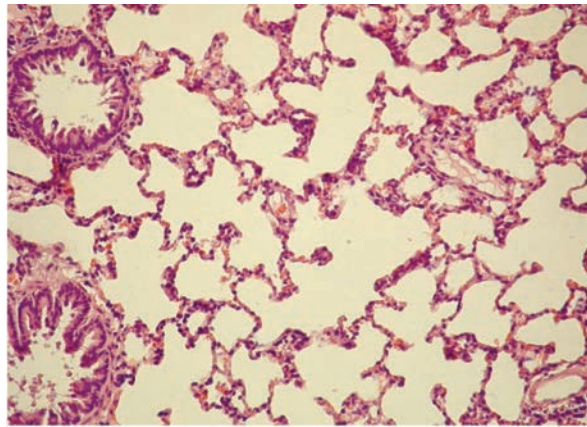
В группе контроля патологических изменений в легких животных не выявили (рис. 1, *a*).

Через 3 часа после отравления клозапином выявили следующие морфологические изменения в легких:

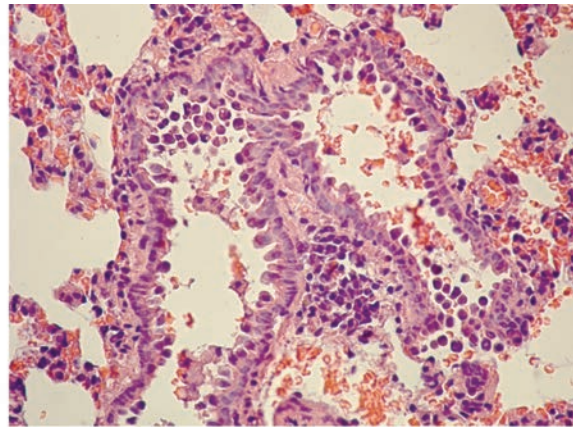
- Случивание эпителия в просвет бронхов (рис. 1, *b*);

In the group of animals treated with ethanol and clozapine and decapitated 3 hours after the poisoning the following histological signs were detected:

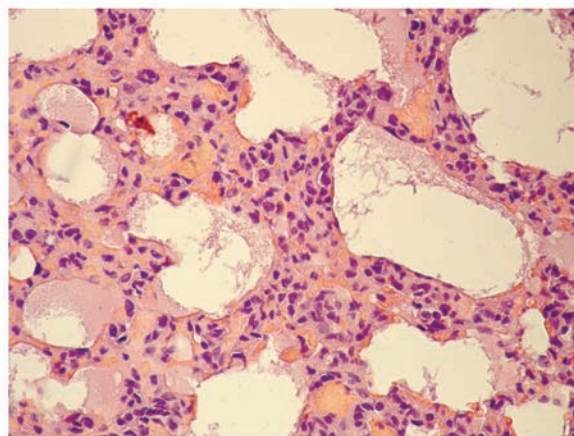
- Desquamation of epithelium into the lumen of the bronchi.
- The secret in the lumen of the bronchi.
- Cellular response.
- Atelectasis and dystelectasis.
- Perivenular hemorrhages.
- Hemorrhages into the alveoli.
- Hemorrhages into intraalveolar septi.
- Dilation of the lumen of the bronchi.
- The presence of sludge.
- Thickening of intraalveolar septi (due to infiltration with WBCs).



**a. Reference group**



**b. 3 hours after clozapine poisoning**



**c. 24 hours after clozapine+ethanol poisoning**

Препарат легкого крысы.

Rat's lung tissue samples.

**Note.** Magnification:  $\times 400$ . Hematoxylin and eosin stain.

*a*: No pathological changes are observed. *b*: Desquamation of epithelium into the lumen of the bronchi. *c*: Cellular response (increased WBC count), thickening of intraalveolar septi.

**Примечание.** Ув.  $\times 400$ ; окраска гематоксилином и эозином. *a*: Группа контроля — патологические изменения отсутствуют. *b*: 3 часа после отравления клозапином — случивание эпителия в просвет бронхов. *c*: 24 часа после отравления клозапином+этанолом — клеточная реакция (увеличение числа лейкоцитов), утолщение межальвеолярных перегородок.

• Клеточная реакция: увеличение числа лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов в межалвеолярных перегородках;

- Наличие ателектазов и дистелектазов;
- Утолщение межалвеолярных перегородок за счет отека.

После отравления клозапином через 24 часа отмечается наличие ателектазов и дистелектазов в легких, а также инфильтрация межалвеолярных перегородок лейкоцитами.

В группе животных, у которых моделировании отравление клозапином в сочетании с этанолом, через 3 часа обнаружили следующие гистологические изменения:

- Случивание эпителия в просвет бронхов;
- Наличие секрета в просвете бронхов;
- Клеточная реакция;
- Ателектазы и дистелектазы;
- Перивенулярные кровоизлияния;
- Кровоизлияния в альвеолы;
- Кровоизлияния в межалвеолярные перегородки;
- Расширение просвета бронхов;
- Наличие сладжа;
- Утолщение межалвеолярных перегородок (за счет инфильтрации лейкоцитами);
- Отслойка эндотелия в сосудах.

Через 24 часа после сочетанного воздействия клозапина и этанола достоверным считали наличие следующих гистологических изменений:

- Артериальное полнокровие;
- Клеточная реакция (рис. 1, с);
- Ателектазы и дистелектазы.

Результаты морфометрического анализа представили в таблице.

Из таблицы видно, что во всех опытных группах просвет альвеол достоверно ниже по сравнению с группой контроля, а площадь ткани межалвеолярных перегородок, напротив, достоверно выше.

• Detachment of the endothelium in blood vessels.

24 hours after a combined ethanol and clozapine poisoning the following histological changes can be considered reliable:

- Arterial hyperemia.
- Cellular response (Fig. 1, c).
- Atelectasis and dystelectasis.

The results of the morphometric analysis (table) demonstrate that in all study groups the lumen of the alveoli was significantly smaller as compared to the reference group, but the area of the intraalveolar tissue, on the contrary, was significantly greater.

The total area of pulmonary microvessels did not differ significantly from the reference group 3 hours after clozapine poisoning. But it is significantly higher 24 hours after the poisoning. A significant increase in this parameter was found vs. the reference group both 3 and 24 hours after the administration of the combination of clozapine with ethanol by animals.

The WBC count estimated by their area in intraalveolar septi tissue was considerably higher in all study groups than in the reference group. A significant increase in the area of dystelectasis was found 24 after clozapine and 3 and 24 hours after clozapine and ethanol intoxication.

Lung perivascular edema, plethora and hemorrhages were observed in the groups of animals treated with clozapine and a combination of clozapine and ethanol. These disorders may occur due to increased permeability of microcirculatory vessels caused by hypoxia of a combined etiology. The destruction of epithelium observed in clozapine and clozapine-ethanol intoxication occurred due to direct toxic effects of clozapine on epithelium cells which was accompanied by the increase of lipid peroxidation and impairment of antioxidant defense system of blood [27, 28].

#### Морфометрический анализ гистологических срезов. Morphometric analysis of histological slides.

| Parameters                               | Values of parameters in groups |                              |                             |                                      |                                      |
|------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                                          | reference<br>1 <sup>st</sup>   | clozapine<br>2 <sup>nd</sup> | clozapine<br>3 <sup>d</sup> | clozapine+ethanol<br>4 <sup>th</sup> | clozapine+ethanol<br>5 <sup>th</sup> |
| The lumen of the alveoli, vol. %         | 65.82±0.57                     | 40.28±0.88*                  | 33.01±0.88*                 | 37.92±0.93*                          | 34.07±0.89*                          |
| The tissue (intraalveolar septi), vol. % | 23.97±0.43                     | 49.36±0.69*                  | 54.21±0.78*                 | 47.84±0.82*                          | 51.04±0.89*                          |
| Vessels, vol. %                          | 5.04±0.23                      | 5.47±0.16                    | 7.05±0.27*                  | 8.91±0.31*                           | 9.07±1.09*                           |
| WBC, vol. %                              | 2.78±0.09                      | 12.12±0.23*                  | 12.16±0.27*                 | 13.11±0.30*                          | 8.59±0.19*                           |
| The volume share of WBC in the tissue    | 11.74±0.31                     | 25.42±0.44*                  | 23.15±0.44*                 | 27.53±0.51*                          | 18.72±1.90*                          |
| Dystelectasis, vol. %                    | 0.027±0.027                    | 0                            | 4.80±0.23*                  | 2.52±0.16 *                          | 3.21±0.16*                           |
| Edema, vol. %                            | 0.027±0.027                    | 5.92±0.23*                   | 5.36±0.31*                  | 4.09±0.19*                           | 5.36±0.28 *                          |

**Note.** \* — The parameters that significantly differ from the reference group 1 at  $P \leq 0.05$ .

**Примечание.** Parameters — параметры; Values of parameters in groups — значения параметров в группах; The lumen of the alveoli, vol. % — просвет альвеол, об.%; The tissue (intraalveolar septi) — ткань (межалвеолярные перегородки); Vessels — сосуды; WBC — лейкоциты; The volume share of WBC in the tissue — объемная доля лейкоцитов в ткани; Dystelectasis — дистелектазы; Edema — отек. \* — показатели, достоверно отличающиеся от контрольной группы 1 при  $p \leq 0,05$ .

Через 3 часа после отравления клозапином суммарная площадь микрососудов легких не имеет достоверных отличий от контроля. Однако через 24 часа она становится достоверно больше. Через 3 и 24 часа после введения в организм животных клозапина с этанолом также отметили достоверное увеличение данного показателя относительно контроля.

Количество лейкоцитов, оцениваемое по площади, занимаемой ими в ткани междольковых перегородок, было достоверно выше во всех опытных группах по сравнению с контрольной. Через 24 часа после отравления клозапином, а также через 3 и 24 часа при сочетанном воздействии клозапина с этанолом, отметили увеличение площади дистелектазов.

Появление в легких периваскулярных отеков, полнокровия и кровоизлияний наблюдали в группах животных, изолированно получавших клозапин, и комбинацию клозапина и этанола. Можно предположить, что это обусловлено повышением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, в том числе гипоксией комбинированного генеза. Наблюдаемое при изолированном введении клозапина и комбинированном введении клозапина и этанола повреждение эпителия, по всей видимости, обусловлено непосредственным токсическим влиянием клозапина на клетки эпителия, сопровождающимся усилением процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушением антиоксидантной системы защиты крови [27, 28].

Известно, что повышение интенсивности ПОЛ и развитие оксидативного стресса приводят к усилению дистрофических процессов, повреждению бронхоальвеолярного эпителия, утрате его барьерной функции. Повышение агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, наблюдаемые при изолированном отравлении клозапином и комбинированном отравлении клозапином и этанолом предположительно связаны с блока-

It is known that the increase of lipid peroxidation intensity and the development of oxidative stress cause result in enhancement of degenerative processes, damage of the bronchial epithelium and loss of its barrier function. Increased aggregation activity of RBCs and platelets observed in clozapine poisoning and combined poisoning with ethanol and clozapine occurred presumably due to blockade of 5-HT<sub>3</sub> receptors in platelets, according to published data [14, 15, 29].

## Conclusion

In clozapine and clozapine + ethanol poisoning, a certain complex of general pathological processes in lungs develops. There are alteration of bronchial epithelium and the vascular endothelium, circulatory disorder, increased vascular permeability, infiltration of intraalveolar septis. Morphological and immunoreactive changes can be used for valuation of severity of general pathological process in acute clozapine and clozapine + ethanol poisonings and determination of the exact time of the poisonings.

дой 5-HT<sub>3</sub> рецепторов в тромбоцитах, что согласуется с рядом литературных данных [14, 15, 29].

## Заклучение

При отравлении клозапином и его сочетании с этанолом развивается комплекс общепатологических процессов в легких: альтерация эпителия бронхов и эндотелия сосудов, расстройство кровообращения, повышение проницаемости сосудов, инфильтрация междольковых перегородок. Морфологические и иммунореактивные изменения могут быть использованы для оценки степени выраженности общепатологических процессов при отравлении клозапином и его сочетанием с этанолом и установления срока их давности.

## Литература

1. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-18
2. Стопницкий А.А., Акалаев Р.Н. Интенсивная терапия больных с отравлением уксусной кислотой, осложненным развитием шока. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-2-18-22
3. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Остапенко Ю.Н., Шестова Г.В., Рутковский Г.В., Малыгин А.Ю. Особенности ранней диагностики и лечения острых отравлений соединениями таллия. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 35-40. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-35
4. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамберинум у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 18-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-18
5. Лоладзе А.Т., Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Коваленко А.Л., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Баранов Д.В., Антонова А.М., Харитонова Т.В. Острые отравления диацетилморфином (героином) (обзор).

## References

1. Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Yu., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A. The clinical course and correction of metabolic disturbances in patients with severe methadone poisoning. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (2): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-18. [In Russ., In Engl.]
2. Stopnitsky A.A., Akalaev R.N. Intensive therapy of patients with acetic acid poisoning complicated by shock. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014; 10 (2): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-2-18-22. [In Russ., In Engl.]
3. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Ostapenko Yu.N., Shestova G.V., Rutkovsky G.V., Malygin A.Yu. Acute severe thallium poisoning: early diagnosis and treatment. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (3): 35-40. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-35. [In Russ., In Engl.]
4. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Andrianov A.Yu., Baranov D.V., Nezhentseva I.V. Oxidative distress and its correction with reamberin in patients with acute poisoning by a mixture of psychotropic substances. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (5): 18-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-18. [In Russ., In Engl.]
5. Loladze A.T., Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Kovalenko A.L., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Baranov D.V., Antonova A.M., Kharitonova T.V.

- Общая реаниматология. 2016; 12 (6): 64-81. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-64-81
6. Слюндин Д.Г., Ливанов А.С., Анучин В.В., Меркин А.Г., Бобринская И.Г., Тутова Е.В. Криминальные отравления клозапином. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 4: 61-64. PMID: 17929492
  7. Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Белова М.В., Ермохина Т.В., Лисовик Ж.А., Карева М.В., Ельков А.Н., Зимина Л.Н., Баранова М.В. Особенности острых отравлений клозапином. *Токсикол. вестник*. 2009; 2: 2-5.
  8. Ермохина Т.В., Лужников Е.А., Ильяшенко К.К. Гериатрические аспекты диагностики лечения отравлений психотропными веществами. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 6: 37-39. PMID: 19227292
  9. Flanagan R.J. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol.* 2008; 23 (Suppl 1): 43-51. DOI: 10.1002/hup.916. PMID: 18098225
  10. Meeker J.E., Herrmann P.W., Som C.W., Reynolds P.C. Clozapine tissue concentrations following an apparent suicidal overdose of Clozaril. *J. Anal. Toxicol.* 1992; 16 (1): 54-56. DOI: 10.1093/jat/16.1.54. PMID: 1640699
  11. Welber M.R., Newin S. Clozapine overdose: a case report. *J. Emerg. Med.* 1995; 13 (2): 199-202. DOI: 10.1016/0736-4679(94)00143-X. PMID: 7775791
  12. Баширова А.Р., Сундуков Д.В., Голубев А.М. Морфофункциональные патологические изменения головного мозга при смертельных отравлениях азалептином и этиловым алкоголем. *Мед. экспертиза и право*. 2013; 4: 35-36.
  13. Kervin R.W. Clozapine: back to future for schizophrenia research. *Lancet*. 1995; 345 (8957): 1063-1064. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90811-0. PMID: 7715333
  14. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 21-е изд. М.: АстраФармСервис; 2014: 8.
  15. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна; 2014: 73-74.
  16. Perry P.J., Miller D.D., Arndt S.V., Cadoret R.J. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*. 1991; 148 (2): 231-235. DOI: 10.1176/ajp.148.2.231. PMID: 1670979
  17. Worm K., Kringsholm B., Steentoft A. Clozapine cases with fatal, toxic or therapeutic concentrations. *Int. J. Legal Medicine*. 1993; 106 (3): 115-118. DOI: 10.1007/BF01225229. PMID: 8117587
  18. Мурхазанов Р.А. Клинические аспекты отравления клозапином. *Акт. вопросы внутр. болезней*. 2000; 24: 252.
  19. Matsuda K.T., Cho M.C., Lin K.M., Smith M.W., Young A.S., Adams J.A. Clozapine dosage, serum levels, efficacy and side-effect profiles: a comparison of Korean-American and Caucasian patients. *Psychopharmacol. Bull.* 1998; 32 (2): 253-257. PMID: 8783895
  20. Ackenheil M. Clozapine — pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1989; 99 Suppl: S32-S37. DOI: 10.1007/BF00442556. PMID: 2682731
  21. Зимина Л.Н., Михайлова Г.В., Баранова М.В., Павленко Е.Ю., Полозов М.А., Попов С.В., Розумный П.А., Ильяшенко К.К., Ермохина Т.В. Морфологические аспекты острых отравлений азалептином. *Суд.-мед. экспертиза*. 2008; 51 (3): 8-10. PMID: 18589664
  22. Голубев А.М., Сундуков Д.В., Романова О.Л. Оценка морфологических изменений в легких при острых отравлениях клозапином, этиловым алкоголем и их сочетанием. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (4): 6-13. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-6-13
  23. Gardiner T.H., Lewis J.M., Shore P.A. Distribution of clozapine in the rat: localization in lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978; 206 (1): 151-157. PMID: 660545
  24. Meeker J.E., Herrmann P.W., Som C.W., Reynolds P.C. Clozapine tissue concentrations following an apparent suicidal overdose of Clozaril. *J. Anal. Toxicol.* 1992; 16 (1): 54-56. DOI: 10.1093/jat/16.1.54. PMID: 1640699
  25. Arias S.A., Cohen P., Kwon J.S. Clozapine-induced lymphocytic alveolitis. *Am. J. Psychiatry*. 2011; 168 (2): 210-211. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10101494. PMID: 21297049
  26. Lewis A., Gibbs A., Hope-Gill B. Probable occupational pneumonitis caused by inhalation of crushed clozapine. *Occup. Med. (Lond.)*. 2012; 62 (5): 385-387. DOI: 10.1093/occmed/kqs041. PMID: 22638645
  27. Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях. М.: МЕДПРАКТИКА; 2004: 175.
  28. Казан В.Е., Орлов В.Н., Прилипко Л.И. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. *Итоги науки и техники. Серия «Биофизика»*. 1986; 18: 136.
  29. Oyewumi L.K., Cernovsky Z.Z., Freeman D.J., Streiner D.L. Relation of blood counts during clozapine treatment to serum concentrations of clozapine and nor-clozapine. *Can. J. Psychiatry*. 2002; 47 (3): 257-261. DOI: 10.1177/070674370204700306. PMID: 11987477
  - Acute diacetylmorphine (heroin) intoxication (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (6): 64-81. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-64-81. [In Russ., In Engl.]
  6. Slyundin D.G., Livanov A.S., Anuchin V.V., Bobrinskaya I.G., Gutova E.V. Criminal clozapine intoxications. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2007; 4: 61-64. PMID: 17929492. [In Russ.]
  7. Ilyashenko K.K., Luzhnikov E.A., Belova M.V., Ermokhina T.V., Lisovik Zh.A., Kareva M.V., Elkov A.N., Zimina L.N., Baranova M.V. Features of acute poisonings by Clozapine. *Toksikologichesky Vestnik*. 2009; 2: 2-5. [In Russ.]
  8. Ermokhina T.V., Luzhnikov E.A., Ilyashenko K.K. Geriatric aspects of diagnosis and treatment of psychotropic agent poisonings. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2008; 6: 37-39. PMID: 19227292. [In Russ.]
  9. Flanagan R.J. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol.* 2008; 23 (Suppl 1): 43-51. DOI: 10.1002/hup.916. PMID: 18098225
  10. Meeker J.E., Herrmann P.W., Som C.W., Reynolds P.C. Clozapine tissue concentrations following an apparent suicidal overdose of Clozaril. *J. Anal. Toxicol.* 1992; 16 (1): 54-56. DOI: 10.1093/jat/16.1.54. PMID: 1640699
  11. Welber M.R., Newin S. Clozapine overdose: a case report. *J. Emerg. Med.* 1995; 13 (2): 199-202. DOI: 10.1016/0736-4679(94)00143-X. PMID: 7775791
  12. Bashirova A.R., Sundukov D.V., Golubev A.M. Morphofunctional pathological changes in the brain in case of fatal poisoning with azaletptin and ethyl alcohol. *Meditsinskaya Ekspertiza i Pravo*. 2013; 4: 35-36. [In Russ.]
  13. Kervin R.W. Clozapine: back to future for schizophrenia research. *Lancet*. 1995; 345 (8957): 1063-1064. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90811-0. PMID: 7715333
  14. VIDAL directory. Medicines in Russia. 21st ed. Moscow: AstraFarmServis; 2014: 8. [In Russ.]
  15. Mashkovsky M.D. Medicinal products. 16th ed. Moscow: Novaya Volna; 2014: 73-74. [In Russ.]
  16. Perry P.J., Miller D.D., Arndt S.V., Cadoret R.J. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*. 1991; 148 (2): 231-235. DOI: 10.1176/ajp.148.2.231. PMID: 1670979
  17. Worm K., Kringsholm B., Steentoft A. Clozapine cases with fatal, toxic or therapeutic concentrations. *Int. J. Legal Medicine*. 1993; 106 (3): 115-118. DOI: 10.1007/BF01225229. PMID: 8117587
  18. Murkhanov R.A. Clinical aspects of clozapine intoxication. *Aktualnye Voprosy Vnutrennikh Boleznei*. 2000; 24: 252. [In Russ.]
  19. Matsuda K.T., Cho M.C., Lin K.M., Smith M.W., Young A.S., Adams J.A. Clozapine dosage, serum levels, efficacy and side-effect profiles: a comparison of Korean-American and Caucasian patients. *Psychopharmacol. Bull.* 1998; 32 (2): 253-257. PMID: 8783895
  20. Ackenheil M. Clozapine — pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1989; 99 Suppl: S32-S37. DOI: 10.1007/BF00442556. PMID: 2682731
  21. Zimina L.N., Mikhailova G.V., Baranova M.V., Pavlenko E.Yu., Polozov M.A., Popov S.V., Rozumnyi P.A., Ilyashenko K.K., Ermokhina T.V. Morphological aspects of acute intoxication with Azaletptin. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2008; 51 (3): 8-10. PMID: 18589664. [In Russ.]
  22. Golubev A.M., Sundukov D.V., Romanova O.L. Assessment of lung morphological changes in acute intoxications with clozapine, ethanol and their combination. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (4): 6-13. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-6-13. [In Russ., In Engl.]
  23. Gardiner T.H., Lewis J.M., Shore P.A. Distribution of clozapine in the rat: localization in lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978; 206 (1): 151-157. PMID: 660545
  24. Meeker J.E., Herrmann P.W., Som C.W., Reynolds P.C. Clozapine tissue concentrations following an apparent suicidal overdose of Clozaril. *J. Anal. Toxicol.* 1992; 16 (1): 54-56. DOI: 10.1093/jat/16.1.54. PMID: 1640699
  25. Arias S.A., Cohen P., Kwon J.S. Clozapine-induced lymphocytic alveolitis. *Am. J. Psychiatry*. 2011; 168 (2): 210-211. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10101494. PMID: 21297049
  26. Lewis A., Gibbs A., Hope-Gill B. Probable occupational pneumonitis caused by inhalation of crushed clozapine. *Occup. Med. (Lond.)*. 2012; 62 (5): 385-387. DOI: 10.1093/occmed/kqs041. PMID: 22638645
  27. Ilyashenko K.K., Luzhnikov E.A. Toxic damage to the respiratory system in acute poisoning. Moscow: MEDPRAKTIKA; 2004: 175. [In Russ.]
  28. Kagan V.E., Orlov V.N., Prilipko L.I. The problem of analysis of endogenous products of lipid peroxidation. *Itogi Nauki i Tekhniki. Seriya «Biofizika»*. 1986; 18: 136. [In Russ.]
  29. Oyewumi L.K., Cernovsky Z.Z., Freeman D.J., Streiner D.L. Relation of blood counts during clozapine treatment to serum concentrations of clozapine and nor-clozapine. *Can. J. Psychiatry*. 2002; 47 (3): 257-261. DOI: 10.1177/070674370204700306. PMID: 11987477

Received 23.05.17

Поступила 23.05.17

## Влияние температуры эритроцитарной взвеси на морфологию и наноструктуру мембран клеток

В. А. Сергунова<sup>1</sup>, О. Е. Гудкова<sup>1</sup>, Е. А. Манченко<sup>1,2</sup>,  
Е. К. Козлова<sup>1,2,3</sup>, И. Г. Бобринская<sup>1,4</sup>, А. М. Черныш<sup>1,3</sup>, А. П. Козлов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
Россия, 119234, г. Москва, Университетская пл., д. 1

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,  
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России,  
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

## The Effect of the Erythrocyte Suspension Temperature on the Morphology and Nanostructure of Cell Membranes

Viktoria A. Sergunova<sup>1</sup>, Olga E. Gudkova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Manchenko<sup>1,2</sup>, Elena K. Kozlova<sup>1,2,3</sup>,  
Irina G. Bobrinskaya<sup>1,4</sup>, Alexander M. Chernysh<sup>1,3</sup>, Alexander P. Kozlov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,  
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

<sup>2</sup> M. V. Lomonosov Moscow State University,  
1, Universitetskaya Plaza, Moscow 119234, Russia

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119991, Russia

<sup>4</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia,  
20 Delegatskaya Str., Build 1, Moscow 127473, Russia

Проблема непреднамеренной гипотермии в периоперационном периоде остается актуальной.

**Цель работы:** оценить влияние температуры *in vitro* на морфологию и наноструктуру мембран эритроцитов.

**Материал и методы.** Использовали 4 контейнера эритроцитарной взвеси (ЭВ) с разными группами крови, запакрованную в герметичные контейнеры (400 мл) с гемоконсервантом CPD. ЭВ хранили при 4°C. Пробы (15мл) помещали в термостат на 20°C и 37°C и устанавливали на ротатор (6–8 об/мин) BioRS-24 Mini-Rotator Bioscan (EU). Анализ кислотно-основного состояния проводили с помощью ионометрического преобразователя «И-510» (РФ). Анализ морфологии и наноструктуры мембран эритроцитов клеток проводили с помощью атомного силового микроскопа (АСМ) «NTEGRA Prima», (NT-MDT, РФ) в контактном режиме на монослоях приготовленных с помощью метода оседания в жидкости и на воздухе.

**Результаты.** На 19-е сутки хранения ЭВ при исследовании крови, сохранявшейся при температуре 20°C, через 1 час и 12 часов ротации в монослоях крови присутствовали дискоциты (12±3%). Количество эхиноцитов после 1 часа ротации составляло 14±2%, после 12 часов ротации — 40±7%. Количество сфероэхиноцитов после 1 часа ротации составляло 74±2%, после 12 часов ротации — 42±8%. При 37°C после 1 часа ротации в монослоях присутствовало четыре вида форм эритроцитов, такие как дискоциты, эхиноциты, сфероэхиноциты, овалциты. После 12 часов ротации распределение форм клеток изменилось, клетки восстановили свою форму до дискоцитов (97±2%).

**Заключение.** Полученные результаты доказывают влияние охлаждения при консервировании эритроцитов. Изменяется форма эритроцитов. Восстановление морфологической структуры замороженных эритроцитов происходит медленно — в течение 12 часов. Это означает, что трансфузия эритроцитов, температура которых ниже 37°C, не может быть эффективной в течение, по крайней мере, 12 часов и требуется согреть трансфузионной среды, чтобы уменьшить риск трансфузии препаратов крови.

**Ключевые слова:** эритроциты; морфология; температура; атомная силовая микроскопия

The problem of unintentional hypothermia in the postoperative period is still an urgent one.

**The purpose of the work:** to assess the effect of the *in vitro* temperature on the morphology and nanostructure of erythrocyte membranes.

**Material and methods.** 4 containers with erythrocyte suspensions with different blood groups were used; the suspension was packed in sealed containers (400 mL) with CPD blood preservative. The erythrocyte suspension

Адрес для корреспонденции:

Виктория Сергунова  
E-mail: orbf@mail.ru

Correspondence to:

Viktoria Sergunova  
E-mail: orbf@mail.ru

was kept at 4°C. Samples (15 ml) were placed in a thermostat at 20°C and 37°C; then they were placed on the BioRS-24 Mini-Rotator Bioscan (EU) rotator (6–8 rpm). The analysis of the acid-base balance was carried out using the I-510 ionometric converter (Russian Federation). The morphology and nanostructure of erythrocyte membranes were analyzed using an atomic force microscope (AFM) «NTEGRA Prima» (NT-MDT, Russian Federation), in a contact mode, on monolayers prepared using a method of sedimentation in liquid and air.

**Results.** Discocytes were present in monolayers of blood after 1-hour and 12-hour rotation ( $12 \pm 3\%$ ) on Day 19 of ES storage at temperature 20°C. The number of echinocytes was  $14 \pm 2\%$  after a 1-hour rotation and  $40 \pm 7\%$  after a 12-hour rotation. The number of spherocytocytes was  $74 \pm 2\%$  after a 1-hour rotation and  $42 \pm 8\%$  after a 12-hour rotation. At a temperature of 37°C, after a 1-hour rotation, four forms of erythrocytes were present in a monolayer: discocytes, echinocytes, spherocytocytes, and ovalocytes. The distribution of cell forms changed after a 12-hour rotation, and the cells recovered their shapes to discocytes ( $97 \pm 2\%$ ).

**Conclusion.** The obtained findings confirm the effect of cooling during erythrocyte preservation. The shape of erythrocytes was changed. The morphological structure of frozen erythrocytes recovers slowly, within 12 hours. It means that the transfusion of red blood cells whose temperature is below 37°C may not be effective for at least 12 hours and the transfusion medium should be warmed to reduce the risk of transfusion of blood products.

**Keywords:** erythrocytes; morphology; temperature; atomic force microscopy

DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-30-37

## Введение

Структурные изменения эритроцитов играют важную роль в развитии нарушений газообмена [1, 2]. Проблема непреднамеренной гипотермии в периоперационном периоде и в настоящее время остается актуальной и широко обсуждается в научной литературе. В исследованиях проводится оценка влияния различных способов согревания (активных и пассивных) на функциональные, метаболические и другие функции организма. Причинами непреднамеренной гипотермии являются раскрытие полостей при внутрисплетных хирургических вмешательствах (например, лапаротомия), влияние анестезии на терморегуляцию, длительные хирургические вмешательства, переливание растворов и препаратов крови и использование промывных жидкостей [3–5].

Влияние периоперационной гипотермии на функции органов и систем многообразно. В результате этого влияния могут развиваться инфекционные осложнения, приводящие к увеличению длительности пребывания в отделениях реаниматологии и повышению летальности.

Среди больных, оперированных по поводу тяжелой черепно-мозговой травмы, почти в 11% случаев имела место непреднамеренная гипотермия ( $\leq 35^\circ\text{C}$ ). Летальность у этих больных была достоверно выше, чем в группе больных с нормотермией [6].

Среди больных, которым выполнялись полостные операции гипотермия ( $\leq 35^\circ\text{C}$ ) встречалась в 15% случаев. В этой группе больных имела место достоверно большая кровопотеря —  $2,6 \pm 2,4$  л в сравнении с группой больных с нормотермией —  $1,7 \pm 1,8$  л; летальность у больных с гипотермией была также значительно выше — 35% по сравнению с 8% больных с нормотермией [7].

Исследования Sessler D.I. с соавторами показали, что гипотермия способствует снижению

## Introduction

Changes in the erythrocytes structure lead to gas exchange disturbance [1, 2]. The problem of unintentional perioperative hypothermia is still an urgent one and is widely discussed in scientific literature. The study assesses the impact of different ways of warming (active and passive) on functional, metabolic, and other body functions. The causes of unintentional hypothermia include the opening of cavities during intracavitary surgical interventions (e.g. laparotomy), the impact of anesthesia on the thermoregulation, duration of surgery, transfusion of fluids and blood products and use of lavage liquids [3–5].

The effect of the perioperative hypothermia on functions of organs and systems is diverse; and infectious complications, increased ICU stay and increased lethality are the results of this effect.

Among the patients operated for severe cranio-cerebral injury, nearly 11% experienced an unintended hypothermia ( $\leq 35^\circ\text{C}$ ). The mortality rate in this group of patients was significantly higher than that in the group of patients with normothermia [6].

Hypothermia ( $\leq 35^\circ\text{C}$ ) was diagnosed in 15% of patients who underwent abdominal operation. In this group of patients, there was a significantly large blood loss ( $2.6 \pm 2.4$  L) as compared to the group of patients with normothermia ( $1.7 \pm 1.8$  L); the mortality in patients with hypothermia was also significantly higher (35%) as compared to 8% in patients with normothermia [7].

The study of D.I. Sessler et al. has shown that hypothermia contributes to the reduction of the oxygen uptake by tissues [8] and the oxyhemoglobin dissociation curve shift to the left [9].

Therefore, the state of transfused erythrocytes without ES preheating up to  $37^\circ\text{C}$  is of a special interest. The temperature gradient can impair the spectrin matrix of the membrane, which leads to the change of the membrane nanostructure and the cell morphology.

потребления кислорода тканями [8], сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина влево [9].

Поэтому отдельный интерес представляет состояние введенных в кровяное русло эритроцитов без их предварительного подогрева ЭВ до 37°C. Градиент температуры может вызвать нарушение спектринового матрикса мембраны, которое приводит к изменению наноструктуры мембраны и морфологии самой клетки.

ЭВ хранится при 4°C [10]. Перед проведением гемотрансфузии ее необходимо подогреть до физиологической температуры 37°C [11].

Согревание снижает вязкость охлажденной крови в 2,5 раза. Зачастую подогревание производят, погружая пакет с ЭВ в воду, с температурой +37°C на 20–30 мин [12]. Для подогревания компонентов эритроцитарной взвеси рекомендуется использовать специальные приспособления, позволяющие осуществлять контроль за процессом согревания [13].

Цель работы — оценить влияние температуры *in vitro* на морфологию и наноструктуру мембран эритроцитов.

## Материал и методы

Использовали 4 контейнера эритроцитарной взвеси с разными группами крови, запакрованную в герметичные контейнеры (400 мл) с гемоконсервантом CPD. Эритроцитарную взвесь хранили при 4°C. Измерения проводили по схеме, представленной на рис. 1. Из каждого контейнера отбирали пробы по 15 мл. Пробы помещали в термостат на 20°C и 37°C и устанавливали на ротатор (6–8 об/мин) BioRS-24 Mini-Rotator Bioscan (EU) для моделирования процесса кровообращения. После достижения установленной температуры ЭВ брали пробу для проведения измерений. В табл. 1 представлены обозначения проб.

Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе «ADVIA 60» (Germany), биохимический анализ — на анализаторе «Miura One» (I.S.E. Group, Italy).

ES is stored at 4°C [10]. Before the transfusion blood should be warmed to the physiological temperature of 37°C [11].

Warming reduces the viscosity of cooled blood by 2.5-fold. Usually the blood is warmed by emerging the bag with ES in water at a temperature of +37°C for 20–30 min [12]. Special devices permitting to monitor the process of warming should be used for heating of erythrocyte suspension components [13].

The purpose of the work was to assess *in vitro* the effect of the temperature on the morphology and nanostructure of erythrocyte membranes.

## Materials and Methods

4 containers with erythrocyte suspensions belong to different blood groups were used; the suspension was packed in sealed containers (400 mL) with CPD blood preservative. The erythrocyte suspension was kept at 4°C. The measurement was performed according to the flow-chart presented in Fig. 1. 15 mL was sampled from each container. The samples were placed in a thermostat at 20°C and 37°C; then they were placed on the BioRS-24 Mini-Rotator Bioscan (EU) rotator (6–8 rpm) for simulating the blood circulation process. When the ES reached the established temperature, a sample was taken for measurements. Table 1 presents the sample description.

The complete blood parameters set was analyzed using the ADVIA 60 hematologic analyzer (Germany), and the blood chemistry test was performed using the Miura One analyzer (I.S.E. Group, Italy).

The analysis of the acid-base balance was carried out using the I-510 ionometric converter (Russian Federation). For pH measurements, ES-10603 electrodes were used along with a reference electrode (ESr-10103). The concentration of potassium ions was measured using a potassium-selective electrode HS-K-001.

The morphology and nanostructure of erythrocyte membranes were analyzed using an atomic force microscope (AFM) «NTEGRA Prima» (NT-MDT, Russian Federation), in a contact mode, on monolayers prepared using a method of sedimentation in liquid and air. The sed-

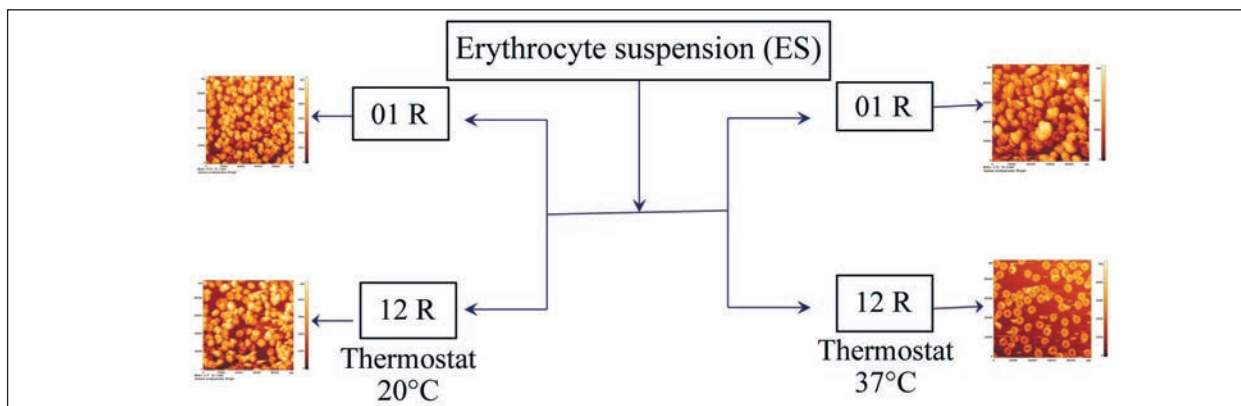


Рис.1. Схема проведения эксперимента.

Fig. 1. Flow-chart of the experiment.

Note. 01 R — 1-hour rotation; 12 R — 12-hour rotation. AFM images obtained in the semicontact mode in air.

Примечание. Erythrocyte suspension — эритроцитарная взвесь; 01 R — ротация 1 час; 12 R — ротация 12 часов; Thermostat — термостат. АСМ изображения полученные в полуконтактном режиме на воздухе.

**Таблица 1. Исследуемые пробы.**  
**Table 1. Study samples.**

| Sample name | Rotation time | t°C  |
|-------------|---------------|------|
| 01R-20      | 1 hr          | 20°C |
| 12R-20      | 12 hrs        | 20°C |
| 01R-37      | 1 hr          | 37°C |
| 12R-37      | 12 hrs        | 37°C |

**Примечание.** Sample name — название пробы; Rotation time — время ротации; hrs — часы.

Анализ кислотно-основного состояния проводили с помощью ионометрического преобразователя «И-510» (РФ). Для измерения pH использовали электроды ЭС-10603 с электродом сравнения ЭСр-10103. Концентрацию ионов калия измеряли калий-селективным электродом ХС-К-001.

Анализ морфологии и наноструктуры мембран эритроцитов клеток проводили с помощью атомного силового микроскопа (АСМ) «NTEGRA Prima», (NT-MDT, РФ) в контактном режиме на монослоях приготовленных с помощью метода оседания в жидкости и на воздухе. Монослой оседания делали по схеме, которая представлена на рис. 2. В 5 мл PBS (pH7,4) добавляли 50 мкл эритроцитарной взвеси. Полученную суспензию наносили на стекло с полилизинном на 20 минут. Осевшие клетки фиксировали, в течение 10 сек в 1% растворе глутарового альдегида. После фиксации образец промывали повторно в буфере и оставляли на 40 минут для формирования монослоя.

Изображения в растворе получали кантилеверами типа SD-R150-T3L450B-10. Число точек сканирования — 512. Поля сканирования: 100×100 мкм, 50×50 мкм, 10×10 мкм. Подробно методика получения и анализа наноизображений мембран эритроцитов описана нами в работе [14, 15].

## Результаты и обсуждение

В качестве примера привели результаты, полученные при хранении ЭВ в течение 19 суток. На каждом образце получали по 2 скана. На каж-

иментацию monolayer was made using the scheme presented in Fig. 2. 50 µL of the erythrocyte suspensions is added to 5 mL of PBS (pH7.4). The resulting suspension was applied onto glass with polylysine for 20 minutes. The settled cells were fixed in 1% solution of glutaraldehyde for 10 sec. The sample was washed again in the buffer after fixation and left for 40 minutes to form a monolayer.

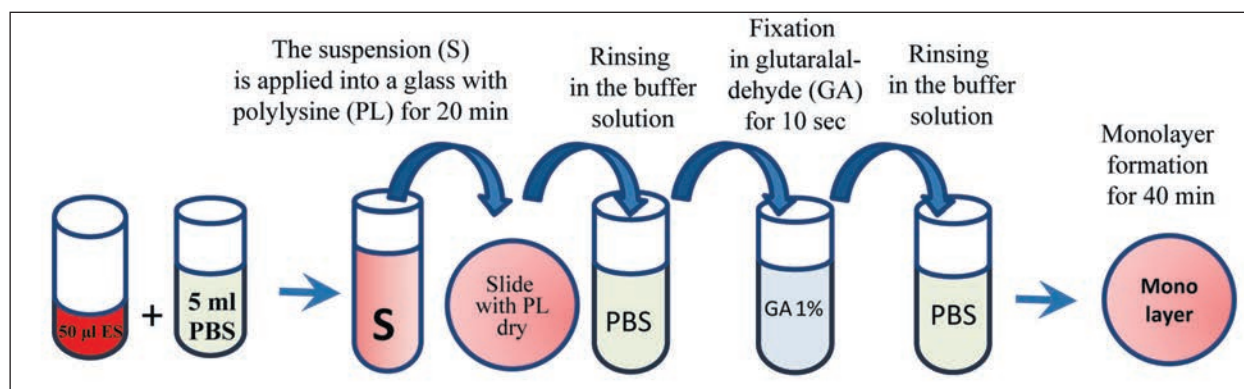
Images in the solution were obtained using SD-R150-T3L450B-10-type cantilevers. The number of scanning points was 512. Scan fields: 100×100 µm, 50×50 µm, 10×10 µm. The detailed methodology for obtaining and analyzing nanoimages of erythrocyte membranes was described by us in [14, 15].

## Results and Discussion

Results obtained after a 19-day ES storage are presented as an example. 2 scans were obtained for each sample. The morphology (70–80 cells) was analyzed in each scan. To study the membrane nanostructure, 15–18 cells of each scan obtained earlier were used. In total, 450 fragments for temperatures t=37°C and 20°C were scanned.

The morphology of donor erythrocytes is the main indicator of their state. Table 2 shows the percentage ratio of different cell forms on the 19th day of storage after 1-hour and 12-hour rotation at a temperature of t=37°C and 20°C.

Discocytes were present in monolayers of blood after 1-hour and 12-hour rotation (12±3%) on Day



**Рис. 2. Схема получения монослоя методом оседания.**

**Fig. 2. Scheme of production of monolayer using a sedimentation technique.**

**Примечание.** The suspension (S) is applied into a glass with polylysine (PL) for 20 min — суспензия наносится на стекло с полилизинном на 20 мин; Slide with PL dry — сухое предметное стекло с полилизинном; Rinsing in the buffer solution — промывка в буфере; Fixation in glutaraldehyde (GA) for 10 sec — фиксация в глутаровом альдегиде 10 сек; Monolayer formation for 40 min — формирование монослоя 40 мин; PBS — буфер.

## Experimental Studies

**Таблица 2. Морфология клеток эритроцитарной взвеси на 19-е сутки хранения.**  
**Table 2. Cell morphology of erythrocyte suspension on Day 19 of storage.**

| t°C  | Cell morphology |       |       |                  |       |       |       |
|------|-----------------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|
|      | 1-hour rotation |       |       | 12-hour rotation |       |       |       |
|      | d               | e     | sph   | ov               | d     | e     | ov    |
| 20°C | 12±3%           | 14±2% | 74±2% |                  | 18±4% | 40±7% | 42±8% |
| 37°C | 28±7%           | 32±7% | 24±7% | 16±7%            | 97±2% |       | 3±1%  |

**Note.** d — diskocytes; e — echinocytes; sph — spherocytocytes; ov — ovalocytes.

**Примечание.** Cell morphology — морфология клеток; hour rotation — часов ротации. d — дискоциты; e — эхиноциты; sph — сфероэхиноциты; ov — овалоциты.

дом скане анализировали морфологию 70–80 клеток. Для исследования наноструктуры мембран использовали по 15–18 клеток с каждого полученного ранее скана. Всего просканировали 450 фрагментов для температур  $t=37^\circ\text{C}$  и  $20^\circ\text{C}$ .

Основным показателем состояния донорских эритроцитов является их морфология. В табл. 2 привели процентное соотношение различных форм клеток на 19-е сутки хранения для 1 и 12 часов ротации при температуре  $t=37^\circ\text{C}$  и  $20^\circ\text{C}$ .

На 19-е сутки хранения ЭВ при исследовании крови, сохранявшейся при температуре  $20^\circ\text{C}$ , через 1 час и 12 часов ротации в монослоях крови присутствовали дискоциты ( $12\pm3\%$ ). Количество эхиноцитов после 1 часа ротации составляло  $14\pm2\%$ , после 12 часов ротации  $40\pm7\%$ . Количество сфероэхиноцитов после 1 часа ротации составляло  $74\pm2\%$ , после 12 часов ротации  $42\pm8\%$ . При  $37^\circ\text{C}$  после 1 часа ротации в монослое присутствовало четыре вида форм эритроцитов, такие как дискоциты, эхиноциты, сфероэхиноциты, овалоциты. После 12 часов ротации распределение форм клеток изменилось, клетки восстановили свою форму до дискоцитов ( $97\pm2\%$ ). Эти изменения проследили, сравнивая соответствующие изображения по горизонтали (рис. 3, показаны стрелками).

На рис. 3 приведены АСМ изображения клеток на 19-е сутки хранения для 1 и 12 часов ротации при температуре  $t=37^\circ\text{C}$  и  $20^\circ\text{C}$ .

Для анализа наноструктуры сканировали фрагмент клетки размером  $1,5\times1,5\text{ мкм}$  с разрешением  $1024\times1024$  точек на скане АСМ. На рис. 4 а в формате 3D показана наноповерхность эритроцита после 12 часов ротации при  $t=37^\circ\text{C}$ . Поверхность клетки не имела топологических дефектов, а высота ее шероховатости не превышала 3 нм. На поверхности эритроцита после 12 часов ротации при  $t=20^\circ\text{C}$  наблюдались топологические дефекты в виде доменов. Характерные размеры доменов 120–200 нм. Глубина погружения домена 8–10 нм. Количество «зерен» в области домена составляют от 4–5 до нескольких десятков. Такие домены возникали практически на всех клетках эритроцитарной взвеси. Подобный эффект мы наблюдали при действии токсинов на кровь.

19 of ES storage at temperature  $20^\circ\text{C}$ . The number of echinocytes was  $14\pm2\%$  after a 1-hour rotation and  $40\pm7\%$  after a 12-hour rotation. The number of spherocytocytes was  $74\pm2\%$  after a 1-hour rotation and  $42\pm8\%$  after a 12-hour rotation. At a temperature of  $37^\circ\text{C}$ , after a 1-hour rotation, four forms of erythrocytes were present in a monolayer: diskocytes, echinocytes, spherocytocytes, and ovalocytes. The distribution of cell forms changed after a 12-hour rotation, and the cells recovered their shapes to diskocytes ( $97\pm2\%$ ). These changes can be traced by comparing the corresponding images horizontally (Fig. 3, arrows).

Fig. 3 shows the AFM images of cells on the 19th day of storage after 1-hour and 12-hour rotation at a temperature of  $t=37^\circ\text{C}$  and  $20^\circ\text{C}$ .

Fig. 3 Images of native erythrocytes in the field of the AFM on Day of storage. Flat  $100\times100\text{ }\mu\text{m}$  scans. a) ES after a 1-hour rotation at  $t=37^\circ\text{C}$ ; the arrow points to the ES after a 12-hour rotation at  $t=37^\circ\text{C}$ ; b) ES after a 1-hour rotation at  $t=20^\circ\text{C}$ ; the arrow points to the ES after a 12-hour rotation at  $t=20^\circ\text{C}$ .

To analyze the nanostructures, a  $1.5\times1.5\text{ }\mu\text{m}$  cell fragment was scanned with a resolution of  $1024\times1024$  pixels in an AFM scan. Fig. 4 (a) demonstrates a 3D image of the erythrocyte nanostructure after a 12-hour rotation at  $t=37^\circ\text{C}$ . The cell surface had no topological defects and the roughness height did not exceed 3 nm. Topological defects in the form of domains were observed on the erythrocyte surface after a 12-hour rotation at  $t=20^\circ\text{C}$ . Typical sizes of domains were 120–200 nm. The domain immersion depth was 8–10 nm. The number of «grains» in the domain ranges from 4–5 to several dozens. Such domains appeared in practically all cells of the erythrocyte suspension. A similar effect was observed during the effect of toxins on the blood.

Metabolic parameters did not depend on the temperature during the ES storage. During the ES storage the concentration of  $\text{K}^+$  ions in the suspension increased. On the 5th day of storage, it was  $2.7\pm0.1\text{ mM}$ , and by the end of the storage period it increased to  $17.1\pm3.7\text{ mM}$ . The pH value decreased from  $7.1\pm0.08$  in the beginning of the storage period to  $6.6\pm0.08$  at the end of it. The lactate concentra-

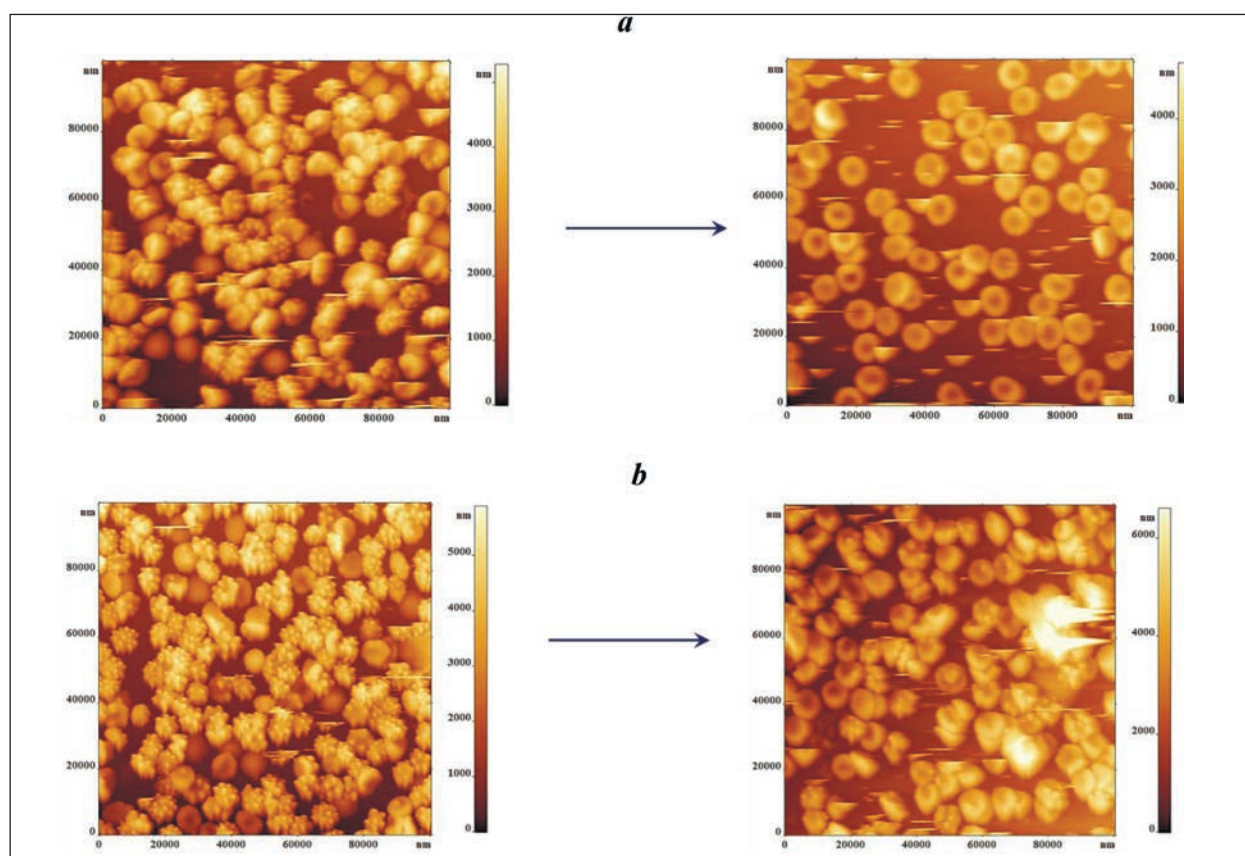


Рис. 3. Изображения нативных эритроцитов в поле АСМ.

Fig. 3. Images of native erythrocytes in the field of the AFM.

**Note.** On Day 19 of ES storage. Flat  $100 \times 100 \mu\text{m}$  scans. *a* — ES after a 1-hour rotation at  $t=37^\circ\text{C}$ ; the arrow points to the ES after a 12-hour rotation at  $t=37^\circ\text{C}$ ; *b* — ES after a 1-hour rotation at  $t=20^\circ\text{C}$ ; the arrow points to the ES after a 12-hour rotation at  $t=20^\circ\text{C}$ .

**Примечание.** 19-е сутки хранения ЭВ. Сканы  $100 \times 100 \mu\text{m}$  в плоском формате. *a* — ЭВ через 1 час ротации при  $t=37^\circ\text{C}$  стрелкой показана ЭВ — через 12 часов ротации при  $t=37^\circ\text{C}$ ; *b* — ЭВ через 1 час ротации при  $t=20^\circ\text{C}$  стрелкой показана ЭВ через 12 часов ротации при  $t=20^\circ\text{C}$ .

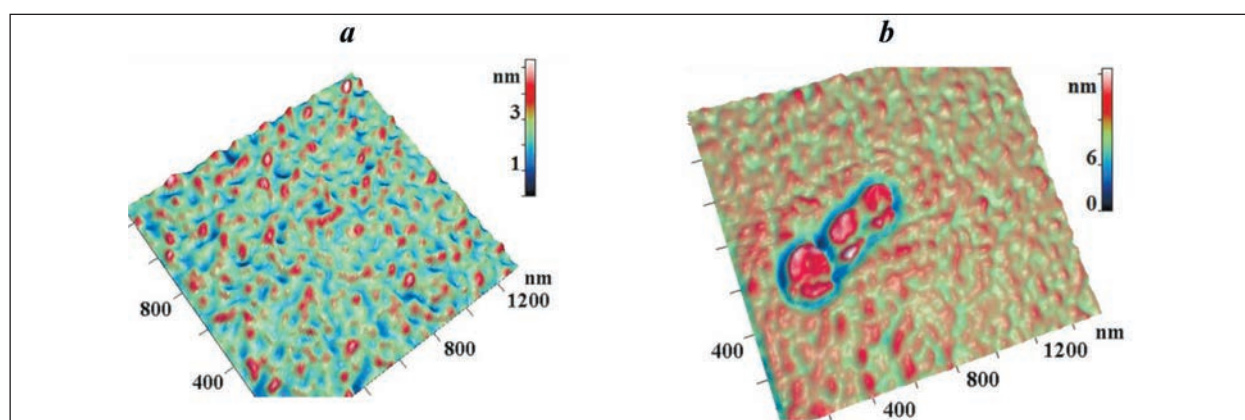


Рис. 4. Наноповерхность мембраны эритроцитов II порядка в формате 3D в поле АСМ на воздухе.

Fig. 4. 3D image of the nanosurface of second-order erythrocyte membranes in the AFM field in air.

**Note.** On Day 19 of ES storage.  $100 \times 100 \mu\text{m}$  scans. *a* — after a 12-hour rotation at  $t=37^\circ\text{C}$ ; *b* — after a 12-hour rotation at  $t=20^\circ\text{C}$ .

**Примечание.** 19-е сутки хранения ЭВ. Сканы  $100 \times 100 \mu\text{m}$ . *a* — через 12 часов ротации при  $t=37^\circ\text{C}$ ; *b* — через 12 часов ротации при  $t=20^\circ\text{C}$ .

Показатели метаболизма при хранении ЭВ не зависели от температуры. По мере хранения ЭВ повышалась концентрация ионов  $\text{K}^+$  в суспензии. На 5 сутки хранения она составляла  $2,7 \pm 0,1$

tion increased from  $8 \pm 1,3$  (the first day of the ES storage) up to  $20 \pm 1,2$ . The glucose level decreased from  $27 \pm 2$  on the first day of storage to  $14,6 \pm 1,2$ . Other biochemical parameters were within normal

mM, а к окончанию срока хранения увеличивалась до  $17,1 \pm 3,7$  mM. Показатель pH уменьшался от  $7,1 \pm 0,08$  вначале хранения до  $6,6 \pm 0,08$  к концу срока хранения. Концентрация лактата увеличивалась с  $8 \pm 1,3$  (первый день хранения ЭВ) до  $20 \pm 1,2$  ммоль/л. Глюкоза уменьшалась с  $27 \pm 2$  (первый день хранения) до  $14,6 \pm 1,2$  ммоль/л. Остальные биохимические показатели находились в пределах нормы. Производили по 3 измерения для каждой пробы ( $p < 0,05$ ).

До введения в кровяное русло не подогретой ( $20^\circ\text{C}$ ) ЭВ клетки крови могли менять свою морфологию и наноструктуру. При этом ряд форм клеток (такие как эхиноциты, сфероэхиноциты, овалоциты) и изменения их наноповерхности становились необратимыми. При ротации в течение 12 часов их наноструктура и морфология не возвращалась в исходное состояние (рис. 3, а).

После ротации ЭВ в течение 12 часов при температуре  $37^\circ\text{C}$  более 97% клеток восстанавливают свою форму до дискоцитов (рис. 3, б).

Возможно, что изменения в эритроцитах, а также изменения метаболизма и кислородного обеспечения организма ответственны за развитие послеоперационных осложнений у пациентов, имевших ту или иную степень и продолжительность непреднамеренной гипотермии в интраперационном периоде.

С помощью АСМ показали, что при нагревании до  $37^\circ\text{C}$  морфология клеток изменяется. Количество эритроцитов разных форм (полиморфизм) уменьшается или такие клетки полностью трансформируются в дискоциты. На поверхности мембраны эритроцитов при нагревании ЭВ до  $37^\circ\text{C}$  топологические дефекты отсутствуют. Подогревание крови до  $37^\circ\text{C}$  является необходимым методом для снижения риска введения измененных форм эритроцитов для пациента.

## Заключение

Полученные результаты доказывают влияние охлаждения при консервировании эритроцитов на изменение их формы. Появляется большое количество эхиноцитов, сфероэхиноцитов и др. Выявлены нарушения наноструктуры мембран эритроцитов, появление топологических дефектов в виде доменов. Эти изменения могут быть причиной нарушения кислородо-транспортной функции эритроцитов и развития гипоксических нарушений в послеоперационном периоде. Восстановление морфологической структуры замороженных эритроцитов происходит медленно — в течение

limits. 3 measurements were performed for each sample ( $P < 0.05$ ).

When the unheated ES was transfused ( $20^\circ\text{C}$ ) blood cells could alter their morphology and nanostructure. At that, a number of forms (such as echinocytes, spherocytocytes, and ovalocytes) and their nanosurface became irreversible. After a rotation of 12 hours their nanostructure and morphology did not return to their initial state (Fig. 3, a).

After a rotation of the ES for 12 hours at a temperature of  $37^\circ\text{C}$ , the cells restore their shape to discocytes (over 97%) (Fig. 3, b).

It is possible that erythrocyte surface nanostructure, as well as changes in metabolism and oxygen provision of the body are responsible for the development of postoperative complications in patients who were exposed to some degree of unintentional hypothermia in the intraoperative period.

Using AFS, we demonstrated that heating to  $37^\circ\text{C}$  changes the morphology of the cells. The number of different forms of erythrocytes (polymorphism) is reduced or such cells completely transform into discocytes. There were no topological defects on the erythrocyte membrane surface of after ES heating up to  $37^\circ\text{C}$ . Warming the blood up to  $37^\circ\text{C}$  is a necessary technique to reduce the risk of injection of modified forms of erythrocytes to the patient.

## Conclusion

The obtained findings confirm the effect of cooling during erythrocyte preservation. The shape of erythrocytes was changed. A great number of echinocytes, spherocytocytes, etc. appeared. Defects of erythrocyte membrane nanostructure were detected, as well as the emergence of topological defects in the form of domains. These changes may impair the oxygen transport function of erythrocytes and cause the development of hypoxic disorders in the postoperative period. The morphological structure of frozen erythrocytes recovers slowly, within 12 hours. It means that the transfusion of red blood cells whose temperature is below  $37^\circ\text{C}$  may not be effective for at least 12 hours and the transfusion medium should be warmed to reduce the risk of transfusion of altered forms of erythrocytes to the patients.

12 часов. Это означает, что трансфузия эритроцитов, температура которых ниже  $37^\circ\text{C}$ , не может быть эффективной в течение, по крайней мере, 12 часов и требуется согревание трансфузионной среды, чтобы уменьшить риск трансфузии препаратов крови.

## Литература

1. Мороз В.В., Новодержкина И.С., Антошина Е.М., Афанасьев А.В., Рыжков И.А., Зарзешский Ю.В. Коррекция пойкилоцитоза и биохимических показателей крови при острой кровопотере. *Общая*

## References

1. Moroz V.V., Novoderzhkina I.S., Antoshina E.M., Afanasyev A.V., Ryzhkov I.A., Zarzhetsky Y.V. Correction of poikilocytosis and blood biochemical indicators in acute blood loss. *Obshchaya Reanimatologiya*

- реаниматология. 2015; 11 (3): 6-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-6-15
2. Перепелица С.А., Сергунова В.А., Алексеева С.В., Гудкова О.Е. Морфология эритроцитов при изоиммунизации новорожденных по резус-фактору и АВО-системе. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 25-34. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-2-25-34
  3. Abella F.J., Castro M.A., Neves A.M., Landeiro N.M., Santos C.C. Hypothermia in a surgical intensive care unit. *BMC Anesthesiol*. 2005; 5: 5-7. DOI: 10.1186/1471-2253-5-7. PMID: 15938757
  4. Annadata R., Sessler D.I., Tayefeh F., Kurz A., Dechert M. Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995; 83 (6): 1205-1211. DOI: 10.1097/00000542-199512000-00011. PMID: 8533913
  5. Sessler D.I. Perioperative heat balance. *Anesthesiology*. 2000; 92 (2): 578-596. DOI: 10.1097/00000542-200002000-00042. PMID: 10691247
  6. Konstantinidis A., Inaba K., Dubose J., Barmparas G., Talving P., David J.S., Lam L., Demetriades D. The impact of nontherapeutic hypothermia on outcomes after severe traumatic brain injury. *J. Trauma*. 2011; 71 (6): 1627-1631. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182159e31. PMID: 21537207
  7. Inaba K., Teixeira P.G., Rhee P., Brown C., Salim A., DuBose J., Chan L.S., Demetriades D. Mortality impact of hypothermia after cavitory explorations in trauma. *World J. Surg.* 2009; 33 (4): 864-869. DOI: 10.1007/s00268-009-9936-2. PMID: 19219493
  8. Sessler D.I. Mild perioperative hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (24): 1730-1737. DOI: 10.1056/NEJM199706123362407. PMID: 9180091
  9. Bush H.L., Hydo L.J., Fischer E., Fantini G.A., Silane M.F., Barie P.S. Hypothermia during elective abdominal aortic aneurysm repair: the high price of avoidable morbidity. *J. Vasc. Surg.* 1995; 21 (3): 392-400. DOI: 10.1016/S0741-5214(95)70281-4. PMID: 7877221
  10. World Health Organization. Dept. of Blood Safety and Clinical Technology, Safe Blood and Blood Product. Manual on the management, maintenance and use of blood cold chain equipment. Geneva: World Health Organization; 2005: 92.
  11. Минздрав России. Приказ от 02.04.2013 №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».
  12. Рагимов А.А., Еременко А.А., Никифоров Ю.В. Трансфузиология в реаниматологии. М.: МИА; 2005: 784.
  13. Iserson K.V., Huestis D.W. Blood warming: current applications and techniques. *Transfusion*. 1991; 31 (6): 558-571. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1991.31691306256.x. PMID: 1853451
  14. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Kuzovlev A. Nanodefects of membranes cause destruction of packed red blood cells during long-term storage. *Exp. Cell Res.* 2015; 337 (2): 192-201. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.07.009. PMID: 26169694
  15. Сергунова В.А., Козлова Е.К., Мягкова Е.А., Черныш А.М. Измерение упруго-эластичных свойств мембраны нативных эритроцитов *in vitro*. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 39-44. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-39-44
- = General Reanimatology. 2015; 11 (3): 6-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-6-15. [In Russ., In Engl.]
2. Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Alekseeva S.V., Gudkova O.E. Erythrocyte morphology in neonatal rhesus factor and ABO isoimmunization. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (2): 25-34. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-2-25-34. [In Russ., In Engl.]
  3. Abella F.J., Castro M.A., Neves A.M., Landeiro N.M., Santos C.C. Hypothermia in a surgical intensive care unit. *BMC Anesthesiol*. 2005; 5: 5-7. DOI: 10.1186/1471-2253-5-7. PMID: 15938757
  4. Annadata R., Sessler D.I., Tayefeh F., Kurz A., Dechert M. Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995; 83 (6): 1205-1211. DOI: 10.1097/00000542-199512000-00011. PMID: 8533913
  5. Sessler D.I. Perioperative heat balance. *Anesthesiology*. 2000; 92 (2): 578-596. DOI: 10.1097/00000542-200002000-00042. PMID: 10691247
  6. Konstantinidis A., Inaba K., Dubose J., Barmparas G., Talving P., David J.S., Lam L., Demetriades D. The impact of nontherapeutic hypothermia on outcomes after severe traumatic brain injury. *J. Trauma*. 2011; 71 (6): 1627-1631. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182159e31. PMID: 21537207
  7. Inaba K., Teixeira P.G., Rhee P., Brown C., Salim A., DuBose J., Chan L.S., Demetriades D. Mortality impact of hypothermia after cavitory explorations in trauma. *World J. Surg.* 2009; 33 (4): 864-869. DOI: 10.1007/s00268-009-9936-2. PMID: 19219493
  8. Sessler D.I. Mild perioperative hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (24): 1730-1737. DOI: 10.1056/NEJM199706123362407. PMID: 9180091
  9. Bush H.L., Hydo L.J., Fischer E., Fantini G.A., Silane M.F., Barie P.S. Hypothermia during elective abdominal aortic aneurysm repair: the high price of avoidable morbidity. *J. Vasc. Surg.* 1995; 21 (3): 392-400. DOI: 10.1016/S0741-5214(95)70281-4. PMID: 7877221
  10. World Health Organization. Dept. of Blood Safety and Clinical Technology, Safe Blood and Blood Product. Manual on the management, maintenance and use of blood cold chain equipment. Geneva: World Health Organization; 2005: 92.
  11. Ministry of Health Care of Russia. Order from 02.04.2013 № 183n «On the approval of the rules for the clinical use of donor blood and (or) its components». [In Russ.]
  12. Ragimov A.A., Eremenko A.A., Nikiiforov Yu.V. Transfusiology in intensive care. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2005: 784. [In Russ.]
  13. Iserson K.V., Huestis D.W. Blood warming: current applications and techniques. *Transfusion*. 1991; 31 (6): 558-571. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1991.31691306256.x. PMID: 1853451
  14. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Kuzovlev A. Nanodefects of membranes cause destruction of packed red blood cells during long-term storage. *Exp. Cell Res.* 2015; 337 (2): 192-201. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.07.009. PMID: 26169694
  15. Sergunova V.A., Kozlova E.K., Myagkova E.A., Chernysh A.M. *In vitro* measurement of the elastic properties of the native red blood cell membrane. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 39-44. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-39-44. [In Russ., In Engl.]

Поступила 15.06.17

Received 15.06.17

## Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака

В. Н. Дербугов, А. Л. Потапов, В. И. Потиевская, Я. М. Хмелевский

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба —  
филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России,  
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, д.4

## Exogenous Phosphocreatine Application in Elderly and Senile Patients Operated for Colorectal Cancer

Viktor N. Derbugov, Alexander L. Potapov, Vera I. Potievskaya, Yakov M. Khmelevski

A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center, National Medical Radiological Research Center, Ministry of Health of Russia,  
4 Korolev Str., Obninsk 249036, Russia

**Цель:** оценка эффективности применения экзогенного фосфокреатина (ЭФКр) у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака.

**Материал и методы.** 80 пациентов с обычным ведением периоперационного периода (1 группа) и 56 пациентов, у которых обычное ведение было дополнено назначением ЭФКр. В обеих группах оценены частота осложнений и длительность госпитализации после операции.

**Результаты.** Частота послеоперационных осложнений была ниже в группе 2 — 7,2% против 35% ( $p=0,001$ ; ОШ=0,18; 95% ДИ: 0,07–0,49), преимущественно за счет уменьшения числа случаев острого коронарного синдрома и несостоятельности анастомозов. Длительность госпитализации после операции также была ниже во 2 группе.

**Заключение.** Применение ЭФКр может быть эффективной мерой для снижения частоты послеоперационных осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком.

**Ключевые слова:** колоректальный рак; хирургия; экзогенный фосфокреатин

**Objective:** to evaluate the efficacy of exogenous phosphocreatine (EPCr) application in elderly and senile patients operated for colorectal cancer.

**Material and methods.** 80 patients with routine perioperative management (Group 1) and 56 patients in whom routine perioperative management was supplemented with EPCr administration (Group 2). Postoperative morbidity and duration of hospitalization after surgery have been assessed in both groups.

**Results.** Postoperative morbidity was lower in Group 2: 7.2% vs. 35% ( $P=0.001$ ; OR=0.18; 95% CI: 0.07–0.49), mainly due to decreasing the incidence of acute coronary syndrome and anastomotic leakage. The duration of hospitalization after surgery was lower in Group 2 as well.

**Conclusions.** Application of EPCr might be an effective measure to decrease the postoperative morbidity in elderly and senile patients with colorectal cancer.

**Keywords:** colorectal cancer; surgery; exogenous phosphocreatine

DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-38-45

### Введение

Колоректальный рак является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста [1]. В последнее десятилетие постоянно растет число пациентов старшей возрастной группы, которые подвергаются хирургическим вмешательствам по поводу этого заболевания.

### Introduction

Colorectal cancer is a most frequent oncologic disease, especially among elderly and senile patients [1]. In recent decades, the number of aged patients undergoing operative interventions for this disease has been continuously growing.

One of the ways to improve the quality of colorectal cancer operative treatment is to improve the perioperative management of patients. Hemicolectomies, sigmoid

Адрес для корреспонденции:

Виктор Дербугов  
E-mail: derbug@mail.ru

Correspondence to:

Viktor Derbugov  
E-mail: derbug@mail.ru

Одним из путей повышения качества хирургического лечения колоректального рака является усовершенствование периоперационного ведения пациентов. Гемиколэктомии, резекции сигмовидной кишки, резекции и брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки относятся к операциям высокой степени травматичности, поэтому обеспечение безопасности пациентов при данном виде хирургических вмешательств является актуальной задачей современной анестезиологии. Известно, что частота осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных по поводу колоректального рака составляет по данным разных авторов от 44 до 69% и повышается с увеличением возраста [2, 3]. При этом риск развития осложнений в периоперационном периоде увеличивается при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [4–6]. Для пациентов старших возрастных групп указанная проблема имеет особое значение за счет повышения частоты встречаемости как онкологических, так и кардиологических заболеваний.

Особенности ведения периоперационного периода при сопутствующей кардиологической патологии разработаны и изложены в соответствующих клинических рекомендациях у нас в стране и за рубежом [7, 8]. Однако тот факт, что средний возраст населения в большинстве развитых стран мира неуклонно возрастает, заставляет искать новые пути снижения числа осложнений у пациентов старших возрастных групп, в том числе со стороны сердца.

Перспективным подходом к решению проблемы защиты миокарда в периоперационном периоде является повышение энергетического обеспечения кардиомиоцитов за счет применения экзогенного фосфокреатина (ЭФКр) [9]. Данные недавнего мета-анализа Landoni G. и соавт. (2016) свидетельствуют, что его назначение сопровождается повышением краткосрочной выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью и в кардиохирургии. Среди важных вторичных конечных точек также указывается позитивное влияние препарата на частоту аритмий, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и динамику специфических ферментов у кардиохирургических пациентов [10]. Мы предполагаем, что подобные эффекты ЭФКр могут оказать положительное влияние на течение послеоперационного периода у пациентов старших возрастных групп при некардиохирургических операциях высокой травматичности.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности периоперационного применения экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака.

colectomies, rectum and abdominoperineal resections are highly traumatic operations; hence, ensuring the patient's safety at this kind of operative interventions is a critical task of contemporary anesthesiology. It is known that the incidence of complications in elderly patients operated for colorectal cancer is 44 to 69% according to different authors and increases with the age [2, 3]. The risk of complications during the perioperative period grows if there is a concomitant cardiovascular and cerebrovascular pathology [4–6]. For aged patients, this problem is particularly critical due to increased incidence of both oncological and cardiologic diseases.

The specifics of perioperative management in case of a concomitant cardiologic pathology have been developed and worded in respective clinical recommendations both in this country and abroad [7, 8]. However, the fact that the mean age of population steadily increases in the majority of developed countries of the world makes on finding new ways of decreasing incidence of complications in elderly patients, including cardiac complications.

A promising approach to address the issue of myocardium protection during the perioperative period is to increase the energy supply to cardiomyocytes through application of exogenous phosphocreatine (EPCr) [9]. Recent meta-analysis by Landoni G. et al. (2016) evidences that its prescription is accompanied with increase of short-term survival of patients with ischemic heart disease (IHD), chronic heart insufficiency, and in cardiosurgery. Among important secondary endpoints, the drug's positive effect on frequency of arrhythmia, left ventricular ejection fraction (LVEF), and dynamics of specific enzymes in cardio-surgical patients are noted [10]. We assume that such effects of EP may render positive influence on the course of postoperative period in elderly patients during highly traumatic non-cardiosurgical operations.

The objective of this study is to evaluate efficacy of exogenous phosphocreatine (EPCr) application in elderly and senile patients operated for colorectal cancer.

## Materials and Methods

The topic of this study is included in public assignment No.11505610009 and approved by the local Ethics Committee. An open cohort prospective non-randomized study was carried out that comprised 136 patients operated for colorectal cancer in A. Tsyb NMRRC since 2008 until 2013.

The inclusion criteria were:

- age 66 years and older;
- at least a 5-year anamnesis of a concomitant cardiac pathology;
- systematic administration of cardiac drugs that does not require correction prior to an operative treatment;
- compensation of concomitant cardiovascular diseases.

The exclusion criteria was type II diabetes mellitus.

## Материал и методы

Тема данного исследования включена в государственное задание №11505610009 и одобрена локальным этическим комитетом. Провели открытое когортное проспективное нерандомизированное исследование, в которое включили 136 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака в МРНЦ им. А. Ф. Цыба с 2008 по 2013 годы.

Критериями включения были:

- возраст 66 лет и старше;
- анамнез сопутствующей кардиальной патологии не менее 5 лет;
- систематический прием кардиотропных препаратов, не требующий проведения коррекции перед оперативным вмешательством;
- компенсация сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Критерием исключения был сахарный диабет II типа.

Всех пациентов разделили на 2 группы: группа 1 ( $n=80$ ) — стандартное ведение периоперационного периода, группа 2 ( $n=56$ ) — стандартное ведение, дополненное применением ЭФКр («Неотон», AlfaWassermann, Италия). В обеих группах перед операцией провели эхокардиографическое исследование и холтеровское мониторирование ЭКГ, оценили риск развития кардиологических осложнений по шкале Lee [7, 11]. Все операции выполнили под общей комбинированной эндотрахеальной анестезией (севофлуран, фентанил) с миорелаксантами и ИВЛ. Индукцию осуществляли внутривенно пропофолом в дозе 0,9–1,3 мг/кг и фентанилом в дозе 1,6–1,9 мкг/кг. Для поддержания анестезии использовали внутривенно фентанил в дозе 1,3–1,7 мкг/кг/ч, ингаляционно севофлуран в концентрации 0,8–1,2 МАК, в качестве миорелаксанта применялся тракриум в дозе 0,2–0,4 мг/кг/ч. Используемые нами методы поддержания анестезии не требуют подробного изложения, так как подробно описаны в практических руководствах по анестезиологии [12]. ЭФКр применяли внутривенно по следующей схеме: 2 г/сут. 5 дней до операции, 4 г во время операции, 2 г/сут. 3 дня после операции. Данную схему разработали с учетом литературных данных: доза вводимого препарата была меньше, чем при ряде кардиохирургических вмешательств с ИК [13–16] и сопоставима с дозой, вводимой при протезировании клапанов без ИК, лечении инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов [17, 18].

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, физикальному статусу и характеру выполненных операций (табл. 1).

Проведенное предоперационное обследование (табл. 2) не выявило значимого различия в распределении больных по тяжести сопутствующей патологии. Наиболее распространенной сопутствующей патологией в данных группах сравнения являлась артериальная гипертензия.

В послеоперационном периоде фиксировали клинически значимые осложнения, которыми считали состояния, появившиеся на длительность госпитализации, потребовавшие дополнительных лечебных мероприятий или приведшие к летальному исходу.

All patients were split into 2 groups: Group 1 ( $n=80$ ) — standard perioperative management, Group 2 ( $n=56$ ) — standard management supplemented with EPCr (Neoton, AlfaWassermann, Italy). In both groups, the operation was preceded by echo-cardiography and Holter ECG monitoring, and Lee assessment of the risk of cardiologic complications [7, 11]. All operations were done under general combined endotracheal anesthesia (Sevoflurane, Fentanyl) with muscle relaxants and ALV. Induction was made using Propofol 0.9–1.3 mg/kg i.v. and Fentanyl 1.6–1.9 µg/kg i.v. Anesthesia was maintained with Fentanyl 1.3–1.7 µg/kg/hr i.v., Sevoflurane by inhalation at minimal alveolar concentration 0.8–1.2; as a muscle relaxant, Tracrium 0.2–0.4 mg/kg/hr was used. The methods that we used to maintain anesthesia do not require expansion since they are detailed in anesthesiology practice guidelines [12]. EPCr was administered intravenously as follows: 2 g/d 5 days before operation, 4 g during operation, 2 g/d 3 days after operation. This regimen was developed by the authors taking into account data from literature: the administered drug dose was smaller than in a number of cardiosurgical treatments with IVC [13–16] and comparable to the dose administered during valve replacement without IVC, treatment of myocardium infarction and chronic heart insufficiency in elderly patients [17, 18].

The groups of patients were comparable by sex, age, physical status, and nature of surgeries performed (Table 1).

Pre-operative screening (Table 2) found no significant difference in the distribution of patients by concomitant pathology severity. Arterial hypertension was the most common comorbidity in the compared groups.

During the post-operative period, record was taken of clinically significant complications, which were conditions that affected inpatient hospitalization period, required additional treatment measures, or had lethal outcome.

Statistic processing of the data obtained was conducted using STATISTICA 6.0 and MedStat 4 software. In case of normal distribution of data, the findings were reported as  $M \pm m$  and reliability of differences in the groups was assessed by Student's t-test for independent samples. In case of other data distribution than normal, non-parametric statistics (F-test) was used. Odds ratios (OR) were calculated for occurrence of an adverse event (complication), as well as the number of patients who needed treatment to prevent one case of complications (NNT — number need to treat) with 95% confidence intervals (CI). Differences were considered statistically significant at  $P < 0.05$ .

## Results and Discussion

In the course of the study, findings were obtained, which evidenced that perioperative EPCr application in elderly patients operated for colorectal cancer could affect the incidence of complications, what's more — not only cardiovascular (Table 3).

The total incidence of complications and mortality in Group 1 corresponded to average figures for elderly patients operated for colorectal cancer [2–5]. The reasons for lethal outcome in that group were acute myocardium infarction and peritonitis at the background of anastomotic leakage.

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов и сведения о выполненных оперативных вмешательствах.****Table 1. Clinical Characteristics of Study Patients and Surgeries Performed.**

| Index                                  | Values of index in groups |                  |
|----------------------------------------|---------------------------|------------------|
|                                        | 1 <sup>st</sup>           | 2 <sup>nd</sup>  |
| Number of patients, <i>n</i>           | 80                        | 56               |
| Sex, M/F                               | 29/51                     | 17/39            |
| Mean age, years ( $M \pm m$ )          | 72.4 $\pm$ 0.55           | 78.06 $\pm$ 0.58 |
| Lee index, points ( $M \pm m$ )        | 2.48 $\pm$ 0.1            | 2.98 $\pm$ 0.09  |
| LVEF, % ( $M \pm m$ )                  | 63.82 $\pm$ 0.98          | 65.5 $\pm$ 0.92  |
| Laparoscopic/open operations, <i>n</i> | 45/35                     | 30/26            |
| Hemicolectomy, <i>n</i>                | 29                        | 28               |
| Sigmoid colectomy, <i>n</i>            | 21                        | 8                |
| Rectum resection, <i>n</i>             | 25                        | 18               |
| Abdominoperineal resection, <i>n</i>   | 5                         | 2                |

**Примечание.** Index — показатель; Values of index in groups — значение показателя в группах; Number of patients — число пациентов; Sex, M/F — пол, М/Ж; Mean age, years — средний возраст, годы; Lee index, points — индекс Lee, баллы; LVEF — ФВЛЖ; Laparoscopic / open operations — лапароскопические / открытые операции; Hemicolectomy — гемиколэктомии; Sigmoid colectomy — резекции сигмовидной кишки; Rectum resection — резекции прямой кишки; Abdominoperineal resection — брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки.

**Таблица 2. Выявленная патология сердечно-сосудистой системы.****Table 2. Diagnosed Cardiovascular Pathology.**

| Cardiovascular pathology            | Number of patients with recorded complications in groups, (%) |                                |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                     | 1 <sup>st</sup> , <i>n</i> =80                                | 2 <sup>nd</sup> , <i>n</i> =56 |
| IHD, effort angina FC 2(CCS)        | 30 (38)                                                       | 25 (45)                        |
| IHD, effort angina FC 3(CCS)        | 3 (4)                                                         | 5 (9)                          |
| IHD, postinfarction cardiosclerosis | 3 (4)                                                         | 8 (14)                         |
| CHD — FC 2 (NYHA)                   | 17 (21)                                                       | 20 (36)                        |
| CHD — FC 3 (NYHA)                   | 4 (5)                                                         | 5 (9)                          |
| Hypertensive disease                | 52 (65)                                                       | 44 (79)                        |
| Atrial fibrillation, permanent      | 9 (11)                                                        | 8 (23)                         |
| Changes on Echo-CG EF less than 50% | 5 (6)                                                         | 6 (11)                         |

**Примечание.** Cardiovascular pathology — патология сердечно-сосудистой системы; Number of patients with recorded complications in groups — число пациентов с зафиксированными осложнениями в группах; IHD, effort angina FC — ИБС, стенокардия напряжения ФК; postinfarction cardiosclerosis — постинфарктный кардиосклероз; CHD — ХСН; Hypertensive disease — гипертоническая болезнь; Atrial fibrillation, permanent — фибрилляция предсердий, постоянная форма; Changes on Echo-CG — изменения при Эхо КГ; EF less than — ФВ менее.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ STATISTICA 6.0 и MedStat 4. При нормальном распределении данных результаты представляли в виде  $M \pm m$ , достоверность различий в группах оценивали при помощи *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. При распределении данных, отличном от нормального, использовали непараметрические статистические методы (критерий Фишера). Рассчитали значения отношения шансов (ОШ) наступления неблагоприятного события (осложнения), а также число пациентов, которых нужно пролечить для предотвращения одного случая осложнений (NNT — number need to treat) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В ходе настоящего исследования получили результаты, свидетельствующие о том, что применение ЭФКр в периоперационном периоде у по-

In total, 17 coronary events were recorded: 14 in the control and 3 in the study group. Asymptomatic myocardium ischemia that rendered no influence on treatment tactics or inpatient period duration was recorded on ECG in 7 patients of the control group and 3 patients of the study group. Acute coronary syndrome developed in 6 patients of the control group during the first postoperative 24 hrs.: 4 cases — unstable angina; 2 cases — acute myocardium infarction, one of them had a lethal outcome. In one case, acute myocardium infarction developed on day 4 after the patient was discharged from the hospital (perioperative day 12) and ended lethally. In general, coronary events related to myocardium ischemia were recorded in 17% in the control group versus 5 % in the study group ( $P=0.06$ , F-test). Mortality due to surgical complications was 0.74%, mortality due to coronary complications was 1.47%, and postoperative mortality amounted to 2.21%.

## Cardioprotectors

**Таблица 3. Структура клинически значимых осложнений у обследованных пациентов.**  
**Table 3. Structure of Clinically Significant Complications in Examined Patients.**

| Complications                                                    | Number of complications in groups, <i>n</i> (%) |         | <i>P</i> (F-test) |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------|-------------------|
|                                                                  | 1st                                             | 2nd     |                   |
| Acute coronary syndrome                                          | 7 (8.7)                                         | 0       | 0.0412            |
| Asymptomatic myocardial ischemia (according to ECG on p/o day 1) | 7 (8.7)                                         | 3 (5.4) | 0.52              |
| Thromboembolic complications                                     | 2 (2.5)                                         | 0       | 0.51              |
| Anastomotic leakage                                              | 6 (7.5)                                         | 0       | 0.042             |
| Postoperative delirium                                           | 6 (7.5)                                         | 1 (1.8) | 0.24              |
| Total                                                            | 28 (35)                                         | 4 (7.1) | 0.0002            |
| Lethal outcome                                                   | 3 (3.8)                                         | 0       | 0.27              |

**Примечание.** Complications — осложнения; Number of in groups — число в группах; Acute coronary syndrome — острый коронарный синдром; Asymptomatic myocardial ischemia (according to ECG on p/o day 1) — бессимптомная ишемия миокарда (по данным ЭКГ в 1 п/о сутки); Thromboembolic complications — тромбэмболические осложнения; Anastomotic leakage — несостоятельность анастомоза; Postoperative delirium — послеоперационный делирий; Total — всего; Lethal outcome — летальный исход; F-test — критерий Фишера.

жилых пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака, может влиять на частоту осложнений, причем не только со стороны сердечно-сосудистой системы (табл. 3).

Общая частота осложнений и летальность в группе 1 соответствовали средним показателям у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированным по поводу колоректального рака [2–5]. Причинами летальных исходов в данной группе были острый инфаркт миокарда и перитонит на фоне несостоятельности межкисечного анастомоза.

В целом зафиксировали 17 случаев коронарогенных событий — 14 в контрольной и 3 в основной группе. Бессимптомную ишемию миокарда, не повлиявшую ни тактику лечения ни на продолжительность пребывания в стационаре, зафиксировали на ЭКГ у 7-ми пациентов контрольной группы и у 3-х пациентов основной группы. Острый коронарный синдром развился у 6-ти пациентов контрольной группы в 1-е послеоперационные сутки: в 4-х случаях нестабильная стенокардия, в 2-х случаях острый инфаркт миокарда, в одном случае с летальным исходом. В одном случае острый инфаркт миокарда развился на 4-е сутки после выписки пациента из стационара (12-е п/о сутки) и закончился летальным исходом. В целом, коронарогенные события, сопряженные с ишемией миокарда зафиксировали у 17% пациентов контрольной группы против 5% основной группы ( $p=0,06$ , критерий Фишера). Летальность за счет хирургических осложнений составила 0,74%, летальность за счет коронарогенных осложнений — 1,47%, послеоперационная летальность — 2,21%.

В группе 2 зафиксировали статистически значимое снижение общей частоты осложнений (ОШ=0,18; 95%ДИ: 0,07–0,49) преимущественно за счет уменьшения числа случаев острого коронарного синдрома и несостоятельности межкисечных анастомозов. Полученные данные также свидетельствуют о том, что применение ЭФКр

In Group 2, a statistically significant reduction of the total incidence of complications was observed (OR=0.18; 95%CI: 0.07–0.49), mostly due to incidence reduction for acute coronary syndrome and enteroenteroanastomosis leakages. The findings also evidenced that EPCr application allowed preventing any complication in every fourth patient (NNT=3.2; 95%CI: 2.3–5.7). More favorable postoperative course resulted in a shorter mean inpatient period after surgery from  $18.16 \pm 1.38$  to  $13.07 \pm 0.78$  days in case of laparotomy access ( $P=0.006$ ) and from  $11.99 \pm 1.17$  to  $7.77 \pm 0.45$  days in case of laparoscopic interventions ( $P=0.004$ ). There were no deaths in Group 2.

The role of phosphocreatinine in the body and the influence of its exogenous analog on the functional cardiac status are well known [10, 19]. The 'phosphocreatinine shuttle' function consists in providing continuous ATP resynthesis to support myocardium vitality and inotropic function. Besides, the said mechanism is important for contraction of cross-striated muscle myofibrils, cellular capture of glucose, and promotion of microsomal protein synthesis. EPCr protective effect is realized thanks to intracellular penetration of some amount of the drug and maintenance of high ATP concentration. EPCr stabilizing influence on cellular structures due to direct interaction with membrane phospholipids is described, too [19].

In postoperative IHD patients may develop the so-called 'delivery ischemia' in myocardium when unstable stenosis of coronary artery entails reduced supply of oxygen and energy to cardiomyocytes [20]. With time, the dissociation between the cardiac muscle's demand for energy and its availability may aggravate so that unstable angina or myocardium infarction will develop. Therefore, it can be assumed that optimization of energy metabolism in the heart at the background of EPCr application will help reduce the incidence of such complications thanks to decreased bioenergy deficit [21].

Hypoxia is accompanied with decreased ATP concentration in tissues resulting to energy deficit.

позволило предотвратить какое-либо осложнение у каждого четвертого пациента (NNT=3,2; 95% ДИ: 2,3–5,7). Подобное более благоприятное течение послеоперационного периода привело к снижению среднего срока госпитализации пациентов после операции с  $18,16 \pm 1,38$  до  $13,07 \pm 0,78$  дня при лапаротомном доступе ( $p=0,006$ ) и с  $11,99 \pm 1,17$  до  $7,77 \pm 0,45$  дня при лапароскопических вмешательствах ( $p=0,004$ ). Летальных исходов во 2 группе не было.

Роль фосфокреатина в организме и влияние его экзогенного аналога на функциональное состояние сердца хорошо известны [10, 19]. Функция «фосфокреатинового челнока» заключается в обеспечении постоянного ресинтеза АТФ для поддержания жизнедеятельности и инотропной функции миокарда. Кроме того, указанный механизм имеет значение для сокращения миофибрилл поперечнополосатой мускулатуры, захвата глюкозы клетками и стимуляции микросомального синтеза белка. Защитное действие ЭФКр реализуется за счет проникновения некоторого количества препарата в клетку и поддержания высокой концентрации АТФ. Описано также стабилизирующее влияние ЭФКр на клеточные структуры за счет прямого взаимодействия с мембранными фосфолипидами [19].

У пациентов с ИБС в послеоперационном периоде в миокарде может развиваться так называемая «ишемия доставки», когда нестабильный стеноз коронарной артерии приводит к снижению обеспечения кардиомиоцитов кислородом и энергией [20]. С течением времени диссоциация между энергетической потребностью сердечной мышцы и возможностью ее обеспечения может усугубиться до такой степени, что разовьется нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда. Поэтому можно предположить, что оптимизация энергетического метаболизма в сердце на фоне применения ЭФКр будет способствовать снижению частоты данных осложнений за счет уменьшения выраженности биоэнергетического дефицита [21].

При гипоксии происходит снижение концентрации АТФ в тканях, что приводит к энергетическому дефициту. Восполнение этого дефицита за счет экзогенного поступления креатинфосфата может быть использовано для предотвращения негативных эффектов кислородного голодания. Известно, что ухудшение систолической функции миокарда при декомпенсации хронической сердечной недостаточности может приводить к мезентериальной ишемии [22, 23]. Можно гипотетически предположить, что улучшение инотропной функции сердца позитивно влияет на состояние периферического кровообращения в кишке и является одним из вероятных механизмов тенденции к снижению частоты несостоятельности анастомозов во 2 группе.

Making up that deficit through exogenous creatine phosphate may be used to prevent negative effects of oxygen deficit. It is known that worsening of myocardium systolic function during decompensation of chronic heart insufficiency may lead to mesenteric ischemia [22, 23]. It can be hypothesized that improvement of the cardiac inotropic function renders positive influence on bowel peripheral blood circulation and is one of the probable mechanisms of the trend towards reduced incidence of anastomosis leakage in Group 2.

There by, contemporary literature analysis and findings of this study evidence that EPCr application is a promising direction of improving the quality of treating elderly patients operated for colorectal cancer. Use of this drug is pathogenically justified and effective in terms of reduced incidence of postoperative complications and shorter inpatient time. The data obtained also support conducting larger randomized clinical studies in this field.

## Conclusion

EPCr application in elderly and senile patients operated for colorectal cancer is followed by a reliable decrease of the incidence of postoperative complications from 35 down to 7.2% ( $P<0.001$ ).

Decreased incidence of complications is observed mostly thanks to the reduced incidence of acute coronary syndrome and anastomosis leakages (correspondingly, 7/80 vs 0/56,  $P<0.05$  and 6/80 vs 0/56,  $P<0.05$ ).

Perioperative EPCr application in elderly and senile patients with colorectal cancer is associated with a shorter inpatient time in case of both open and laparoscopic interventions.

Таким образом, анализ данных современной литературы и результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что применение ЭФКр является перспективным направлением улучшения качества лечения пожилых пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака. Использование данного препарата является патогенетически обоснованным и эффективным с точки зрения снижения числа послеоперационных осложнений и сокращения сроков госпитализации. Полученные данные также делают целесообразным проведение более крупных рандомизированных клинических исследований в этой области.

## Заклучение

Применение ЭФКр у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака, сопровождается достовер-

## Cardioprotectors

ным снижением числа послеоперационных осложнений с 35 до 7,2% ( $p < 0,001$ ).

Уменьшение частоты осложнений наблюдается преимущественно за счет снижения числа случаев острого коронарного синдрома и несостоятельности анастомозов (соответственно 7/80 vs 0/56,  $p < 0,05$  и 6/80 vs 0/56,  $p < 0,05$ ).

### Литература

1. Haraldsdottir S., Einarsson H.M., Smaradottir A., Gunnlaugsson A., Halfdanarson T.R. Colorectal cancer — review. *Laeknabladid*. 2014; 100 (2): 75–82. PMID: 24639430
2. Stornes T., Wibe A., Endreseth B.H. Complications and risk prediction in treatment of elderly patients with rectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2016; 31 (1): 87–93. DOI: 10.1007/s00384-015-2372-x. PMID: 26298183
3. Kvasnovsky C.L., Adams K., Sideris M., Laycock J., Haji A.K., Haq A., Numoo-Mensah J., Papagrigoriadis S. Elderly patients have more infectious complications following laparoscopic colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2016; 18 (1): 94–100. DOI: 10.1111/codi.13109. PMID: 26331365
4. Singh J., Stift A., Brus S., Kosma K., Mittlböck M., Riss S. Rectal cancer surgery in older people does not increase postoperative complications — a retrospective analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2014; 12: 355. DOI: 10.1186/1477-7819-12-355. PMID: 25418609
5. Лихванцев В.В., Ильин Ю.В., Шмелева Е.А., Данилов М.П., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А. Расстройства сознания после плановых операций у больных с церебро-васкулярной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (1): 39–52. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-39-52
6. Лихванцев В.В., Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Сунгу-ров В.А., Ломиворотов В.В., Марченко Д.Н. Предоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (3): 48–61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61
7. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., De Hert S., Ford I., Gonzalez Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Luescher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Simes P.A., Uva M.S., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (10): 517–573. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000150. PMID: 25127426
8. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Трембач Н.В. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Perioperative care for patients with underlying chronic heart failure. Clinical recommendations. 2015; 31.
9. Козлов И.А. Профилактика осложнений, обусловленных ишемией реперфузией миокарда, при экстракардиальных оперативных вмешательствах. *Бюл. сибирской медицины*. 2016; 15 (3): 102–119.
10. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F., Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637–646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
11. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Григорьев К.В., Григорьев С.В., Прицан А.И., Киров М.Ю., Козлов И.А., Курапеев И.С., Лихванцев В.В., Мизиков В.М., Потиевская В.И., Субботин В.В. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Perioperative care for patients with underlying ischemic heart disease. Clinical recommendations. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 6: 67–78. PMID: 24749271
12. Лихванцев В.В. (ред.). Практическое руководство по анестезиологии. М.: МИА; 2011: 549.
13. Guo-han C., Jian-hua G., Xuan H., Jinyi W., Rong L., Zhong-min L. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients. *Coron. Artery Dis.* 2013; 24 (1): 48–53. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835aab95. PMID: 23114287
14. Бараев О.В., Зотов А.С., Ильин М.В., Смирнова В.П., Цыбин Н.В. Результаты применения экзогенного креатинфосфата при операциях аортокоронарного шунтирования с экстракорпоральным кровообращением у пациентов со сниженными резервами миокарда. *Вестн. Нац. мед.-хир. Центра им. Н.И. Пирогова*. 2012; 7 (4): 25–28.
15. Еременко А.А., Галаныхина Е.А. Эффективность различных медикаментозных методов профилактики фибрилляции предсердий у больных после операций аортокоронарного шунтирования. *Кардиология и сер.-сосуд. хирургия*. 2014; 7 (3): 53–57.

Применение ЭФКр в периоперационном периоде у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком сопровождается сокращением сроков госпитализации, как при открытых, так и лапароскопических вмешательствах.

### References

1. Haraldsdottir S., Einarsson H.M., Smaradottir A., Gunnlaugsson A., Halfdanarson T.R. Colorectal cancer — review. *Laeknabladid*. 2014; 100 (2): 75–82. PMID: 24639430
2. Stornes T., Wibe A., Endreseth B.H. Complications and risk prediction in treatment of elderly patients with rectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2016; 31 (1): 87–93. DOI: 10.1007/s00384-015-2372-x. PMID: 26298183
3. Kvasnovsky C.L., Adams K., Sideris M., Laycock J., Haji A.K., Haq A., Numoo-Mensah J., Papagrigoriadis S. Elderly patients have more infectious complications following laparoscopic colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2016; 18 (1): 94–100. DOI: 10.1111/codi.13109. PMID: 26331365
4. Singh J., Stift A., Brus S., Kosma K., Mittlböck M., Riss S. Rectal cancer surgery in older people does not increase postoperative complications — a retrospective analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2014; 12: 355. DOI: 10.1186/1477-7819-12-355. PMID: 25418609
5. Likhvantsev V.V., Ilyin Y.V., Shmeleva E.A., Danilov M.P., Skripkin Y.V., Grebenchikov O.A. Consciousness disorders after elective surgery in patients with cerebrovascular insufficiency. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (1): 39–52. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-39-52. [In Russ., In Engl.]
6. Likhvantsev V.V., Ubasev Y.V., Skripkin Y.V., Zabelina T.S., Sungurov V.A., Lomivorotov V.V., Marchenko D.N. Preoperative prevention of heart failure in noncardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (3): 48–61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61. [In Russ., In Engl.]
7. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., De Hert S., Ford I., Gonzalez Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Luescher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Simes P.A., Uva M.S., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (10): 517–573. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000150. PMID: 25127426
8. Zabolotskikh I.B., Lebedinsky K.M., Trembach N.V. All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiology and Intensive Care». Perioperative care for patients with underlying chronic heart failure. Clinical recommendations. 2015; 31. [In Russ.]
9. Kozlov I.A. Prevention of complications caused by myocardial ischemia-reperfusion in noncardiac surgical procedures. *Byulleten Sibirskoi Meditsiny*. 2016; 15 (3): 102–119. [In Russ.]
10. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F., Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637–646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
11. Zabolotskikh I.B., Lebedinsky K.M., Grigoryev K.V., Grigoryev S.V., Gritsan A.I., Kirov M.Yu., Kozlov I.A., Kurapeyev I.S., Likhvantsev V.V., Mizikov V.M., Potievskaya V.I., Subbotin V.V. All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiology and Intensive Care». Perioperative care for patients with underlying ischemic heart disease. Clinical recommendations. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; 6: 67–78. PMID: 24749271. [In Russ.]
12. Likhvantsev V.V. (ed.). Practical guide to anesthesiology. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2011: 549. [In Russ.]
13. Guo-han C., Jian-hua G., Xuan H., Jinyi W., Rong L., Zhong-min L. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients. *Coron. Artery Dis.* 2013; 24 (1): 48–53. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835aab95. PMID: 23114287
14. Baraev O.V., Zotov A.S., Ilyin M.V., Smirnova V.P., Tsybin N.V. Results of exogenous phosphocreatine use in coronary artery bypass surgery using extracorporeal circulation system in patients with reduced myocardial flow reserves. *Vestnik Natsionalnogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra Imeni N.I. Pirogova*. 2012; 7 (4): 25–28. [In Russ.]
15. Eremenko A.A., Galanikhina E.A. Efficiency of different medical methods for the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary bypass operations. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2014; 7 (3): 53–57. [In Russ.]

16. Ханий Х.Х., Филипповская Ж.С., Ханий И.Х., Лопатин А.Ф. Оценка эффективности применения неотона в послеоперационном периоде. *Вестн. интенс. терапии*. 2011; 4: 34–37.
17. Wang F.R., Zheng X. Creatine phosphate in the treatment of elderly patients with chronic heart failure. *Chin. J. Gerontol.* 2006; 10: 1410–1411.
18. Xiaoli J., Zhang M., Jianzhu L., Ming Y., Guangpeng Z., Wei D. Effectiveness of creatine phosphate on elderly diabetic patients combined with heart failure. *Chin. J. Diabetes Mellitus*. 2010; 2: 325–328.
19. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.* 2012; 29 (2): 99–123. DOI: 10.1007/s12325-011-0091-4. PMID: 22297802
20. Лебединский К.М., Курапеев И.С. Ишемия и острый инфаркт миокарда в послеоперационном периоде. *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2010; 7 (6): 36–40.
21. Devroey D., Van Casteren V. Symptoms and clinical signs associated with hospital admission and mortality for heart failure. *Cent. Eur. J. Public Health*. 2010; 18 (4): 209–214. PMID: 21361105
22. Kossaiify A. A wolf in sheep's clothing: a case of dilated cardiomyopathy presenting with nonspecific digestive symptoms: insights into nonocclusive mesenteric ischemia. *Case Rep. Med.* 2011; 2011: 406832. DOI: 10.1155/2011/406832. PMID: 22110511
16. Khapii Kh.Kh., Filippovskaya Zh.S., Khapii I.Kh., Lopatin A.F. Evaluation of the effectiveness of Neoton in the postoperative period. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2011; 4: 34–37. [In Russ.]
17. Wang F.R., Zheng X. Creatine phosphate in the treatment of elderly patients with chronic heart failure. *Chin. J. Gerontol.* 2006; 10: 1410–1411.
18. Xiaoli J., Zhang M., Jianzhu L., Ming Y., Guangpeng Z., Wei D. Effectiveness of creatine phosphate on elderly diabetic patients combined with heart failure. *Chin. J. Diabetes Mellitus*. 2010; 2: 325–328.
19. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.* 2012; 29 (2): 99–123. DOI: 10.1007/s12325-011-0091-4. PMID: 22297802
20. Lebedinsky K.M., Kurapeyev I.S. Postoperative myocardial ischemia and acute myocardial infarction. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2010; 7 (6): 36–40. [In Russ.]
21. Devroey D., Van Casteren V. Symptoms and clinical signs associated with hospital admission and mortality for heart failure. *Cent. Eur. J. Public Health*. 2010; 18 (4): 209–214. PMID: 21361105
22. Kossaiify A. A wolf in sheep's clothing: a case of dilated cardiomyopathy presenting with nonspecific digestive symptoms: insights into nonocclusive mesenteric ischemia. *Case Rep. Med.* 2011; 2011: 406832. DOI: 10.1155/2011/406832. PMID: 22110511

Поступила 08.02.17

Received 08.02.17

## ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ — 2017

НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского  
ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии  
г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.  
Телефон: +7 (495) 650-25-17

E-mail: niiorramn@niiorramn.ru • <http://www.niiorramn.ru/>

Сертификационный цикл повышения квалификации врачей  
по специальности «Анестезиология-реаниматология»

**20.11.2017**

(продолжительность: 144 часа = 20 дней)

XIX Всероссийская конференция с международным участием  
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»  
**19–20 октября 2017**

**Дексмететомидин как кардиопротектор в кардиохирургии (обзор)**И. А. Козлов<sup>1</sup>, Т. В. Клыпа<sup>2</sup>, И. О. Антонов<sup>2</sup><sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского  
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2<sup>2</sup> ФНКЦ Федерального медико-биологического агентства России,  
Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28**Dexmedetomidine as a Cardioprotector in Cardiac Surgery (Review)**Igor A. Kozlov<sup>1</sup>, Tatiana V. Klypa<sup>2</sup>, Igor O. Antonov<sup>2</sup><sup>1</sup> M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute  
61/2, Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia<sup>2</sup> Federal Research and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia,  
28 Orekhoviy Av., Moscow 115682, Russia

В данном обзоре литературы представили анализ публикаций, посвященных использованию селективного агониста  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов ( $\alpha_2$ -АР) дексмететомидина в качестве кардиопротектора при кардиохирургических операциях. Кратко изложили исторические аспекты внедрения агонистов  $\alpha_2$ -АР в практику анестезиологии-реаниматологии. Проанализировали возможные механизмы кардиопротекторного действия дексмететомидина (центральный симпатолитиз, благоприятное влияние на для коронарного кровотока и уменьшение эффекта коронарного «обкрадывания» исходно ишемизированных зон миокарда, противовоспалительный и антиоксидантный эффект, предупреждение активации апоптоза). Проанализировали данные экспериментальных исследований, посвященных дексмететомидиновой кардиопротекции. Рассмотрели результаты клинических исследований, включая данные мета-анализов. Изложили данные о благоприятном влиянии дексмететомидина на различные показатели послеоперационного периода, включая снижение риска развития делирия, общие осложнения кардиохирургических вмешательств и летальность больных. Представили данные о кардиопротекторных свойствах дексмететомидина у хирургических больных, которым выполняют некардиальные вмешательства, особенно сосудистые, включая операции высокого риска на аорте. Выполнили сравнительный анализ результатов клинических исследований, изучавших дексмететомидиновую кардиопротекцию при операциях с искусственным кровообращением. Описали комплекс полезных фармакологических эффектов дексмететомидина при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических операций, в том числе у больных пожилого и старческого возраста. Сделали вывод, что дексмететомидиновая кардиопротекция в различных областях хирургии, несомненно, имеет хорошие перспективы.

**Ключевые слова:** дексмететомидин; адьювантная кардиопротекция; агонисты  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов; симпатолитиз; искусственное кровообращение; осложнения кардиохирургических операций

The literature review presents an analysis of publications on the use of a selective  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonist ( $\alpha_2$ -AR) dexmedetomidine as a cardioprotector in cardiac surgical interventions. It summarizes historical aspects of the introduction of  $\alpha_2$ -AR agonists in the intensive care practice. It analyzes possible mechanisms of the cardioprotective effect of dexmedetomidine (central sympatholysis, favorable effects on the coronary circulation and relief of the coronary steal syndrome in originally ischemized areas of the myocardium, anti-inflammatory and antioxidant effects, and prevention of apoptosis activation). Data from experimental studies of dexmedetomidine cardioprotection were analyzed. Results of clinical studies, including data of meta-analyses, were discussed. It dwells on data on the favorable effect of dexmedetomidine on various parameters of the postoperative period, including a decreased risk of delirium, general complications of cardiac surgical interventions, and the mortality rate in patients. It presents data on cardioprotective properties of dexmedetomidine in surgical patients who undergo non-cardiac interventions, particularly vascular ones, including high risk surgeries in the aorta. A comparative analysis of results of clinical trials studying the dexmedetomidine cardioprotection during surgeries with extracorporeal circulation was performed. A range of pharmacological effects of dexmedetomidine during anesthesiological support of cardiac surgeries, including those in elderly and senile patients, was described. It has been concluded that the dexmedetomidine cardioprotection in the various fields of surgery is obviously very promising.

**Keywords:** dexmedetomidine; adjuvant cardioprotection;  $\alpha_2$ -adrenergic receptors agonists; sympatholysis; extracorporeal circulation; complications of cardiac surgery

DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-46-63

**Адрес для корреспонденции:**Игорь Козлов  
E-mail: iakozlov@mail.ru**Correspondence to:**Igor Kozlov  
E-mail: iakozlov@mail.ru

## Введение

Проблема кардиопroteкции в кардиохирургии и кардионастезиологии имеет непреходящую научно-практическую актуальность [1]. Наиболее разработанным вариантом интраоперационной защиты миокарда является кардиоплегия. При запросе «кардиоплегия» PubMed предлагает более 15 тысяч ссылок на исследования, выполненные в 1955–2016 гг. Причем в последние годы интерес к проблеме не только не стихает, но возрастает: в 1986 г. было опубликовано 297 работ, в 2005 — 326, а в 2014 — уже 544. В недавно опубликованном детальном обзоре [2], посвященном кардиоплегии, авторы приводят историю метода, указывая, что он берет начало еще в 1883 г., когда S. Ringer продемонстрировал мощное кардиодепрессивное действие ионов  $K^+$ . Развитие принципов защиты сердца во время кардиохирургических операций началось в 1950-х годах, когда D. G. Melrose и соавт. описали «плановую» остановку сердца с помощью гиперкалиемической крови [3], а C. R. Lam и соавт. [4] ввели термин «кардиоплегия», описав ацетилхолиновую остановку сердца при коррекции врожденного порока сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК). 1960–1970-е годы ознаменовались активными исследованиями в области холодовой и фармакологической защиты миокарда [2], тем не менее полного удовлетворения результаты применения различных методик не обеспечили.

В 1972 г. D. A. Cooley и соавт. [5] описали тяжелое реперфузионное повреждение миокарда, клиническую картину которого образно называли «каменное сердце». В этом же номере журнала была опубликована статья A. M. Katz и M. Tada [6], заголовок которой можно перевести как «Каменное сердце»: вызов биохимику». К настоящему времени накоплен огромный массив научно-практической информации, касающейся проблемы защиты миокарда оперируемого сердца. Существенно расширились представления о патофизиологии и биохимии ишемически-реперфузионного повреждения сердечной мышцы [7–10]. Сформулированы принципы кардиоплегии, которые должны обеспечить максимально надежную профилактику ишемически-реперфузионных нарушений в миокарде [11, 12]: уменьшение потребности в кислороде, уменьшение перегрузки ионами кальция, уменьшение отека, поддержание доставки и использования субстратов, оптимизация метаболизма. Несмотря на разработку и внедрение различных прописей кардиоплегических растворов, использование усовершенствованных вариантов их доставки к миокарду, оптимизацию температурного режима последнего, в отдельных клинических ситуациях максимально эффективной профилактики последствий ишемии-репер-

## Introduction

The problem of cardioprotection in cardiac surgery and cardiac anesthesiology has permanent scientific and practical relevance [1]. Cardioplegia is the most well-developed option of the intraoperative myocardial protection. The PubMed search request «cardioplegia» offers more than 15 thousand links to studies performed from 1955 until 2016. At that, the interest to the problem has not decreased; on the contrary, it has been increasing: in 1986, 297 works were published, while in 2005 there were 326 works and already 544 publications in 2014. In a recently published detailed review [2] on cardioplegia the authors presented the history of the method and mentioned that it dated back to 1883, when S. Ringer demonstrated a potent cardiodepressive effect of  $K^+$  ions. The development of principles for the heart protection during cardiac surgeries began in 1950s, when the D. G. Melrose et al. described a «routine» cardiac arrest using hyperkalemic blood [3], and C. R. Lam et al. [4] introduced the term «cardioplegia» by describing the acetylcholine cardiac arrest during correction of a congenital heart defect using extracorporeal circulation (EC). 1960s and 1970s were marked by active researches in the field of cold and pharmacological myocardial protection [2], however, application of different techniques have failed to provide satisfactory results.

In 1972, D. A. Cooley et al. [5] described a severe reperfusion damage of myocardium, whose clinical presentation was metaphorically called a «stone heart». The same issue of the magazine published an article by A. M. Katz и M. Tada [6] entitled «The «stone heart»: a challenge to the biochemist.» A great amount of theoretical and practical information related to the myocardial protection during cardiac surgeries has been accumulated to date. The view on the pathophysiology and biochemistry ischemic reperfusion damage of the myocardium has expanded greatly [7–10]. Principles of cardioplegia were formulated, which should provide the most reliable prevention of ischemic-reperfusion myocardial damage [11, 12]: reducing the need for oxygen, reducing the overload of calcium ions, reducing swelling, maintaining the delivery and use of substrates, metabolic optimization. Despite the development and introduction of various formulations of cardioplegic solutions, the use of improved versions of their delivery to the myocardium, and optimization of myocardial temperature regime, maximum possible effective prevention of effects of ischemic-reperfusion in certain clinical situations could not be reached [12]. That is why the possibility of additional pharmacological (adjuvant) cardioprotection provided by different drugs that are (less often) or are not a component of cardioplegic solutions has been always attracting the attention of clinicians. The use

фузии достичь не удастся [12]. Именно поэтому возможности дополнительной фармакологической (адьювантная) кардиопротекции, обеспечиваемой теми или иными лекарственными средствами, не входящими или входящими (реже) в состав кардиоплегических растворов, постоянно привлекают внимание клиницистов. Особенно актуально использование таких адьювантных кардиопротекторов в тех клинических ситуациях, когда традиционные меры защиты миокарда затруднены или не достаточно эффективны.

Одним из первых обратил внимание на возможные сложности защиты миокарда, детерминированные его гипертрофией и поражением коронарных артерий, D. A. Cooley, который с своими коллегами в 1975 г. писал [13]: «Каменное сердце» осложняет только аортальное протезирование и/или коронарное шунтирование. Предрасполагающие факторы — хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда и/или окклюзионное поражение коронарных артерий». Эти же авторы предложили улучшать защиту миокарда с помощью «внутривенного введения пропранолола перед пережатием аорты», т.е., по сути, использование меры адьювантной кардиопротекции. Для последней в настоящее время рассматривают использование различных препаратов, в частности  $\alpha_1$ -адреноблокаторов, ингаляционных анестетиков, левосимендана, фосфокреатина и ряда других препаратов [14–18].

Широко обсуждаемым направлением периперационной кардиопротекции является использование агонистов  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов ( $\alpha_2$ -АР). Интерес анестезиологов-реаниматологов к назначению клонидина [19, 20] сменился определенным разочарованием, обусловленным целым рядом побочных эффектов этого препарата [21, 22]. Кроме того, рутинное использование клонидина в настоящее время представляется проблематичным, так как этот препарат классифицируется как гипотензивное средство. Использование его внутривенной формы считают показанным только при гипертонических кризах, т.е. его назначение в анестезиологии-реаниматологии ограничено лечением больных гипертонической болезнью.

В последние годы интерес к лекарственным средствам этой группы существенно возрос в связи с внедрением клиническую практику дексметомидина [23, 24]. Этот высоко селективный агонист  $\alpha_2$ -АР, исходно предназначенный для седации, завоевывает все большую популярность в качестве органопротектора и адьюванта при кардиохирургических операциях [25–28].

Кардиопротекция за счет периперационного назначения дексметомидина в отечественной клинической практике также может иметь перспективы, так как в 2016 г. использование препарата разрешено в отделениях анестезиологии.

of such adjuvant cardioprotectors is particularly important in those clinical situations where traditional measures of myocardial protection are difficult to use or are not effective enough.

D. A. Cooley was one of the first researchers who paid attention to potential difficulties in myocardial protection determined by its hypertrophy and injury of coronary arteries and wrote with his colleagues in 1975 [13]: «Stone heart has occurred only during aortic valve replacement and/or coronary artery bypass procedures. Predisposing factors are chronic congestive heart failure and myocardial hypertrophy with fibrosis secondary to longstanding aortic valve disease and/or coronary artery occlusive disease.» These authors have also proposed to improve the cardioprotection by means of an «i.v. bolus of propranolol just prior to aortic occlusion», i.e. to use an adjuvant cardioprotection. The use of various drugs, particularly the  $\alpha_1$ -blockers, inhaled anesthetics, levosimendan, phosphocreatine, and a number of other drugs is being considered for the latter [14–18].

The use of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors agonists ( $\alpha_2$ -AR) is a widely discussed option of the perioperative cardioprotection. The interest of anesthesiologists and resuscitation specialists to the prescription of clonidine [19, 20] was replaced by a certain disappointment resulting from a number of side effects of this drug [21, 22]. In addition, the routine use of clonidine is currently problematic, since this drug is classified as a hypotensive agent. It is believed that its intravenous form should be prescribed for hypertonic crisis alone, i.e. its prescription in anesthesiology and reanimatology is limited to the treatment of patients with essential hypertension.

The interest to medicines of this group has increased significantly recently due to the introduction of dexmedetomidine in the clinical practice [23, 24]. This highly selective  $\alpha_2$ -AR agonist originally intended for sedation is gaining in popularity as an organ protector and an adjuvant during cardiac surgical surgeries [25–28].

Cardioprotection due to perioperative prescription of dexmedetomidine in the national clinical practice can also have prospects, because the use of the drug in the ICU has been allowed in 2016.

The above information prompted the authors to analyze in details the cardioprotective effects of dexmedetomidine in an experiment and in the clinical practice. Physiology of  $\alpha_2$ -AR, mechanism of action and pharmacological effects of  $\alpha_2$ -AR agonists, as well as their clinical application for sedation were analyzed in detail earlier [23, 24]. Therefore we only briefly recap the main principles.

**The mechanism of action of dexmedetomidine.** Central presynaptic receptors regulating the central sympathetic activity and peripheral noradrenaline excretion are the main points of applica-

Изложенное побудило авторов более детально проанализировать кардиопротекторные эффекты дексмететомидина в эксперименте и в клинике. Физиология  $\alpha_2$ -АР, механизм действия и фармакологические эффекты агонистов  $\alpha_2$ -АР, а также особенности их клинического применения с целью седации подробно проанализированы ранее [23, 24]. Поэтому ниже лишь коротко напомним основные положения.

#### Механизм действия дексмететомидина.

Основной точкой приложения эффекта  $\alpha_2$ -адренергических агонистов являются центральные пресинаптические рецепторы, регулирующие центральную симпатическую активность и периферическое выделение норадреналина.  $\alpha_2$ A-АР в центральной нервной системе (ЦНС) преимущественно расположены в голубом пятне (ядро в стволе головного мозга на уровне моста). Кроме того, они выявлены в других ядрах ствола, в коре больших полушарий, в целом ряде подкорковых структур, в мозжечке и др. [29]. Основными эффектами агонистического воздействия на  $\alpha_2$ -АР в ЦНС являются [30, 31]: ингибирующее действие на выброс нейротрансмиттеров, прежде всего норадреналина, гиперполяризация мембран, ингибирование аденилатциклазы, уменьшение накопления циклического аденозинмонофосфата, в результате чего угнетается фосфорилирование регуляторных белков.

Наиболее значимым фармакодинамическим эффектом дексмететомидина является седативный, в основе которого лежит активация  $\alpha_2$ -адренорецепторов в голубом пятне ствола головного мозга, в результате чего открываются трансмембранные калиевые каналы и развивается гиперполяризация мембран норадренергических нейронов. Одновременно, ингибирование кальциевых каналов N-типа блокирует пресинаптическое высвобождение норадреналина [32, 33]. В этой связи важно, что голубое пятно является частью ретикулярной формации, которая играет важнейшую роль в регуляции процессов сна-бодрствования [33].

Механизм седативного эффекта агонистов  $\alpha_2$ -АР принципиально отличается от фармакодинамических эффектов бензодиазепинов и пропофола, в основе которых лежит воздействие на ГАМК-эргические нейроны: седация, вызываемая дексмететомидином, напоминает 2-ю стадию естественного сна без медленных движений глазных яблок [32, 33].

Агонисты  $\alpha_2$ -АР потенциально способны вызывать не только седацию, но и многочисленные рецептор-зависимые эффекты в различных системах организма. При использовании терапевтических доз дексмететомидина наиболее отчетливо проявляются действие на ЦНС и на сердечно-сосудистую систему. Остальные эффекты выраже-

tion of the  $\alpha_2$ -adrenergic agonist.  $\alpha_2$ A-AR in the central nervous system (CNS) is predominantly located in the locus coeruleus (nucleus in the brainstem at the level of the pons). In addition, they were identified in other nuclei of the brainstem, in the cortex of cerebrum, in a number of subcortical structures, in the cerebellum, etc. [29]. The main agonistic effects on the  $\alpha_2$ -AR in the central nervous system include the following [30, 31]: inhibitory effect on the release of neurotransmitters, particularly noradrenaline, hyperpolarization of membranes, inhibition of adenylate cyclase, reduced accumulation of cyclic adenosine monophosphate resulting in suppressed phosphorylation of regulatory proteins.

A sedative effect is the most significant pharmacodynamic effect of dexmedetomidine, which is based on activation of the  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the locus coeruleus of the brainstem, resulting in opening of transmembrane potassium channels and hyperpolarization of membranes of noradrenergic neurons. At the same time, the inhibition of N-type calcium channel blocks the presynaptic release of norepinephrine [32, 33]. In this regard, it is important that locus coeruleus is a part of the reticular formation, which contributes greatly to the regulation of processes of sleep and wakefulness [33].

The mechanism of the sedative effect of  $\alpha_2$ -AR agonists differs fundamentally from the pharmacodynamic effects of benzodiazepines and propofol, based on effects on GABAergic neurons: sedation caused by dexmedetomidine is similar to that of the 2nd stage of natural sleep without slow movements of eyes [32, 33].

$\alpha_2$ -AR agonists can potentially cause not only sedation, but also numerous receptor-dependent effects in various systems of the body. The use of therapeutic doses of dexmedetomidine demonstrate most clearly the effect on the central nervous system and the cardiovascular system. Other effects are mild thus determining the possibility of a wider use of the drug without a great risk of adverse reactions [28, 34–36].

**Dexmedetomidine cardioprotection in an experiment.** Possible mechanisms of the development of the cardioprotective effect of dexmedetomidine were well studied by experimental trials. The design of the latter differs, but the drug property to reduce myocardial ischemia lesion area and enhance the potential of its recovery in coronary reperfusion draws close attention of authors. First of all, researchers noted that the cardioprotection can be achieved through sympatholysis and systemic hemodynamic effects of the drug and has a beneficial effect on the oxygen balance of the myocardium [37]. Potentially beneficial hemodynamic effects of sympatholysis are evident when dexmedetomidine is used in anesthesia as an adjuvant [38, 39]. It is in the experimental studies when the expediency of includ-

ны незначительно, что определяет возможность широкого использования препарата без большого риска нежелательных реакций [28, 34–36].

**Дексмететомидиновая кардиопротекция в эксперименте.** Возможные механизмы развития кардиопротекторного эффекта дексмететомидина хорошо изучены путем экспериментальных исследований. Дизайн последних различен, однако основной интерес авторов привлекает свойство препарата уменьшать область поражения миокарда при ишемии и расширять возможности его восстановления при коронарной реперфузии. Прежде всего, отметили, что кардиопротекция может достигаться за счет симпатолитизиса и системных гемодинамических эффектов препарата, благоприятно сказывающихся на кислородном балансе сердечной мышцы [37]. Потенциально полезные гемодинамические последствия симпатолитизиса отчетливо проявляются при использовании дексмететомидина как адъюванта анестезии [38, 39]. Именно в экспериментальных исследованиях была обоснована целесообразность включения препарата в схемы анестезии.

При сравнении влияния различных дозировок дексмететомидина на кровообращение у животных в течение анестезии изофлюраном установили, что низкие дозировки препарата (0,5 мкг/кг в течение 6 мин с последующей инфузией 0,5 мкг/кг/ч на фоне введения 1,3 MAC изофлюрана) не изменяют сердечный выброс и кислородотранспортную функцию, снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС), увеличивают артериальное давление (АД), центральное венозное давление и работу левого желудочка [38]. На аналогичной экспериментальной модели показали дозозависимое урежение ЧСС при стабильных АД, сердечном выбросе и общем периферическом сосудистом сопротивлении [40].

Выполнены углубленные экспериментальные исследования, направленные на выяснение эффекторных механизмов влияния дексмететомидина на гемодинамику. Было установлено, например, что исходная брадикардия после начала введения препарата опосредуется через барорефлекторные механизмы, также снижение ЧСС может быть обусловлено центральным угнетением симпатической системы. Артериальная гипотензия при этом может быть обусловлена периферическими сосудистыми эффектами, включая стимуляцию пресинаптических  $\alpha_2$ -АР, а не только центральной симпатической депрессией [41].

При введении дексмететомидина описана профилактика гипердинамического ответа на хирургическую агрессию [40]. Интегральной характеристикой кардиопротекторных свойств препарата является снижение количества сердечно-сосудистых осложнений при послеоперационном восстановлении животных, если в схеме анестезии использовался дексмететомидин [42].

ing the drug in anesthesia schemes has been confirmed.

Comparison of the effect of different dosages of dexmedetomidine on blood circulation in animals during isoflurane anesthesia demonstrated that low doses (0.5  $\mu\text{g/kg}$  over 6 min with subsequent infusion of 0.5  $\mu\text{g/kg/h}$  on the background of introduction of 1.3 MAC isoflurane) did not change cardiac output and the oxygen delivery function, reduced the heart rate (HR), increased blood pressure (BP), central venous pressure and the work of the left ventricle [38]. A dose-dependent HR deceleration with a stable BP, cardiac output, and overall peripheral vascular resistance has been demonstrated in a similar experimental model [40].

Detailed experimental studies aimed to specify the effector mechanisms of the dexmedetomidine effect on hemodynamics were performed. For example, it was found that the baseline bradycardia after the beginning of drug administration was mediated through baroreflexor mechanisms; the reduced HR may also be due to inhibition of the central sympathetic system. At that, arterial hypotension may be caused by peripheral vascular effects including stimulation of presynaptic  $\alpha_2$ -AR, not by central sympathetic depression alone [41].

The prevention of the hyperdynamic response to the surgical aggression has been described after administration of dexmedetomidine [40]. Reduction of the number of cardiovascular complications in the postoperative recovery of animals is an integral feature of the cardioprotective properties of the drug, if dexmedetomidine was used in anesthesia [42].

The experiment demonstrated that dexmedetomidine causes specific changes of the coronary circulation in the ischemized heart by redistributing it in endocardial layers of the myocardium, retaining perfusion of ischemized areas and reducing the oxygen deficit [43, 44]. It can be explained by the fact that  $\alpha_2$ -AR-mediated coronary vasoconstriction in the non-ischemized areas of the myocardium is more severe than that in ischemized ones, where it is weakened by vasodilation caused by local autoregulation factors [45]. Therefore, dexmedetomidine can significantly reduce or even eliminate the effect of coronary steal syndrome in ischemized areas of the heart muscle.

Experiments on the isolated heart model show that dexmedetomidine administered before ischemia protects from ischemic-reperfusion damage. The cardioprotective effect manifests itself through a significantly better recovery of the left ventricular function after reoxygenation. It is believed that this effect is receptor-dependent, so cardioprotection disappears after introduction of  $\alpha_2$ -AR antagonist called yohimbine [46]. Experiments in the isolated heart model also confirmed the decrease of the size of the myocardial infarction area on the background of the

В эксперименте показано, что дексмететомидин вызывает в ишемизированном сердце специфические изменения коронарного кровотока, перераспределяя его в эндокардиальные слои миокарда, сохраняя перфузию ишемизированных зон и снижая кислородный дефицит [43, 44]. Этот факт можно объяснить тем, что  $\alpha_2$ -АР-опосредованная коронарная вазоконстрикция в неишемизированных зонах миокарда выражена в большей степени, чем в ишемизированных, где ослабляется вазодилатацией, которую вызывают факторы местной ауторегуляции [45]. Таким образом, дексмететомидин может значительно уменьшать или даже ликвидировать эффект коронарного «обкрадывания» ишемизированных участков сердечной мышцы.

На модели изолированного сердца показано, что дексмететомидин, введенный до периода ишемии, защищает от ишемически-реперфузионного повреждения. Кардиопротекторный эффект проявляется достоверно лучшим восстановлением функции левого желудочка после реоксигенации. Полагают, что данный эффект является рецептор-зависимым, так кардиопротекция исчезает при введении антагониста  $\alpha_2$ -АР йохимбина [46]. Также, на модели изолированного сердца, было доказано уменьшение размеров зоны инфаркта миокарда на фоне введения дексмететомидина, причем этот процесс носил дозозависимый характер [47].

Прямое протекторное действие дексмететомидина в условиях реперфузии ишемизированного миокарда показано в ряде исследований. Особенно подчеркивается эффективность заблаговременного введения дексмететомидина до наступления ишемии миокарда. Показано, что интракоронарная инфузия препарата значительно улучшает контрактильность в зоне ишемии и последующей реперфузии дозозависимым образом, а также подавляет увеличение концентрации норадреналина в плазме после реперфузии. Более того, дексмететомидин продемонстрировал выраженные антиаритмические свойства на этапе постшемической реперфузии. Полагают, что эти проявления кардиопротекции развивались за счет прямого воздействия на миокард, а не в результате центральных эффектов препарата [48].

Еще одно экспериментальное исследование продемонстрировало эффективность дексмететомидина в торможении процесса апоптоза клеток миокарда. Возможным эффекторным механизмом является рецептор-опосредованная активация сердечных киназ. Нужно отметить, что кардиопротекторные свойства большинства препаратов связаны с активацией сигнальных путей, направленных на выживание клетки. В том числе всегда при развитии ишемии-реперфузии активируются такие ферменты как протеинкина-

introduction of the dexmedetomidine, and the process was dose-dependent [47].

A direct protective action of dexmedetomidine in reperfusion of ischemized myocardial is shown in a number of studies. The efficiency of early introduction of dexmedetomidine before the onset of myocardial ischemia is especially emphasizes. It has been demonstrated that the intracoronary drug infusion improves the contractility in the area of ischemia and the subsequent reperfusion in a dose-dependent manner, and also suppresses the increase of norepinephrine plasma concentration after reperfusion. Moreover, dexmedetomidine demonstrated antiarrhythmic properties at the stage of postischemic reperfusion. It is believed that these manifestations of cardioprotection have developed due to the direct impact on the myocardium, rather than as a result of systemic effects of the drug [48].

Another experimental study demonstrated the effectiveness of dexmedetomidine in inhibition of apoptosis of myocardial cells. Receptor-mediated activation of cardiac kinases is a possible effector mechanism. It should be noticed that the cardioprotective properties of most drugs are associated with the activation of signaling pathways aimed at cell survival. At that, such enzymes as protein kinase B, mitogen-activated protein kinase, endothelial NO-synthase are activated during ischemia-reperfusion, but the degree of this activation is usually not sufficient for the implementation of the cardioprotective effect. Dexmedetomidine is a pharmacological agent causing a receptor-mediated activation of cardiac kinases [49].

The inhibiting effect on the expression of caspase-12 and glucose-regulating protein 78 (GPR78) is one of possible cardioprotective mechanisms of dexmedetomidine. Caspase-12 contributes to cell damage, primarily through due to the development of dysfunction of the endoplasmic reticulum (EPR) and is activated as a result of the EPR-stress in acute pathological conditions; it is one of the mechanisms that increase cell resistance to adverse conditions. However, the prolongation of the EPR-stress can lead to further release of GPR78, caspase-7, caspase-12, and progression of apoptosis of myocardial cells. It is the activation of caspase-12 is the triggering factor of apoptosis, and contributes significantly to the cell death [50, 51].

The experiment demonstrated and confirmed anti-inflammatory properties of dexmedetomidine. In particular, it was shown that the drug reduced leukocytosis, as well as production of the tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and cyclo-oxygenase-2. There are also signs of the influence of dexmedetomidine on level of interleukin (IL) -6. The suppressive effect of dexmedetomidine may be caused by inhibition of the nuclear factor kappa B-, a universal transcription factor controlling the expression of the

за В, митоген-активируемая протеинкиназа, эндотелиальная NO-синтаза, но степень этой активации обычно недостаточна для осуществления кардиопротекторного эффекта. Дексмететомидин является фармакологическим агентом, приводящим к рецептор-опосредованной активации сердечных киназ [49].

Одним из возможных кардиопротекторных механизмов дексмететомидина является его ингибирующее влияние на экспрессию каспазы-12 и глюкозо-регулирующего белка 78 (GPR78). Каспаза-12 играет важную роль в повреждении клетки, в первую очередь, за счет развития дисфункции эндоплазматического ретикула (ЭПР) и активируется вследствие ЭПР-стресса, который в острых патологических состояниях является одним из механизмов, повышающих устойчивость клетки к неблагоприятным условиям. Однако удлинение ЭПР-стресса может привести к дальнейшему высвобождению GPR78, каспазы-7, каспазы-12 и прогрессированию апоптоза клеток миокарда. Именно активация каспазы-12 является пусковым фактором апоптоза и играет ключевую роль в процессе гибели клетки [50,51].

В эксперименте выявлены и подтверждены противовоспалительные свойства дексмететомидина. В частности, было показано, что препарат уменьшает лейкоцитоз, а также продукцию туморнекротического фактора  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и циклооксигеназы-2. Также существуют указания о влиянии дексмететомидина на уровень интерлейкина (IL)-6. Супрессивный эффект дексмететомидина может быть обусловлен ингибированием ядерного фактора карпа В — универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Противовоспалительный эффект может быть основой для еще одного механизма кардиопротекции, особенно на фоне системной воспалительной реакции [52, 53].

Показано, что дексмететомидин уменьшает выраженность проокислительных процессов и перекисного окисления липидов при ишемии-реперфузии. В частности, уменьшается содержание в ткани сердца малонового диальдегида и супероксиддисмутазы [52]. В указанных экспериментальных исследованиях отметили противовоспалительные и антиоксидантные свойства дексмететомидина.

Наряду с кардиопротекторными свойствами, у экспериментальных животных были изучены седативные и анагетические свойства препарата, его влияние на гемодинамику и дыхание [54–56]. Важным свойством дексмететомидина, как компонента анестезии в эксперименте, явилось снижение дозировок других анестетических препаратов на фоне более стабильной глубины анестезии и ускоренного постнаркозного восстановления животных [42, 56].

Объектом исследований в экспериментальной и ветеринарной медицине являются и другие

immune response genes, apoptosis, and the cell cycle. The anti-inflammatory effect could be the basis for another mechanism of cardioprotection, particularly in the case of underlying systemic inflammatory reaction [52, 53].

It has been demonstrated that dexmedetomidine reduces the severity of pro-oxidizing processes and lipid peroxidation in ischemia-reperfusion. In particular, the malonic dialdehyde and superoxide dismutase levels in heart tissue decrease [52]. In these experimental studies, anti-inflammatory and antioxidant properties of dexmedetomidine were demonstrated.

In addition to the cardioprotective properties, sedative and analgesic properties of the product and its effects on hemodynamics and respiration were studied in experimental animals [54–56]. Reduction of dosages of other anesthetic drugs on the background of a more stable depth of anesthesia and accelerated postanesthetic recovery of animals became an important characteristic of dexmedetomidine as a component of anesthesia in the experiment [42, 56].

Other organ protective effects of dexmedetomidine, its positive effects on the neurological and kidney function are the objects of research in experimental and veterinary medicine [57, 58]. Reduction in inflammation and relief of oxidative distress manifestation in lung tissue during ischemic-reperfusion damage on the backdrop of the drug introduction were also demonstrated [59].

**Dexmedetomidine cardioprotection in non-cardiac surgical interventions.** Surgical aggression increases the tone of the sympathetic nervous system, which manifests itself through hypercatecholaminemia, episodes of arterial hypertension and tachycardia, hypercoagulation and hyperthermia. These changes predispose to myocardial ischemia, particularly in patients with coronary artery disease (CAD) with reduced coronary reserve, increase the risk of myocardial infarction and severe postoperative complications [60]. Shortly after the introduction of dexmedetomidine in the clinical practice, its prescription has been considered as a prevention of such complications. In the non-cardiosurgical practice, especially in vascular surgery, the cardioprotective effects of dexmedetomidine are undoubtful and confirmed by various studies, including the meta-analyses.

The largest of the presented analyses have demonstrated similar results in the perioperative application of  $\alpha_2$ -AR agonists, including dexmedetomidine in non-cardiosurgical patients. Meta-analyses included: 1) 31 studies (4578 patients), 2) 23 studies (3395 patients), 3) 20 studies (840 patients), 4) a large analysis, summarizing randomized trials from the MEDLINE and Cochrane database from 1980 until 2006. They confirmed that dexmedetomidine reduced the overall mortality, the incidence of

органопротекторные свойства дексмедетомидина, его положительное влияние на неврологическую и почечную функции [57, 58]. Показаны также снижение воспаления и уменьшение проявления оксидативного дистресса в ткани легких при их ишемически-реперфузионном повреждении на фоне введения препарата [59].

**Дексмедетомидиновая кардиопротекция при некардиохирургических оперативных вмешательствах.** Хирургическая агрессия повышает тонус симпатической нервной системы, что проявляется гиперкатехоламинемией, эпизодами артериальной гипертензии и тахикардии, гиперкоагуляцией и гипертермией. Эти изменения predispose к ишемии миокарда, особенно у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со сниженным коронарным резервом, повышают риск инфаркта миокарда и тяжелых послеоперационных осложнений [60]. Вскоре после введения дексмедетомидина в клиническую практику его назначение стали оценивать в качестве меры профилактики таких осложнений. В некардиохирургической практике, особенно, в сосудистой хирургии, кардиопротекторные эффекты дексмедетомидина не вызывают сомнений и подтверждены различными исследованиями, включая мета-анализы.

Самые крупные из представленных анализов продемонстрировали сходные результаты периоперационного применения агонистов  $\alpha_2$ -АР, в том числе дексмедетомидина, у некардиохирургических больных. Мета-анализы, включившие: 1) 31 исследование (4578 больных), 2) 23 исследования (3395 больных), 3) 20 исследований (840 больных), 4) крупный анализ, обобщивший рандомизированные исследования из MEDLINE и базы данных Кокрейна с 1980 до 2006 — подтвердили, что дексмедетомидин достоверно уменьшает общую летальность, частоту развития ишемии миокарда в послеоперационном периоде, кардиальную летальность, частоту развития нефатальных острых инфарктов миокарда, демонстрируют благоприятное воздействие на гемодинамику при некардиохирургических вмешательствах [60–63].

В хорошо организованных рандомизированных клинических исследованиях были получены данные о том, что у некардиохирургических больных дексмедетомидин уменьшает уровень норэпинефрина в крови, потребность миокарда в кислороде [64, 65], а также плазменное содержание МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ), тропонина I, IL-6 и гликогенфосфоорилазы BB [66].

В качестве одного из механизмов дексмедетомидиновой кардиопротекции можно рассматривать и эффективное подавление стресса, доказанное на различных клинических моделях: снижение выраженности гипердинамической реакции и риска нарушений ритма при интубации

myocardial ischemia in the postoperative period, cardiac mortality, the incidence non-fatal acute myocardial infarctions, demonstrated a beneficial effect on hemodynamics in non-cardiac surgical interventions [60–63].

Well-designed randomized clinical studies demonstrated that dexmedetomidine reduced the noradrenaline blood levels, the myocardium oxygen requirements [64, 65], as well as plasma concentrations of MB creatinine phosphokinase (CPK MB), troponin I, IL-6 and glycogen phosphorylase BB in non-cardiac patients [66].

Effective suppression of stress confirmed in various clinical models may be considered one of the mechanisms of dexmedetomidine cardioprotection: reduction of severity of the hyperdynamic reaction and the risk of arrhythmias during tracheal intubations and surgical stress [67], ensuring stable anesthesia in combination with or without regional anesthesia for high risk patients and [68] newly identified property of the drug to reduce the level of glucose in stress hyperglycemia [69].

**Dexmedetomidine cardioprotection in cardiac surgery.** At present, there are studies describing a positive effect of dexmedetomidine on the stability of the cardiovascular system during cardiosurgical interventions [26, 70]. In various studies prescription of dexmedetomidine in surgeries with extracorporeal circulation for the coronary artery disease (CAD), a number of positive effects which can result in cardioprotection was determined: decrease of noradrenaline blood level, reduction of circulatory responses to tracheal intubation and surgical stimuli, prevention of episodes of tachycardia and hemodynamic instability [71–73].

However, data on the implementation of the cardioprotective effect of dexmedetomidine in assessment of clinical endpoints of the cardiosurgical treatment are still quite ambiguous. A meta-analysis (2003) has identified a reduced risk of myocardial ischemia due to  $\alpha_2$ -AR, including dexmedetomidine without any effect on the risk of myocardial infarction and mortality in cardiosurgical patients [62]. An expanded cohort study demonstrated a reduced overall risk of complications and mortality after myocardial revascularization with extracorporeal circulation and did not demonstrate a reduced incidence of myocardial infarctions. The authors examined 1134 cardiosurgical patients and demonstrated that prescription of dexmedetomidine right after discontinuation of the extracorporeal circulation and its administration for the next 24 hours reduced hospital (from 4.59 to 1.23%), 30-daily (from 5.12 to 1.76%) and one-year (from 7.95 to 3.17%) mortality and reduced the incidence of postoperative complications [74]. Similar data were obtained in a cohort study which analyzed the efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant of general

трахеи и хирургическом стрессе [67], обеспечение стабильного течения анестезии в комбинации или без регионарной анестезии для больных высокого риска [68] и вновь выявленное свойство препарата снижать уровень глюкозы при стрессовой гипергликемии [69].

**Дексмететомидиновая кардиопротекция в кардиохирургии.** В настоящее время существуют исследования, описывающие позитивное влияние дексмететомидина на стабильность сердечно-сосудистой системы при кардиохирургических вмешательствах [26,70]. В различных исследованиях, посвященных назначению дексмететомидина при операциях с ИК по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), был отмечен целый ряд положительных эффектов, которые могут результативаться в кардиопротекции: снижение содержания в крови норадреналина, уменьшение реакций системы кровообращения на интубацию трахеи и хирургические стимулы, профилактика эпизодов нестабильности гемодинамики и тахикардии [71–73].

Однако, данные о реализации кардиопротекторного эффекта дексмететомидина при изучении клинических «конечных точек» кардиохирургического лечения остаются не вполне однозначными. Мета-анализ 2003 г. выявил у кардиохирургических больных снижение риска ишемии миокарда в результате использования  $\alpha_2$ -АР, включая дексмететомидин, без влияния на риск развития инфаркта миокарда и летальность [62]. Развернутое когортное исследование, констатирующее снижение общего риска осложнений и летальности после реваскуляризации миокарда с ИК, не показало уменьшения частоты инфарктов миокарда. Авторы обследователи 1134 кардиохирургических больных и продемонстрировали, что назначение дексмететомидина, начиная с момента окончания ИК и далее в течение 24 ч снижает госпитальную (с 4,59 до 1,23%), 30-суточную (с 5,12 до 1,76%) и годовую (с 7,95 до 3,17%) летальность, а также уменьшает общую частоту послеоперационных осложнений [74]. Сходные данные получены в когортном исследовании, проанализировавшем эффективность применения дексмететомидина в качестве адъюванта общей анестезии при операциях с ИК по поводу ИБС или клапанных пороков сердца [28]. При использовании препарата авторы описали уменьшение частоты неврологических осложнений и случаев удлинения госпитализации, а также снижение 30-суточной летальности. Однако указаний на клинические или лабораторные проявления специфической кардиопротекции в этих исследованиях нет.

В одном из целенаправленных исследований у больных ИБС, оперируемых с ИК и кардиopleгической остановкой сердца, введение дексмететомидина

during surgeries with extracorporeal circulation for CAD or valve heart defects [28]. The authors described the reduction of incidence of neurological complications and cases of prolongation of hospitalization, as well as a reduction of the 30-day mortality due to the use of the drug. However, no signs of clinical or laboratory manifestations of specific cardioprotection has been demonstrated in these studies.

In one of the targeted studies in CAD patients operated with EC and cardioplegic heart arrest, administration of dexmedetomidine did not provide significant differences from placebo in the degree of postoperative increase of CPK MB and cardiac troponin T [75]. In another, the authors described a significantly smaller increase in troponin T after myocardial revascularization with EC using general anesthesia on the basis of racemic ketamine and dexmedetomidine vs. sevoflurane-sufentanil anesthesia [76]. A well-designed modern study based on assessment of the dynamics of Troponin I, CPK MB and markers of renal damage demonstrated distinct cardioprotective and nephroprotective effects of the drug that was administered 5 min prior to EC and continued for 6 h [77].

As it has been noticed above, dexmedetomidine is a drug with anti-inflammatory properties. Obtained clinical data on the systemic anti-inflammatory effect of the drugs in surgeries with extracorporeal circulation. It has been demonstrated that dexmedetomidine infusion during EC reduces post-perfusion increase of plasma concentrations of an inflammatory mediator of DNA-bound protein HMGB1 and Interleukin-6 [78]. Prescription of the drug reduces the growth of IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and interferon  $\gamma$  after the extracorporeal circulation using a mini-circuit [79]. The anti-inflammatory effects of dexmedetomidine may be significant for organ protection, in general, and cardioprotection, in particular. Researchers who demonstrated a certain parallelism between the manifestations of cardio- and nephroprotection and decreased levels of proinflammatory IL-1 and TNF- $\alpha$  [77] expressed a similar opinion.

Numerous data were published on the hemodynamic effects of the drug that indirectly demonstrate its cardioprotective properties. Almost all researchers point to a lower heart rate when comparing dexmedetomidine with other sedatives [36, 80–83]. On the other hand, there is a risk of bradycardia [83, 84].

The contribution of dexmedetomidine to the prevention of postoperative atrial fibrillation which is described in some studies and not described in others remains unclear [34, 83, 84]. The same meta-analyses demonstrated a significant reduction in the risk of ventricular tachycardia [34, 84]. A more than fivefold reduction in the incidence of ectopic nodular

томидина не обеспечило значимых отличий от плацебо в степени послеоперационного повышения КФК МВ и кардиального тропонина Т [75]. В другом — авторы описали значительно меньший прирост тропонина Т после операций реваскуляризации миокарда с ИК при использовании общей анестезии на основе рацемического кетамина и дексмететомидина по сравнению с севофлурансуфентаниловой анестезией [76]. В хорошо организованном современном исследовании на основе оценки динамики тропонина I, КФК МВ и маркеров почечного повреждения продемонстрированы отчетливые кардиопротекторные и нефропротекторные эффекты препарата, который назначали за 5 мин до ИК и продолжали вводить в течение 6 ч [77].

Дексмететомидин, как отмечалось выше, относят к препаратам с противовоспалительными свойствами. Получены клинические данные, свидетельствующие о системном противовоспалительном эффекте препарата при операциях с ИК. Продemonстрировано, что инфузия дексмететомидина во время ИК снижает постперфузионный прирост плазменных концентраций медиатора воспаления ДКН-связанного белка HMGB1 и интерлейкина-6 [78]. Назначение препарата уменьшает прирост IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  и интерферона  $\gamma$  после ИК с использованием «мини»-контура [79]. Противовоспалительные эффекты дексмететомидина могут быть значимыми в рамках органопротекции и кардиопротекции, в частности. Аналогичное мнение высказывают исследователи, продемонстрировавшие определенный параллелизм между проявлениями кардио- и нефропротекции и снижением уровня провоспалительных IL-1 и TNF- $\alpha$  [77].

Опубликованы многочисленные данные о гемодинамических эффектах препарата, которые косвенно свидетельствуют о его кардиопротекторных свойствах. Практически все исследователи указывают на меньшую частоту сердечных сокращений при сравнении дексмететомидина с другими седативными препаратами [36, 80–83]. С другой стороны, существует риск развития брадикардии [83, 84].

Остается не вполне ясным вопрос о роли дексмететомидина в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий, которую в одних исследованиях описывают, в других — нет [34, 83, 84]. В тех же мета-анализах продемонстрировано существенное снижение риска желудочковых тахикардий [34, 84]. В результате использования дексмететомидина описано более чем пятикратное снижение частоты эктопических узловых тахикардий после коррекции врожденных пороков сердца у детей [85]. То есть, одним из важных кардиотропных свойств препарата, видимо, является его антиаритмогенная активность.

tachycardias after correction of congenital heart defects in children was described as a result of the use of dexmedetomidine [85]. That is, its antiarrhythmogenic activity is one of important cardiotropic properties of the drug, apparently.

Data on the risk of arterial hypotension during dexmedetomidine sedation in cardiosurgical patients are ambiguous. Some authors note its more frequent incidence as compared to other drugs [36, 86]. A meta-analysis performing a comparative evaluation of dexmedetomidine and other options for sedation including propofol did not confirm the increased risk of arterial hypotension [83, 84]. No increased risk of arterial hypotension due to administration of dexmedetomidine as an adjuvant of general anesthesia in adult [34] and pediatric cardiac surgery was demonstrated [85]. In a group of patients who underwent robot-assisted direct revascularization of the myocardium, dexmedetomidine reduced not only the incidence of tachycardia as compared to propofol, but also episodes of arterial hypotension [87].

It has been noted that stable cardiac output retains and pulmonary circuit hemodynamic parameters change slightly after introduction of dexmedetomidine, and the need in vasopressors does not increase, although the BP may be slightly decreased [71, 75, 88, 89]. Less frequently CAD patients presented the decreased pressure in the pulmonary artery during the postperfusion period [75]. In mitral valve replacement in patients with pulmonary hypertension administration of dexmedetomidine started before the induction of anesthesia and continued until the skin incision provided not only a moderate BP drop, but also an effective reduction of pulmonary circuit hemodynamic parameters, including pulmonary vascular resistance and pulmonary artery occlusion pressure as compared to the reference group [90]. It should be noted that in valve surgery dexmedetomidine had not yet found a wide application, although studies that demonstrated that in this clinical situation positive clinical effects of the drug in coronary artery interventions were demonstrated had been already published [28].

Studies of the organ protective effects of dexmedetomidine used as an adjuvant of the general anesthesia and as a postoperative sedative in cardiosurgical patients of elderly and senile age has been initiated recently [91]. Optimization of the therapeutic strategy in this clinical situation is very important, because the number of cardiosurgical interventions in geriatric patients is constantly increasing. The first results are ambiguous. On the one hand, facilitation of early postoperative patient's activation, some reduction in the number of pulmonary complications and reduced incidence of tachyarrhythmia were found; on the other hand, the increased risk of arterial hypotension was detected [91]. A meta-analysis (2016) determined that peri-

Не вполне однородны сведения о риске артериальной гипотензии при дексмететомидиновой седации у кардиохирургических больных. Некоторые авторы отмечают ее более частые эпизоды при сравнении с другими препаратами [36, 86]. В мета-анализе при сравнительной оценке дексмететомидина и других вариантов седации, в том числе пропофоловой, повышенный риск артериальной гипотензии не подтвердился [83, 84]. Не установлено повышение риска артериальной гипотензии при использовании дексмететомидина в качестве адъюванта общей анестезии во взрослой [34] и детской кардиохирургии [85]. В группе больных, перенесших роботизированную прямую реваскуляризацию миокарда дексмететомидин не только уменьшал частоту тахикардий по сравнению с пропофолом, но и снижал эпизоды артериальной гипотензии [87].

Указывают, что на фоне введения дексмететомидина сохраняется стабильный сердечный выброс и мало меняются показатели гемодинамики малого круга, а потребность в вазопрессорных препаратах не возрастает, хотя уровень АД может быть несколько снижен [71, 75, 88, 89]. Реже у больных ИБС отмечают снижение давления в легочной артерии в постперфузионный период [75]. При операциях протезирования митрального клапана у больных с легочной гипертензией введение дексмететомидина, начинавшееся до индукции анестезии и продолжавшееся до кожного разреза, обеспечило по сравнению с контрольной группой не только умеренное снижение АД, но и эффективное снижение показателей гемодинамики малого круга, включая легочное сосудистое сопротивление и давление заклинивания легочной артерии [90]. Следует отметить, что в клапанной хирургии дексмететомидин еще не нашел широких показаний, хотя уже опубликованы исследования, результаты которых демонстрируют, что и в этой клинической ситуации проявляются положительные клинические эффекты препарата, установленные для вмешательств на коронарных артериях [28].

В самое последнее время начато изучение органопротекторных эффектов дексмететомидина, применяемого как адъювант общей анестезии и в качестве послеоперационного седативного препарата у кардиохирургических больных пожилого и старческого возраста [91]. Оптимизация лечебной тактики в этой клинической ситуации имеет чрезвычайную актуальность, так как число операций на сердце у гериатрических больных постоянно увеличивается. Первые результаты не вполне однородны. С одной стороны, отмечают облегчение ранней послеоперационной активизации больных, некоторое уменьшение числа легочных осложнений и снижение частоты тахикардий, с другой — повышение риска артериальной гипотензии [91]. В

operative prescription of dexmedetomidine reduced the incidence of strokes and delirium, reduced hospital mortality in patients aged 65 years and older who underwent revascularization of the myocardium and/or correction of valve heart defects. [35] Clinical and/or laboratory manifestations of specific cardioprotection were not examined in these studies.

Therefore, data on the implementation of the cardioprotective effect of dexmedetomidine in surgeries with extracorporeal circulation are still not completely clear. This is probably due to the different variants of coronary lesions and surgeries, features of cardioplegia and myocardial protection during aortic clamping, as well as dexmedetomidine infusion protocols.

Level A evidence demonstrate stabilization of circulation alone reducing the risk of tachyarrhythmia and non-fatal myocardial ischemia. The contribution of these factors to improvement of treatment outcomes requires further study. At the same time, there is a sufficiently extensive evidence base confirming the improvement of outcomes in the cardiac surgery after prescription of dexmedetomidine in the perioperative period.

However, an obvious cardioprotective effect of dexmedetomidine was identified in high-risk operations for thoracoabdominal aortic aneurysm performed without EC. The researchers noticed that the incidence of episodes of myocardial ischemia and the release of cardiospecific troponin into the circulation reduced after the drug prescription; echocardiographic signs of impairment of the contractile function of left ventricular walls were found less often [27]. It can be assumed that cardioprotective effects of dexmedetomidine, in particular those caused by sympatholysis, more early manifested themselves in clinical situations when EC and cardioplegia were not used, i.e. there was no influence of a cardioplegic solution on the ischemic-reperfusion changes of the myocardium and the blood circulation was supported by spontaneous work of the heart. Prospects of drug application in surgeries without extracorporeal circulation or with but with a beating heart need further research. There is reason to believe that in such cardiosurgical interventions the dexmedetomidine cardioprotection will be particularly important.

**Application of dexmedetomidine for cardioprotection.** Different schemes of intraoperative introduction dexmedetomidine in cardiosurgical interventions have been described. Some authors begin infusion of the drug immediately before induction of anesthesia and continued it until the end of the intervention, while others prescribe the drug directly before the EC, at the end of EC or while suturing the sternum. The duration of infusions started in this way ranges from 6 to 24 hours [28, 34, 75, 77, 91]. Recommended dosing methods also vary, ranging from 0.2 to 0.7 µg/kg/h during the surgery.

мета-анализе 2016 г. установлено, что периоперационное назначение дексмететомидина уменьшает частоту инсультов и делирия, снижает госпитальную летальность у больных в возрасте 65 лет и старше, которым выполняют реваскуляризацию миокарда и/или коррекцию клапанных пороков сердца [35]. Клинические и/или лабораторные проявления специфической кардиопroteкции в этих исследованиях не изучались.

Таким образом, данные о реализации кардиопротекторного эффекта дексмететомидина при операциях с ИК до сих пор остаются не вполне однозначными. Вероятно, это обусловлено различными вариантами поражения коронарного русла и выполняемых операций, особенностями кардиopleгии и эффективности защиты миокарда в период пережатия аорты, а также протоколами инфузии дексмететомидина.

Доказательства уровня А свидетельствуют только о стабилизации кровообращения, снижении риска тахикардий и нефатальной ишемии миокарда. Роль этих факторов в улучшении общих результатов лечения нуждается в дальнейшем изучении. Вместе с тем, существует в достаточной степени обширная доказательная база, подтверждающая улучшение результатов кардиохирургических операций при назначении дексмететомидина в периоперационный период.

Вместе с тем, вполне отчетливый кардиопротекторный эффект дексмететомидина выявили при операциях высокого риска по поводу торакоабдоминальных аневризм аорты, выполняемых без ИК. Исследователи отметили, что при назначении препарата снижается частота эпизодов миокардиальной ишемии, уменьшается выброс в кровь кардиоспецифического тропонина и реже возникают эхокардиографические признаки нарушений сократительной функции стенок левого желудочка [27]. Можно предположить, что кардиопротекторные эффекты дексмететомидина, в частности обусловленные симпатолитическим, лучше проявляются в клинических ситуациях, когда не используется ИК и кардиopleгия, т.е. отсутствует влияние кардиopleгического раствора на ишемически-реперфузионные изменения миокарда, а кровообращение постоянно поддерживается самостоятельной работой сердца. Перспективы применения препарата при операциях без ИК или с ИК, но на работающем сердце, нуждаются в дальнейших исследованиях. Есть основания полагать, что при таких вариантах кардиохирургических вмешательств дексмететомидиновая кардиопroteкция будет особо значима.

**Варианты применения дексмететомидина с целью кардиопroteкции.** Описаны различные схемы интраоперационного введения дексмететомидина при кардиохирургических вмешательствах. Некоторые авторы начинают инфузию препа-

Undoubtedly, the optimal protocol of dexmedetomidine prescription needs further confirmation and clarification; the administration rate may and should be adjusted in accordance with the hemodynamic parameters of patients. In the case of postoperative introduction of dexmedetomidine, prescribers take into account target levels of sedation according to scales accepted in resuscitative practice [74, 92, 93].

## Conclusion

Therefore, dexmedetomidine, an  $\alpha_2$ -AR agonist, produces a complex of beneficial pharmacological effects in the anesthesiological support of cardiac surgeries. Cardioprotective properties of the drug were demonstrated in numerous experimental studies and non-cardiac surgeries, especially in high risk patients. Beneficial effects of dexmedetomidine on various parameters of the postoperative period and general complications of cardiosurgical interventions was shown in level A and B studies.

Cardioprotective properties of dexmedetomidine in surgical patients who underwent non-cardiac interventions, particularly vascular ones, were demonstrated in level A and B studies. Various aspects of dexmedetomidine cardioprotection has been thoroughly studied in level B studies.

The possible cardioprotective effect of the drug is associated with:

- sympatholysis, whose manifestations include a negative chronotropic effect, a moderate reduction of blood pressure and, consequently, reduced oxygen and macroergic phosphates requirements of the myocardium;
- increased coronary circulation as a result of the lengthening of the diastole, NO- and mediated coronarodilation;
- reduction of the coronary steal effect of originally ischemized areas of the myocardium;
- anti-inflammatory effect;
- antioxidant effect;
- prevention of apoptosis activation.

The analysis of the current literature data gives grounds to conclude that dexmedetomidine cardioprotection has good prospects in the various fields of surgery.

рата непосредственно перед индукцией анестезии и продолжали ее до окончания оперативного вмешательства, другие назначают препарат непосредственно перед ИК, при окончании ИК или при сведении грудины. Продолжительность начатых таким образом инфузий варьируется от 6 до 24 ч [28, 34, 75, 77, 91]. Рекомендованные способы дозирования также отличаются — от 0,2 до 0,7 мкг/кг/ч в течение операции. Несомненно, оптимальный протокол назначения дексмететомидина

нуждается в дальнейших обоснованиях и уточнениях; скорость введения может и должна изменяться в соответствии с показателями гемодинамики пациентов. В случае послеоперационного введения дексмететомидина ориентируются на целевые уровни седации, согласно принятым в реаниматологической практике шкалам [74, 92, 93].

### Заключение

Таким образом, агонист  $\alpha_2$ -АР дексмететомидин обладает комплексом полезных фармакологических эффектов при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических операций. Кардиопротекторные свойства препарата продемонстрированы в многочисленных экспериментальных исследованиях и при выполнении некардиохирургических операций, особенно у больных высокого риска. Благоприятное влияние дексмететомидина на различные показатели послеоперационного периода и общие осложнения кардиохирургических вмешательств показано в исследованиях уровня А и В.

Кардиопротекторные свойства дексмететомидина у хирургических больных, которым вы-

полняют некардиальные вмешательства, особенно сосудистые, продемонстрированы в исследованиях уровня А и В. Различные аспекты дексмететомидиновой кардиопротекции достаточно глубоко изучены в исследованиях уровня В.

Возможный кардиопротекторный эффект препарата связывают с:

- симпатоллизом, проявлениями которого являются отрицательный хронотропный эффект, умеренное снижение артериального давления и, как следствие, уменьшение потребности миокарда в кислороде и макроэргических фосфатах;
- увеличением коронарного кровотока в результате удлинения диастолы, NO- и аденозин-детерминированной коронародилатации;
- уменьшением эффекта коронарного «обкрадывания» исходно ишемизированных зон миокарда;
- противовоспалительным эффектом;
- антиоксидантным эффектом;
- предупреждением активации апоптоза.

Анализ современных литературных данных дает основания заключить, что дексмететомидиновая кардиопротекция в различных областях хирургии, несомненно, имеет хорошие перспективы.

### Литература

1. Козлов И.А., Клыпа Т.В. Глюкозо-инсулиновая смесь как кардиопротектор в кардиологии и кардиохирургии. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (1): 57-72. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-57-72
2. Dobson G.P., Faggian G., Onorati F., Vinten-Johansen J. Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: end of an era? *Front. Physiol.* 2013; 4: 228. DOI: 10.3389/fphys.2013.00228. PMID: 24009586
3. Melrose D.G., Dreyer B., Bentall H.H., Baker J.B. Elective cardiac arrest. *Lancet*. 1955; 269 (6879): 21-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(55)93381-X. PMID: 14382605
4. Lam C.R., Gahagan T., Sergeant C., Green E. Clinical experiences with induced cardiac arrest during intracardiac surgical procedures. *Ann. Surg.* 1957; 146 (3): 439-449. DOI: 10.1097/00000658-195709000-00012. PMID: 13459293
5. Cooley D.A., Reul G.J., Wukasz D.C. Ischemic contracture of the heart: «stone heart». *Am. J. Cardiol.* 1972; 29 (4): 575-577. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90454-7. PMID: 5016840
6. Katz A.M., Tada M. The «stone heart»: a challenge to the biochemist. *Am. J. Cardiol.* 1972; 29 (4): 578-580. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90455-9. PMID: 5016841
7. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (4): 193-209. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.5. PMID: 26843289
8. Horak J., Mohler E.R., Fleisher L.A. Assessment of cardiac risk and the cardiology consultation. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 2-15.
9. Pagel P.S. Cardiac physiology. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 98-131.
10. Sharma S., Durieux M.E. Molecular and genetic cardiovascular medicine. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 157-177.
11. Grocott H.P., Stafford-Smith M., Mora-Mangano C.T. Cardiopulmonary bypass management and organ protection. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 838-887.
12. Vinten-Johansen J., Thourani V.H. Myocardial protection: an overview. *J. Extra Corpor. Technol.* 2000; 32 (1): 38-48. PMID: 10947622
13. Cooley D.A., Reul G.J., Wukasz D.C. Ischemic myocardial contracture («stone heart»). A complication of cardiac surgery. *Isr. J. Med. Sci.* 1975; 11 (2-3): 203-210. PMID: 1112706

### References

1. Kozlov I.A., Klypa T.V. Glucoseinsulin mixture as a cardioprotective agent in cardiology and cardiac surgery (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (1): 57-72. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-57-72. [In Russ., In Engl.]
2. Dobson G.P., Faggian G., Onorati F., Vinten-Johansen J. Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: end of an era? *Front. Physiol.* 2013; 4: 228. DOI: 10.3389/fphys.2013.00228. PMID: 24009586
3. Melrose D.G., Dreyer B., Bentall H.H., Baker J.B. Elective cardiac arrest. *Lancet*. 1955; 269 (6879): 21-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(55)93381-X. PMID: 14382605
4. Lam C.R., Gahagan T., Sergeant C., Green E. Clinical experiences with induced cardiac arrest during intracardiac surgical procedures. *Ann. Surg.* 1957; 146 (3): 439-449. DOI: 10.1097/00000658-195709000-00012. PMID: 13459293
5. Cooley D.A., Reul G.J., Wukasz D.C. Ischemic contracture of the heart: «stone heart». *Am. J. Cardiol.* 1972; 29 (4): 575-577. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90454-7. PMID: 5016840
6. Katz A.M., Tada M. The «stone heart»: a challenge to the biochemist. *Am. J. Cardiol.* 1972; 29 (4): 578-580. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90455-9. PMID: 5016841
7. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (4): 193-209. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.5. PMID: 26843289
8. Horak J., Mohler E.R., Fleisher L.A. Assessment of cardiac risk and the cardiology consultation. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 2-15.
9. Pagel P.S. Cardiac physiology. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 98-131.
10. Sharma S., Durieux M.E. Molecular and genetic cardiovascular medicine. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 157-177.
11. Grocott H.P., Stafford-Smith M., Mora-Mangano C.T. Cardiopulmonary bypass management and organ protection. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 838-887.
12. Vinten-Johansen J., Thourani V.H. Myocardial protection: an overview. *J. Extra Corpor. Technol.* 2000; 32 (1): 38-48. PMID: 10947622
13. Cooley D.A., Reul G.J., Wukasz D.C. Ischemic myocardial contracture («stone heart»). A complication of cardiac surgery. *Isr. J. Med. Sci.* 1975; 11 (2-3): 203-210. PMID: 1112706

14. Лихванцев В.В., Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина В.С., Сунгуров В.А., Ломиворотов В.В., Марченко Д.Г. Предоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (3): 48-61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61
15. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Черпаков Р.А., Скрипкин Ю.В., Борисов К.Ю. Влияние preconditionирования десфлураном на содержание фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы  $\beta$  в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 8-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-8-15
16. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G., Cigarroa J.E., Disesa V.J., Hiratzka L.F., Hutter A.M.Jr., Jessen M.E., Keeley E.C., Lahey S.J., Lange R.A., London M.J., Mack M.J., Patel M.R., Puskas J.D., Sabik J.F., Selnes O., Shahian D.M., Frost J.C., Winniford M.D.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (24): e123-e210. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.009. PMID: 22070836
17. Ávalos R., Martínez-Sanz R., Jiménez J., Iribarren J., Montoto J., Lacruz A., Brouard M., Garrido P., Prada P., Pérez J. P., García-González M. Levosimendan preconditioning in patients undergoing elective cardiac surgery with poor ejection fraction. preliminary results. *J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 10 (1): A310. DOI: 10.1186/1749-8090-10-S1-A310
18. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F., Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637-646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
19. Аксельрод Б.А., Мещеряков А.В., Бабалян Г.В., Яворовский А.Г., Пулецов В.А., Евдокимов М.Е. Вегетативная реактивность и интраоперационная артериальная гипертензия у больных ИБС. *Анестезиология и реаниматология*. 2000; 5: 35-38. PMID: 11220932
20. Яворовский А.Г., Мещеряков А.В., Гришин В.В., Аксельрод Б.А. Использование клофелина для профилактики периперационной дисфункции миокарда у больных ИБС. *Анестезиология и реаниматология*. 2000; 5: 31-34. PMID: 11220931
21. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefi A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (35): 2383-2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282. PMID: 25086026
22. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobra M., Alonso-Coello P., Villar J.C., Sigamani A., Biccard B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto F., Lurati Buse G., Xavier D., Chan M.T., Tiboni M., Cook D., Kumar P.A., Forget P., Malaga G., Fleischmann E., Amir M., Eikelboom J., Mizera R., Torres D., Wang C. Y., VanHelder T., Paniagua P., Berwanger O., Srinathan S., Graham M., Pasin L., Le Manach Y., Gao P., Pogue J., Whitlock R., Lamy A., Kearon C., Chow C., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S.; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (16): 1504-1513. DOI: 10.1056/NEJMoa1401106. PMID: 24679061
23. Козлов И.А. Агонист альфа2-адренорецепторов дексметомидин в практике современной седации. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 55-65. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-55
24. Козлов И.А. Дексметомидин при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014; 7 (4): 100-108.
25. Ji F., Li Z., Nguyen H., Young N., Shi P., Fleming N., Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013; 127 (15): 1576-1584. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000936. PMID: 23513068
26. Zhang X., Zhao X., Wang Y. Dexmedetomidine: a review of applications for cardiac surgery during perioperative period. *J. Anesth.* 2015; 29 (1): 102-111. DOI: 10.1007/s00540-014-1857-z. PMID: 24913070
27. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 2016; 19 (4): 606-613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570. PMID: 27716690
28. Brandão P.G., Lobo F.R., Ramin S.L., Sakr Y., Machado M.N., Lobo S.M. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in cardiac surgery: a
14. Likhvantsev V.V., Ubasev Y.V., Skripkin Y.V., Zabelina T.S., Sungurov V.A., Lomivorotov V.V., Marchenko D.N. Preoperative prevention of heart failure in noncardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (3): 48-61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61. [In Russ., In Engl.]
15. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Cherpakov R.A., Skripkin Y.V., Borisov K.Yu. Effect of preconditioning with desflurane on phosphorylated glycogen synthase kinase  $\beta$  contents in an experiment. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (6): 8-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-8-15. [In Russ., In Engl.]
16. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G., Cigarroa J.E., Disesa V.J., Hiratzka L.F., Hutter A.M.Jr., Jessen M.E., Keeley E.C., Lahey S.J., Lange R.A., London M.J., Mack M.J., Patel M.R., Puskas J.D., Sabik J.F., Selnes O., Shahian D.M., Frost J.C., Winniford M.D.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (24): e123-e210. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.009. PMID: 22070836
17. Ávalos R., Martínez-Sanz R., Jiménez J., Iribarren J., Montoto J., Lacruz A., Brouard M., Garrido P., Prada P., Pérez J. P., García-González M. Levosimendan preconditioning in patients undergoing elective cardiac surgery with poor ejection fraction. preliminary results. *J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 10 (1): A310. DOI: 10.1186/1749-8090-10-S1-A310
18. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F., Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637-646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
19. Akselrod B.A., Meshcheryakov A.V., Babalyan G.V., Yavorovsky A.G., Guleshov V.A., Evdokimov M.E. Autonomic reactivity and intraoperative arterial hypertension in patients with ischemic heart disease. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2000; 5: 35-38. PMID: 11220932. [In Russ.]
20. Yavorovsky A.G., Meshcheryakov A.V., Grishin V.V., Akselrod B.A. Use of clofelin in the prevention of perioperative myocardial dysfunction in patients with ischemic heart disease. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2000; 5: 31-34. PMID: 11220931. [In Russ.]
21. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefi A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (35): 2383-2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282. PMID: 25086026
22. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobra M., Alonso-Coello P., Villar J.C., Sigamani A., Biccard B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto F., Lurati Buse G., Xavier D., Chan M.T., Tiboni M., Cook D., Kumar P.A., Forget P., Malaga G., Fleischmann E., Amir M., Eikelboom J., Mizera R., Torres D., Wang C. Y., VanHelder T., Paniagua P., Berwanger O., Srinathan S., Graham M., Pasin L., Le Manach Y., Gao P., Pogue J., Whitlock R., Lamy A., Kearon C., Chow C., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S.; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (16): 1504-1513. DOI: 10.1056/NEJMoa1401106. PMID: 24679061
23. Kozlov I.A. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in current sedation practice. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (2): 55-65. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-55. [In Russ., In Engl.]
24. Kozlov I.A. Dexmedetomidine for anesthetic and resuscitative providing of cardiac surgery. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2014; 7 (4): 100-108. [In Russ.]
25. Ji F., Li Z., Nguyen H., Young N., Shi P., Fleming N., Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013; 127 (15): 1576-1584. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000936. PMID: 23513068
26. Zhang X., Zhao X., Wang Y. Dexmedetomidine: a review of applications for cardiac surgery during perioperative period. *J. Anesth.* 2015; 29 (1): 102-111. DOI: 10.1007/s00540-014-1857-z. PMID: 24913070
27. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 2016; 19 (4): 606-613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570. PMID: 27716690
28. Brandão P.G., Lobo F.R., Ramin S.L., Sakr Y., Machado M.N., Lobo S.M. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in cardiac surgery: a

## Cardioprotectors

- cohort study. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2016; 31 (3): 213-218. DOI: 10.5935/1678-9741.20160043. PMID: 27737403
29. Дыгало Н.Н. Рецепторы гормонов, нейротрансмиттеров и тканевых факторов. Новосибирск: НГУ; 2001: 36.
  30. Kamibayashi T., Maze M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology.* 2000; 93 (5): 1345-1349. DOI: 10.1097/00000542-200011000-00030. PMID: 11046225
  31. Mizobe T., Maze M. Alpha 2-adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1995; 33 (1): 81-102. DOI: 10.1097/00004311-199500000-00005. PMID: 7635559
  32. Nelson L.E., Lu J., Guo T., Saper C.B., Franks N.P., Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003; 98 (2): 428-436. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00024. PMID: 12552203
  33. Brown E.N., Lydic R., Schiff N.D. General anesthesia, sleep, and coma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (27): 2638-2650. DOI: 10.1056/NEJMra0808281. PMID: 21190458
  34. Geng J., Qian J., Cheng H., Ji F., Liu H. The influence of perioperative dexmedetomidine on patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0152829. DOI: 10.1371/journal.pone.0152829. PMID: 27049318
  35. Cheng H., Li Z., Young N., Boyd D., Atkins Z., Ji F., Liu H. The effect of dexmedetomidine on outcomes of cardiac surgery in elderly patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016; 30 (6): 1502-1508. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.02.026. PMID: 27435836
  36. Еременко А.А., Чернова Е.В. Применение дексметомидина для внутривенной седации и лечения делирия в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. *Анестезиология и реаниматология.* 2013; 5: 4-8. PMID: 24624849
  37. Bryant C.E., Clarke K.W., Thompson J. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in sheep and in ponies. *Res. Vet. Sci.* 1996; 60 (3): 267-271. DOI: 10.1016/S0034-5288(96)90052-1. PMID: 8735520
  38. Pascoe P.J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Vet. Anaesth. Analg.* 2015; 42 (4): 360-368. DOI: 10.1111/vaa.12220. PMID: 25082327
  39. Unal Y., Pampal H.K., Arslan M., Demirel C.B., Alkan M. The effects of dexmedetomidine on pulmonary artery pressure in experiment. *Bratisl. Lek. Listy.* 2014; 115 (5): 272-274. DOI: 10.4149/bll\_2014\_056. PMID: 25174057
  40. Villela N.R., Nascimento Júnior Pd., Carvalho L.R. Cardiovascular effects of two dexmedetomidine doses: experimental study in dogs. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2003; 53 (6): 784-796. DOI: 10.1590/S0034-70942003000600009. PMID: 19471697
  41. Xu H., Aibiki M., Seki K., Ogura S., Ogli K. Effects of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1998; 71 (1): 48-54. DOI: 10.1016/S0165-1838(98)00061-7. PMID: 9722194
  42. Gozalo-Marcilla M., Steblaj B., Schawliège S., Duchateau L., Gasthuys F. Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine versus morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Res. Vet. Sci.* 2013; 95 (3): 1186-1194. DOI: 10.1016/j.rvsc.2013.09.014. PMID: 24148870
  43. Pagel P.S., Hettrick D.A., Kersten J.R., Wartier D.C. Dexmedetomidine produces similar alterations in the determinants of left ventricular afterload in conscious dogs before and after the development of pacing-induced cardiomyopathy. *Anesthesiology.* 1998; 89 (3): 741-748. DOI: 10.1097/00000542-199809000-00026. PMID: 9743413
  44. Roekaerts P.M., Prinzen F.W., De Lange S. Beneficial effects of dexmedetomidine on ischaemic myocardium of anaesthetized dogs. *Br. J. Anaesth.* 1996; 77 (3): 427-429. DOI: 10.1093/bja/77.3.427. PMID: 8949826
  45. Nathan H.J., Feigl E.O. Adrenergic vasoconstriction lessens transmural steal during coronary hypoperfusion. *Am. J. Physiol.* 1986; 250 (4 Pt 2): H645-H653. PMID: 2870645
  46. Guo H., Takahashi S., Cho S., Hara T., Tomiyasu S., Sumikawa K. The effects of dexmedetomidine on left ventricular function during hypoxia and reoxygenation in isolated rat hearts. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (3): 629-635. DOI: 10.1213/01.ANE.0000145065.20816.B5. PMID: 15728042
  47. Okada H., Kurita T., Mochizuki T., Morita K., Sato S. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts. *Resuscitation.* 2007; 74 (3): 538-545. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.01.032. PMID: 17391832
  48. Yoshitomi O., Cho S., Hara T., Shibata I., Maekawa T., Ureshino H., Sumikawa K. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs. *Shock.* 2012; 38 (1): 92-97. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318254d3fb. PMID: 22552015
  - cohort study. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2016; 31 (3): 213-218. DOI: 10.5935/1678-9741.20160043. PMID: 27737403
  29. Dygalo N.N. Receptors for hormones, neurotransmitters and tissue factors. Novosibirsk: NGU; 2001: 36. [In Russ.]
  30. Kamibayashi T., Maze M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology.* 2000; 93 (5): 1345-1349. DOI: 10.1097/00000542-200011000-00030. PMID: 11046225
  31. Mizobe T., Maze M. Alpha 2-adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1995; 33 (1): 81-102. DOI: 10.1097/00004311-199500000-00005. PMID: 7635559
  32. Nelson L.E., Lu J., Guo T., Saper C.B., Franks N.P., Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003; 98 (2): 428-436. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00024. PMID: 12552203
  33. Brown E.N., Lydic R., Schiff N.D. General anesthesia, sleep, and coma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (27): 2638-2650. DOI: 10.1056/NEJMra0808281. PMID: 21190458
  34. Geng J., Qian J., Cheng H., Ji F., Liu H. The influence of perioperative dexmedetomidine on patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0152829. DOI: 10.1371/journal.pone.0152829. PMID: 27049318
  35. Cheng H., Li Z., Young N., Boyd D., Atkins Z., Ji F., Liu H. The effect of dexmedetomidine on outcomes of cardiac surgery in elderly patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016; 30 (6): 1502-1508. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.02.026. PMID: 27435836
  36. Eremenko A.A., Chernova E.V. Dexmedetomidine use for intravenous sedation and delirium treatment during early postoperative period in cardio-surgical patients. *Anesteziologiya i Renimatologiya.* 2013; 5: 4-8. PMID: 24624849. [In Russ.]
  37. Bryant C.E., Clarke K.W., Thompson J. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in sheep and in ponies. *Res. Vet. Sci.* 1996; 60 (3): 267-271. DOI: 10.1016/S0034-5288(96)90052-1. PMID: 8735520
  38. Pascoe P.J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Vet. Anaesth. Analg.* 2015; 42 (4): 360-368. DOI: 10.1111/vaa.12220. PMID: 25082327
  39. Unal Y., Pampal H.K., Arslan M., Demirel C.B., Alkan M. The effects of dexmedetomidine on pulmonary artery pressure in experiment. *Bratisl. Lek. Listy.* 2014; 115 (5): 272-274. DOI: 10.4149/bll\_2014\_056. PMID: 25174057
  40. Villela N.R., Nascimento Júnior Pd., Carvalho L.R. Cardiovascular effects of two dexmedetomidine doses: experimental study in dogs. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2003; 53 (6): 784-796. DOI: 10.1590/S0034-70942003000600009. PMID: 19471697
  41. Xu H., Aibiki M., Seki K., Ogura S., Ogli K. Effects of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1998; 71 (1): 48-54. DOI: 10.1016/S0165-1838(98)00061-7. PMID: 9722194
  42. Gozalo-Marcilla M., Steblaj B., Schawliège S., Duchateau L., Gasthuys F. Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine versus morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Res. Vet. Sci.* 2013; 95 (3): 1186-1194. DOI: 10.1016/j.rvsc.2013.09.014. PMID: 24148870
  43. Pagel P.S., Hettrick D.A., Kersten J.R., Wartier D.C. Dexmedetomidine produces similar alterations in the determinants of left ventricular afterload in conscious dogs before and after the development of pacing-induced cardiomyopathy. *Anesthesiology.* 1998; 89 (3): 741-748. DOI: 10.1097/00000542-199809000-00026. PMID: 9743413
  44. Roekaerts P.M., Prinzen F.W., De Lange S. Beneficial effects of dexmedetomidine on ischaemic myocardium of anaesthetized dogs. *Br. J. Anaesth.* 1996; 77 (3): 427-429. DOI: 10.1093/bja/77.3.427. PMID: 8949826
  45. Nathan H.J., Feigl E.O. Adrenergic vasoconstriction lessens transmural steal during coronary hypoperfusion. *Am. J. Physiol.* 1986; 250 (4 Pt 2): H645-H653. PMID: 2870645
  46. Guo H., Takahashi S., Cho S., Hara T., Tomiyasu S., Sumikawa K. The effects of dexmedetomidine on left ventricular function during hypoxia and reoxygenation in isolated rat hearts. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (3): 629-635. DOI: 10.1213/01.ANE.0000145065.20816.B5. PMID: 15728042
  47. Okada H., Kurita T., Mochizuki T., Morita K., Sato S. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts. *Resuscitation.* 2007; 74 (3): 538-545. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.01.032. PMID: 17391832
  48. Yoshitomi O., Cho S., Hara T., Shibata I., Maekawa T., Ureshino H., Sumikawa K. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs. *Shock.* 2012; 38 (1): 92-97. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318254d3fb. PMID: 22552015

49. Ibacache M., Sanchez G., Pedrozo Z., Galvez F., Humeres C., Echevarria G., Duaso J., Hassi M., Garcia L., Diaz-Araya G., Lavandero S. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822 (4): 537-545. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.12.013. PMID: 22230708
50. Morishima N., Nakanishi K., Takenouchi H., Shibata T., Yasuhiko Y. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (37): 34287-34294. DOI: 10.1074/jbc.M204973200. PMID: 12097332
51. Wang H., Zhang S., Xu S., Zhang L. The efficacy and mechanism of dexmedetomidine in myocardial apoptosis via the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16 (4): 1274-1280. DOI: 10.1177/1470320314546941. PMID: 25172906
52. Guler L., Bozkirli F., Bedirli N., Unal Y., Guler A., Oztas Y., Balta S., Cakar M., Demirkol S., Arslan Z., Unlu M. Comparison of the effects of dexmedetomidine vs. ketamine in cardiac ischemia/reperfusion injury in rats – preliminary study. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014; 23 (5): 683-689. DOI: 10.17219/acem/37214. PMID: 25491680
53. Sukegawa S., Higuchi H., Inoue M., Nagatsuka H., Maeda S., Miyawaki T. Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region. *Anesth. Analg.* 2014; 118 (2): 473-480. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000060. PMID: 24445644
54. Chang C., Uchiyama A., Ma L., Mashimo T., Fujino Y. A comparison of the effects on respiratory carbon dioxide response, arterial blood pressure, and heart rate of dexmedetomidine, propofol, and midazolam in sevoflurane-anesthetized rabbits. *Anesth. Analg.* 2009; 109 (1): 84-89. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a2ad5f. PMID: 19535698
55. Tamiya J., Ide R., Takahashi M., Saiki C. Effects of dexmedetomidine on cardiorespiratory regulation in spontaneously breathing newborn rats. *Paediatr. Anaesth.* 2014; 24 (12): 1245-1251. DOI: 10.1111/pan.12530. PMID: 25216395
56. De Monte V., Staffieri F., Di Meo A., Vannucci J., Bufalari A. Comparison of ketamine-dexmedetomidine-methadone and tiletamine-zolazepam-methadone combinations for short-term anaesthesia in domestic pigs. *Vet. J.* 2015; 205 (3): 364-368. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.05.011. PMID: 26070949
57. Gu J., Sun P., Zhao H., Watts H.R., Sanders R.D., Terrando N., Xia P., Maze M., Ma D. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit. Care.* 2011; 15 (3): R153. DOI: 10.1186/cc10283. PMID: 21702944
58. Hoffman W.E., Kochs E., Werner C., Thomas C., Albrecht R.F. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology.* 1991; 75 (2): 328-332. DOI: 10.1097/0000542-199108000-00022. PMID: 1677549
59. Kip G., Çelik A., Bilge M., Alkan M., Ali Kiraz H., Özer A., Şıvgın V., Erdem Ö., Arslan M., Kavutçu M. Dexmedetomidine protects from post-myocardial ischaemia reperfusion lung damage in diabetic rats. *Libyan J. Med.* 2015; 10 (1): 27828. DOI: 10.3402/ljm.v10.27828. PMID: 28349789
60. Gertler R., Brown H.C., Mitchell D.H., Silvius E.N. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2001; 14 (1): 13-21. PMID: 16369581
61. Wijesundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2. PMID: 19821319
62. Wijesundera D.N., Naik J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2003; 114 (9): 742-752. DOI: 10.1016/S0002-9343(03)00165-7. PMID: 12829201
63. Biccard B.M., Goga S., de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia.* 2008; 63 (1): 4-14. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05306.x. PMID: 18086064
64. Talke P., Chen R., Thomas B., Aggarwall A., Gottlieb A., Thorborg P., Heard S., Cheung A., Son S.L., Kallio A. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth. Analg.* 2000; 90 (4): 834-839. DOI: 10.1213/00000539-200004000-00011. PMID: 10735784
65. Singh S., Singh A. Dexmedetomidine induced catecholamine suppression in pheochromocytoma. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2014; 5 (1): 182-183. DOI: 10.4103/0976-9668.127323. PMID: 24678223
66. Xu L., Hu Z., Shen J., McQuillan P.M. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014; 41 (11): 879-883. DOI: 10.1111/1440-1681.12296. PMID: 25132247
67. Cho J.S., Kim S.H., Shin S., Pak H.N., Yang S.J., Oh Y.J. Effects of dexmedetomidine on changes in heart rate variability and hemodynamics during tracheal intubation. *Am. J. Ther.* 2016; 23 (2): e369-e376. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000074. PMID: 24832388
49. Ibacache M., Sanchez G., Pedrozo Z., Galvez F., Humeres C., Echevarria G., Duaso J., Hassi M., Garcia L., Diaz-Araya G., Lavandero S. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822 (4): 537-545. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.12.013. PMID: 22230708
50. Morishima N., Nakanishi K., Takenouchi H., Shibata T., Yasuhiko Y. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (37): 34287-34294. DOI: 10.1074/jbc.M204973200. PMID: 12097332
51. Wang H., Zhang S., Xu S., Zhang L. The efficacy and mechanism of dexmedetomidine in myocardial apoptosis via the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16 (4): 1274-1280. DOI: 10.1177/1470320314546941. PMID: 25172906
52. Guler L., Bozkirli F., Bedirli N., Unal Y., Guler A., Oztas Y., Balta S., Cakar M., Demirkol S., Arslan Z., Unlu M. Comparison of the effects of dexmedetomidine vs. ketamine in cardiac ischemia/reperfusion injury in rats – preliminary study. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014; 23 (5): 683-689. DOI: 10.17219/acem/37214. PMID: 25491680
53. Sukegawa S., Higuchi H., Inoue M., Nagatsuka H., Maeda S., Miyawaki T. Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region. *Anesth. Analg.* 2014; 118 (2): 473-480. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000060. PMID: 24445644
54. Chang C., Uchiyama A., Ma L., Mashimo T., Fujino Y. A comparison of the effects on respiratory carbon dioxide response, arterial blood pressure, and heart rate of dexmedetomidine, propofol, and midazolam in sevoflurane-anesthetized rabbits. *Anesth. Analg.* 2009; 109 (1): 84-89. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a2ad5f. PMID: 19535698
55. Tamiya J., Ide R., Takahashi M., Saiki C. Effects of dexmedetomidine on cardiorespiratory regulation in spontaneously breathing newborn rats. *Paediatr. Anaesth.* 2014; 24 (12): 1245-1251. DOI: 10.1111/pan.12530. PMID: 25216395
56. De Monte V., Staffieri F., Di Meo A., Vannucci J., Bufalari A. Comparison of ketamine-dexmedetomidine-methadone and tiletamine-zolazepam-methadone combinations for short-term anaesthesia in domestic pigs. *Vet. J.* 2015; 205 (3): 364-368. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.05.011. PMID: 26070949
57. Gu J., Sun P., Zhao H., Watts H.R., Sanders R.D., Terrando N., Xia P., Maze M., Ma D. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit. Care.* 2011; 15 (3): R153. DOI: 10.1186/cc10283. PMID: 21702944
58. Hoffman W.E., Kochs E., Werner C., Thomas C., Albrecht R.F. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology.* 1991; 75 (2): 328-332. DOI: 10.1097/0000542-199108000-00022. PMID: 1677549
59. Kip G., Çelik A., Bilge M., Alkan M., Ali Kiraz H., Özer A., Şıvgın V., Erdem Ö., Arslan M., Kavutçu M. Dexmedetomidine protects from post-myocardial ischaemia reperfusion lung damage in diabetic rats. *Libyan J. Med.* 2015; 10 (1): 27828. DOI: 10.3402/ljm.v10.27828. PMID: 28349789
60. Gertler R., Brown H.C., Mitchell D.H., Silvius E.N. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2001; 14 (1): 13-21. PMID: 16369581
61. Wijesundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2. PMID: 19821319
62. Wijesundera D.N., Naik J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2003; 114 (9): 742-752. DOI: 10.1016/S0002-9343(03)00165-7. PMID: 12829201
63. Biccard B.M., Goga S., de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia.* 2008; 63 (1): 4-14. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05306.x. PMID: 18086064
64. Talke P., Chen R., Thomas B., Aggarwall A., Gottlieb A., Thorborg P., Heard S., Cheung A., Son S.L., Kallio A. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth. Analg.* 2000; 90 (4): 834-839. DOI: 10.1213/00000539-200004000-00011. PMID: 10735784
65. Singh S., Singh A. Dexmedetomidine induced catecholamine suppression in pheochromocytoma. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2014; 5 (1): 182-183. DOI: 10.4103/0976-9668.127323. PMID: 24678223
66. Xu L., Hu Z., Shen J., McQuillan P.M. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014; 41 (11): 879-883. DOI: 10.1111/1440-1681.12296. PMID: 25132247
67. Cho J.S., Kim S.H., Shin S., Pak H.N., Yang S.J., Oh Y.J. Effects of dexmedetomidine on changes in heart rate variability and hemodynamics during tracheal intubation. *Am. J. Ther.* 2016; 23 (2): e369-e376. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000074. PMID: 24832388

# Cardioprotectors

68. Rich J.M. Dexmedetomidine as a sole sedating agent with local anesthesia in a high-risk patient for axillofemoral bypass graft: a case report. *AANA J.* 2005; 73 (5): 357-360. PMID: 16261851
69. Harsoor S.S., Rani D.D., Lathashree S., Nethra S.S., Sudheesh K. Effect of intraoperative Dexmedetomidine infusion on Sevoflurane requirement and blood glucose levels during entropy-guided general anesthesia. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2014; 30 (1): 25-30. DOI: 10.4103/0970-9185.125693. PMID: 24574589
70. Reddy S.V., Balaji D., Ahmed S.N. Dexmedetomidine versus esmolol to attenuate the hemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation: a randomized double-blind clinical study. *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* 2014; 4 (2): 95-100. DOI: 10.4103/2229-516X.136788. PMID: 25143884
71. Jalonen J., Hynynen M., Kuitunen A., Heikkilä H., Perttilä J., Salmenperä M., Valtonen M., Aantaa R., Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 1997; 86 (2): 331-345. DOI: 10.1097/0000542-199702000-00009. PMID: 9054252
72. Kunisawa T., Nagata O., Nagashima M., Mitamura S., Ueno M., Suzuki A., Takahata O., Iwasaki H. Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunts the cardiovascular response to tracheal intubation. *J. Clin. Anesth.* 2009; 21 (3): 194-199. DOI: 10.1016/j.jclinane.2008.08.015. PMID: 19464613
73. Piao G., Wu J. Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10 (1): 19-24. DOI: 10.5114/aoms.2014.40730. PMID: 24701209
74. Ji F., Li Z., Young N., Moore P., Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2014; 28 (2): 267-273. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.06.022. PMID: 24182835
75. Tosun Z., Baktir M., Kahraman H.C., Baskol G., Guler G., Boyaci A. Does dexmedetomidine provide cardioprotection in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass? A pilot study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (4): 710-715. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.12.013. PMID: 23725681
76. Riha H., Kotulák T., Březina A., Hess L., Kramář P., Szárszoi O., Netuka I., Pirk J. Comparison of the effects of ketamine-dexmedetomidine and sevoflurane-sufentanil anesthesia on cardiac biomarkers after cardiac surgery: an observational study. *Physiol. Res.* 2012; 61 (1): 63-72. PMID: 22188112
77. Ammar A.S., Mahmoud K.M., Kasemy Z.A., Helwa M.A. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries: a randomized controlled trial. *Saudi J. Anaesth.* 2016; 10 (4): 395-401. DOI: 10.4103/1658-354X.177340. PMID: 27833481
78. Ueki M., Kawasaki T., Habe K., Hamada K., Kawasaki C., Sata T. The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 2014; 69 (7): 693-700. DOI: 10.1111/anae.12636. PMID: 24773263
79. Bulow N.M., Colpo E., Pereira R.P., Correa E.F., Waczuk E.P., Duarte M.F., Rocha J.B. Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2016; 49 (4): e4646. DOI: 10.1590/1414-431X20154646. PMID: 26909786
80. Abd Aziz N., Chue M.C., Yong C.Y., Hassan Y., Awaisu A., Hassan J., Kamarulzaman M.H. Efficacy and safety of dexmedetomidine versus morphine in post-operative cardiac surgery patients. *Int. J. Clin. Pharm.* 2011; 33 (2): 150-154. DOI: 10.1007/s11096-011-9480-7. PMID: 21744187
81. Yapici N., Coruh T., Kehlibar T., Yapici F., Tarhan A., Can Y., Ozler A., Aykac Z. Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state. *Heart Surg. Forum.* 2011; 14 (2): E93-E98. DOI: 10.1532/HSF98.201011102. PMID: 21521683
82. Liu H., Ji F., Peng K., Applegate R.L., Fleming N. Sedation after cardiac surgery: is one drug better than another? *Anesth. Analg.* 2017; 124 (4): 1061-1070. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001588. PMID: 27984229
83. Liu X., Xie G., Zhang K., Song S., Song F., Jin Y., Fang X. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J. Crit. Care.* 2017; 38: 190-196. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.10.026. PMID: 27936404
84. Lin Y.Y., He B., Chen J., Wang Z.N. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis. *Crit. Care.* 2012; 16 (5): R169. DOI: 10.1186/cc11646. PMID: 23016926
85. El Amrousy D.M., Elshmaa N.S., El-Kashlan M., Hassan S., Elsanosy M., Hablas N., Elrifayy S., El-Feky W. Efficacy of prophylactic dexmedetomidine in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (3): e004780. DOI: 10.1161/JAHA.116.004780. PMID: 28249845
86. Anger K.E., Szumita P.M., Baroletti S.A., Labreche M.J., Fanikos J. Evaluation of dexmedetomidine versus propofol-based sedation therapy in mechanically ventilated cardiac surgery patients at a tertiary academic medical center. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2010; 9 (4): 221-226. DOI: 10.1097/HPC.0b013e3181f4ec4a. PMID: 21119342
68. Rich J.M. Dexmedetomidine as a sole sedating agent with local anesthesia in a high-risk patient for axillofemoral bypass graft: a case report. *AANA J.* 2005; 73 (5): 357-360. PMID: 16261851
69. Harsoor S.S., Rani D.D., Lathashree S., Nethra S.S., Sudheesh K. Effect of intraoperative Dexmedetomidine infusion on Sevoflurane requirement and blood glucose levels during entropy-guided general anesthesia. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2014; 30 (1): 25-30. DOI: 10.4103/0970-9185.125693. PMID: 24574589
70. Reddy S.V., Balaji D., Ahmed S.N. Dexmedetomidine versus esmolol to attenuate the hemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation: a randomized double-blind clinical study. *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* 2014; 4 (2): 95-100. DOI: 10.4103/2229-516X.136788. PMID: 25143884
71. Jalonen J., Hynynen M., Kuitunen A., Heikkilä H., Perttilä J., Salmenperä M., Valtonen M., Aantaa R., Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 1997; 86 (2): 331-345. DOI: 10.1097/0000542-199702000-00009. PMID: 9054252
72. Kunisawa T., Nagata O., Nagashima M., Mitamura S., Ueno M., Suzuki A., Takahata O., Iwasaki H. Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunts the cardiovascular response to tracheal intubation. *J. Clin. Anesth.* 2009; 21 (3): 194-199. DOI: 10.1016/j.jclinane.2008.08.015. PMID: 19464613
73. Piao G., Wu J. Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10 (1): 19-24. DOI: 10.5114/aoms.2014.40730. PMID: 24701209
74. Ji F., Li Z., Young N., Moore P., Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2014; 28 (2): 267-273. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.06.022. PMID: 24182835
75. Tosun Z., Baktir M., Kahraman H.C., Baskol G., Guler G., Boyaci A. Does dexmedetomidine provide cardioprotection in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass? A pilot study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (4): 710-715. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.12.013. PMID: 23725681
76. Riha H., Kotulák T., Březina A., Hess L., Kramář P., Szárszoi O., Netuka I., Pirk J. Comparison of the effects of ketamine-dexmedetomidine and sevoflurane-sufentanil anesthesia on cardiac biomarkers after cardiac surgery: an observational study. *Physiol. Res.* 2012; 61 (1): 63-72. PMID: 22188112
77. Ammar A.S., Mahmoud K.M., Kasemy Z.A., Helwa M.A. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries: a randomized controlled trial. *Saudi J. Anaesth.* 2016; 10 (4): 395-401. DOI: 10.4103/1658-354X.177340. PMID: 27833481
78. Ueki M., Kawasaki T., Habe K., Hamada K., Kawasaki C., Sata T. The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 2014; 69 (7): 693-700. DOI: 10.1111/anae.12636. PMID: 24773263
79. Bulow N.M., Colpo E., Pereira R.P., Correa E.F., Waczuk E.P., Duarte M.F., Rocha J.B. Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2016; 49 (4): e4646. DOI: 10.1590/1414-431X20154646. PMID: 26909786
80. Abd Aziz N., Chue M.C., Yong C.Y., Hassan Y., Awaisu A., Hassan J., Kamarulzaman M.H. Efficacy and safety of dexmedetomidine versus morphine in post-operative cardiac surgery patients. *Int. J. Clin. Pharm.* 2011; 33 (2): 150-154. DOI: 10.1007/s11096-011-9480-7. PMID: 21744187
81. Yapici N., Coruh T., Kehlibar T., Yapici F., Tarhan A., Can Y., Ozler A., Aykac Z. Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state. *Heart Surg. Forum.* 2011; 14 (2): E93-E98. DOI: 10.1532/HSF98.201011102. PMID: 21521683
82. Liu H., Ji F., Peng K., Applegate R.L., Fleming N. Sedation after cardiac surgery: is one drug better than another? *Anesth. Analg.* 2017; 124 (4): 1061-1070. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001588. PMID: 27984229
83. Liu X., Xie G., Zhang K., Song S., Song F., Jin Y., Fang X. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J. Crit. Care.* 2017; 38: 190-196. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.10.026. PMID: 27936404
84. Lin Y.Y., He B., Chen J., Wang Z.N. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis. *Crit. Care.* 2012; 16 (5): R169. DOI: 10.1186/cc11646. PMID: 23016926
85. El Amrousy D.M., Elshmaa N.S., El-Kashlan M., Hassan S., Elsanosy M., Hablas N., Elrifayy S., El-Feky W. Efficacy of prophylactic dexmedetomidine in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (3): e004780. DOI: 10.1161/JAHA.116.004780. PMID: 28249845
86. Anger K.E., Szumita P.M., Baroletti S.A., Labreche M.J., Fanikos J. Evaluation of dexmedetomidine versus propofol-based sedation therapy in mechanically ventilated cardiac surgery patients at a tertiary academic medical center. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2010; 9 (4): 221-226. DOI: 10.1097/HPC.0b013e3181f4ec4a. PMID: 21119342

87. Torbic H., Papadopoulos S., Manjourides J., Devlin J.W. Impact of a protocol advocating dexmedetomidine over propofol sedation after robotic-assisted direct coronary artery bypass surgery on duration of mechanical ventilation and patient safety. *Ann. Pharmacother.* 2013; 47 (4): 441-446. DOI: 10.1345/aph.1S156. PMID: 23535816
88. Kabukçu H.K., Sahin N., Temel Y., Titiz T.A. Hemodynamics in coronary artery bypass surgery: effects of intraoperative dexmedetomidine administration. *Anaesthesist.* 2011; 60 (5): 427-431. DOI: 10.1007/s00101-010-1842-3. PMID: 21271232
89. Kunisawa T., Ueno M., Kurosawa A., Nagashima M., Hayashi D., Sasakawa T., Suzuki A., Takahata O., Iwasaki H. Dexmedetomidine can stabilize hemodynamics and spare anesthetics before cardiopulmonary bypass. *J. Anesth.* 2011; 25 (6): 818-822. DOI: 10.1007/s00540-011-1215-3. PMID: 21901330
90. But A.K., Ozgul U., Erdil F., Gulhas N., Toprak H.I., Durmus M., Ersoy M. O. The effects of pre-operative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50 (10): 1207-1212. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01136.x. PMID: 16978159
91. Li X., Yang J., Nie X.-L., Zhang Y., Li X.-Y., Li L.-H., Wang D.-X., Ma D. Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0170757. DOI: 10.1371/journal.pone.0170757. PMID: 28182690
92. Herr D.L., Sum-Ping S.T., England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17 (5): 576-584. DOI: 10.1016/S1053-0770(03)00200-3. PMID: 14579210
93. Козлов И.А. Современные подходы к седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Неотложная медицина.* 2013; 1: 22-31.

Поступила 20.04.17

Received 20.04.17

## ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,  
входящий в перечень ВАК РФ, в Scopus и другие базы данных,  
предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов и научных сотрудников.

**Тематика журнала:** патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний; оказание догоспитальной помощи при критических состояниях; обучение населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях; оптимизация работы ОРИТ; юридические и этические вопросы в области анестезиологии-реаниматологии.

**Аудитория:** лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последиplomного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

## ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Книга-Сервис»

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков

## Дефекты оказания медицинской помощи пациентам с острой дыхательной недостаточностью

А. В. Дац, Л. С. Дац, И. В. Хмельницкий

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования —  
филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России,  
Россия, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100

## Insufficiency of Medical Care for Patients with Acute Respiratory Failure

Andrei V. Dats, Ludmila S. Dats, Igor V. Khmel'nitskii

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate education,  
Russian Medical Academy of Continuing professional education, Ministry of Health of Russia  
100 Yubileyny microdistrict, Irkutsk 664049, Russia

**Цель исследования.** Анализ дефектов оказания медицинской помощи пациентам с острой дыхательной недостаточностью в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

**Материалы и методы.** Исследование носило ретроспективный характер и заключалось в изучении истории болезни 160 пациентов с острой дыхательной недостаточностью в возрасте от 15 до 84 лет, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии 24 районных и городских больниц Иркутской области. Истории болезни предоставлены Территориальным фондом обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области.

**Результаты.** Основные дефекты обследования при проведении искусственной вентиляции легких связаны с оценкой легочной функции, микробиологическим исследованием мокроты и лучевой диагностикой. ОДН не диагностирована у 32 из 160 пациентов ОРИТ, что составило 20%, а также в 23% случаев не диагностированы причины ОДН.

Больше всего дефектов в лечении пациентов с острой дыхательной недостаточностью было выявлено при устранении гипоксемии: отсутствие восстановления проходимости дыхательных путей, отсутствие назначения кислорода при гипоксемии, отсутствие проведения искусственной вентиляции легких при сохраняющейся гипоксемии на фоне максимальной подачи кислорода и поздний перевод на искусственную вентиляцию легких на стадии гипоксической остановки сердца.

**Заключение.** Использование только пульсоксиметрии при отсутствии анализов газов артериальной крови у 98% пациентов с острой дыхательной недостаточностью, отсутствие рентгенографии и/или мультиспиральной компьютерной томографии легких у 21% сопровождалось высоким уровнем гиподиагностики острого респираторного дистресс-синдрома (78%), ушиба легких (60%), тромбэмболии легочной артерии (40%), кардиогенного отека легких (33%), нозокомиальной пневмонии (28%). Дефекты лечения пациентов с ОДН в 46% случаев обусловлены неадекватным устранением гипоксемии, связанным с восстановлением проходимости дыхательных путей, назначением кислорода, проведением ИВЛ.

**Ключевые слова:** дефекты оказания медицинской помощи; острая дыхательная недостаточность; выживаемость, медицинские ошибки

**The purpose of the research:** to analyze insufficiency of medical care for patients with acute respiratory failure in the ICU.

**Materials and methods.** It was a retrospective study of 160 patients' medical records (age from 15 to 84 years) with acute respiratory failure (ARF) hospitalized in the ICUs of 24 regional and municipal hospitals of the Irkutsk Oblast. Medical records were provided by the Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance of citizens of Irkutsk region.

**The results.** The basic defects in conducting mechanical ventilation were associated with improper lung function evaluation, microbiological tests of sputum and radiology. ARF was not diagnosed in 32 of 160 ICU patients (20%). In 23% of cases the causes of ARF were not diagnosed.

The greatest part of the defects in the treatment of patients with acute respiratory failure was found during the treatment of hypoxemia: no recovery of the respiratory tract patency, no prescription of oxygen for hypoxemia, no mechanical ventilation for persistent hypoxemia on the background of maximum oxygen supply and late switching to mechanical ventilation at the stage of hypoxic cardiac arrest.

**Conclusions.** The use of pulse oximetry alone in the absence of arterial blood gas analysis in 98% of patients with acute respiratory failure and failure to perform the lung X-ray and/or MSCT imaging in 21% of patients were

Адрес для корреспонденции:

Андрей Дац  
E-mail: avdats@rambler.ru

Correspondence to:

Andrei Dats  
E-mail: avdats@rambler.ru

accompanied by a high level of undiagnosed acute respiratory distress syndrome (78%), lung contusion (60%), pulmonary embolism (40%), cardiogenic pulmonary edema (33%), and nosocomial pneumonia (28%). Defects of treatment of patients with ARF in 46% of cases were caused by inadequate management of hypoxemia associated with the recovery of the respiratory tract patency, prescription of oxygen, and mechanical ventilation.

**Keywords:** *defects of medical care; acute respiratory failure; survival; medical errors*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-64-72

## Введение

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) является одной из наиболее актуальных проблем в интенсивной терапии и имеет большое социальное значение в силу своей распространенности, тяжести, высокой летальности и стоимости лечения [1–3].

Согласно результатам анализа судебно-медицинских экспертиз основной причиной смертельных исходов и необратимых поражений головного мозга во время анестезии являются экстренные ситуации, связанные с ОДН [4, 5].

В большинстве случаев анестезиологические осложнения являются условно предотвратимыми при выполнении клинических рекомендаций и аналитическом подходе к дефектам оказания медицинской помощи [6–8].

Основными причинами возникновения дефектов оказания неотложной помощи у пациентов с ОДН являются: недостатки организации помощи, неспособность оценить срочность клинической ситуации, низкий уровень освоения манипуляционных навыков, недостатки теоретической подготовки врачей [6–8].

Дефекты оказания медицинской помощи могут возникнуть при сборе анамнеза, проведении клинического обследования, лабораторного и инструментального обследования, а также при лечении ОДН [6, 7].

Учитывая, что при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с использованием миорелаксантов всегда существует опасность развития гипоксии и гиперкапнии, необходимо управлять дыханием и проводить его в соответствие с потребностями больного, для этого необходимо проводить динамический контроль за наиболее важными параметрами дыхания больного, включая содержание газов артериальной крови и давление в дыхательных путях. Использование только пульсоксиметрии при отсутствии анализа газов артериальной крови приводит к неадекватной оценке оксигенации крови и параметров вентиляции, к неэффективной ИВЛ даже современными аппаратами.

Полностью исключить вероятность дефектов в интенсивной терапии невозможно. Для их минимизации необходимы современный уровень знаний, адекватный мониторинг, выполнение стандартов лечения и клинических рекомендаций [7, 8]. А

## Introduction

Acute respiratory failure (ARF) is one of the most topical problems in the intensive care and has a significant social impact because of its prevalence, severity of complications, mortality, and cost of treatment [1–3].

According to the results of the analysis of forensic examinations performed by E.G. Gavrilova, et al. (2014), N.A. Borovskikh, et al. (2014), the main cause of lethal outcomes and irreversible brain injuries during anesthesia are emergencies associated with ARF [4, 5].

In most cases, anesthesia complications are conditionally preventable when clinical recommendations and analytical approach to the defects of medical care are followed [6–8].

The main causes of defects of the intensive care of patients with ARF are as follows: poor organization, inability to assess the urgency of the clinical situation, low level of manipulation skills, lack of theoretical training [6–8].

Defects in providing medical care occur in examination of patient's history, clinical examinations, laboratory and instrumental examinations, as well as in the treatment of ARF [6, 7].

Taken into account that there is always the risk of hypoxia and hypercapnia during mechanical ventilation and prescription of muscle relaxants, the respiration should be managed and adjusted with the needs of the patient. For this purpose, it is necessary to conduct dynamic monitoring of the most important parameters of patient's respiration, including the arterial blood gases and respiratory tract pressure. The use of the pulse oximeter alone without blood gases test leads to inadequate oxygenation and ventilation assessment and ineffective mechanical ventilation even when modern devices are used.

It is impossible to completely eliminate the risk of faults in the intensive therapy.

To minimize the risk, doctors' awareness should be updated by adequate monitoring, implementation of standards of care and clinical guidelines should be established [7, 8]. The analysis of all defects of medical care in the ICU is required to draw lessons from others' mistakes and to avoid their repetition.

The purpose of this study was to analyze defects of medical care of patients with acute respiratory failure in the ICU.

также необходим анализ всех дефектов оказания медицинской помощи в ОРИТ, чтобы извлекать уроки из ошибок других и не повторять свои.

Цель исследования — анализ дефектов оказания медицинской помощи пациентам с острой дыхательной недостаточностью в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

### Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер и заключалось в изучении историй болезни 160 пациентов с острой дыхательной недостаточностью, госпитализированных в ОРИТ 24 районных и городских больниц Иркутской области в период с 2010 по 2016 гг. Возраст обследуемых — от 15 до 84 лет. Истории болезни представлены Территориальным фондом обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области. В исследование включены истории болезни, с результатами экспертизы которых согласились представители администрации больницы. Из исследования были исключены истории болезни пациентов, которые нуждались в паллиативной помощи. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ИГМАПО (заседание № 1, 14 января 2010 г.). Экспертиза качества оказания медицинской помощи проводилась согласно Приказа Минздрава России от 07.07.2015 N 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [9], Приказа Минздрава России от 15.11.2012 N 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология» [10], и клиническим рекомендациям Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома», «Периоперационное ведение больных с сопутствующей дыхательной недостаточностью», «Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре» [11].

### Результаты и обсуждение

В начале исследования выявили причины возникновения ОДН у пациентов до поступления и в период нахождения в ОРИТ и представили их в табл. 1.

Установлено, что основными причинами возникновения ОДН в период нахождения в ОРИТ стали нозокомиальная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), а до поступления в ОРИТ — тяжелая черепно-мозговая травма, внебольничная пневмония.

До поступления в ОРИТ причинами ОРДС стали: сепсис — у шести пациентов и панкреонекроз — у двоих. В период нахождения в ОРИТ ОРДС появился у четырех пациентов при аспирации и у шести при прогрессировании сепсиса.

В дальнейшем выявили структуру дефектов, допущенных при обследовании пациентов с ОДН в ОРИТ и представили ее в табл. 2.

### Materials and Methods

It was a retrospective study of 160 patients' medical records (age from 15 to 84 years) with acute respiratory failure (ARF) hospitalized in the ICUs of 24 regional and municipal hospitals of the Irkutsk Region. Medical records were provided by the Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance of citizens of Irkutsk Region. The study included only those medical records, whose expert evaluation was accepted by the hospital management. Medical records of patients requiring palliative care were excluded from the study.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (meeting No.1, January 14, 2010).

The expert examination of the medical care quality was carried out according to Order No. 422an of the Ministry of Health of Russia as of 07.07.2015 «On the approval of criteria for assessing the quality of care» [9], Order No. 919n of the Ministry of Health of Russia as of 15.11.2012 «On approval of the procedure for providing medical care to the adult population according to the profile «Anesthesiology and reanimatology» [10], and national clinical guidelines of the All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Resuscitation Specialists» on «Diagnosis and intensive care of acute respiratory distress syndrome», «Perioperative management of patients with concurrent respiratory failure», «To Ensuring patency of the upper respiratory tract in hospital» [11].

### Results and Discussion

In the beginning of the study, the causes of ARF in patients before admission and during the ICU stay were identified. They are presented in table 1.

It was established that nosocomial pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and pulmonary embolism (PE) were the main causes of ARF during the ICU stay, and severe brain injury, community-acquired pneumonia, and stroke before admission to the hospital.

Prior to admission to the ICU, there were the following causes of ARDS: sepsis in six patients and pancreatonecrosis in two patients. During the ICU stay the ARDS developed in four patients with aspiration and six with the progression of sepsis.

Then, we have identified the structure of defects in management of ARF patients in the ICU. The data are presented in table 2.

In total, defects of the examination have been detected in 56% of patients with ARF. Our study demonstrated that basic defects were related to gathering a medical history, physical examination, radiology and assessment of fluid balance. It was also found that in the diagnosis of PE arterial blood gases were not examined, the alveolar-arterial oxygen difference was not calculated, and echocardiography was not performed resulting in underdiagnosis and late diagnosis. In the case of ARDS echocardiography was not performed, arterial blood gases were not tested,

**Таблица 1. Причины возникновения острой дыхательной недостаточности у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.****Table 1. Causes of acute respiratory failure in patients in the intensive care units.**

| Diagnosis                                               | Number of ARF cases    |                  |
|---------------------------------------------------------|------------------------|------------------|
|                                                         | Before joining the ICU | While at the ICU |
| Community-acquired pneumonia                            | 24                     | —                |
| Nosocomial pneumonia                                    | 12                     | 17               |
| Pulmonary embolism                                      | 4                      | 6                |
| Acute respiratory distress syndrome                     | 8                      | 10               |
| Severe craniocerebral trauma                            | 28                     | —                |
| Spinal trauma                                           | 1                      | —                |
| Lung contusion                                          | 5                      | —                |
| Cardiogenic pulmonary edema                             | 2                      | 4                |
| Stroke                                                  | 4                      | 10               |
| An overdose of narcotic drugs                           | 6                      | —                |
| The use of anesthetics, analgesics and muscle relaxants | —                      | 4                |
| Pneumothorax                                            | —                      | 1                |
| Status epilepticus                                      | 2                      | —                |
| Laryngospasm                                            | —                      | 1                |
| Meningitis                                              | 1                      | —                |
| Burn injury                                             | 2                      | —                |
| Poisoning                                               | 4                      | —                |
| Pulmonary tuberculosis                                  | 1                      | —                |
| Polyneuropathy                                          | —                      | 3                |

**Note.** ARF — acute respiratory failure.

**Примечание.** Diagnosis — диагноз; Number of ARF cases — число случаев острой дыхательной недостаточности; Before joining the ICU — до поступления в ОРИТ; While at the ICU — в период нахождения в ОРИТ. Для таблиц 1, 4: Community-acquired pneumonia — внебольничная пневмония; Nosocomial pneumonia — нозокомиальная пневмония; Pulmonary embolism — тромбоэмболия легочной артерии; Acute respiratory distress syndrome (ARDS) — острый респираторный дистресс синдром; Lung contusion — ушиб легких; Cardiogenic pulmonary edema — кардиогенный отек легких; Stroke — инсульт. Severe craniocerebral trauma — тяжелая черепно-мозговая травма; Spinal trauma — спинальная травма; An overdose of narcotic drugs — передозировка наркотическими препаратами; The use of anesthetics, analgesics and muscle relaxants — применение анестетиков, анальгетиков и миорелаксантов; Pneumothorax — пневмоторакс; Status epilepticus — эпилептический статус; Laryngospasm — ларингоспазм; Meningitis — менингит; Burn injury — ожоговая травма; Poisoning — отравления; Pulmonary tuberculosis — туберкулез легких; Polyneuropathy — полинейропатия.

**Таблица 2. Структура дефектов обследования пациентов с острой дыхательной недостаточностью в отделении реанимации и интенсивной терапии.****Table 2. Structure of defects of examination of patients with acute respiratory failure in the intensive care units.**

| Defects of examination                           | The number of defects, n (%) |
|--------------------------------------------------|------------------------------|
| The work of respiratory muscles was not assessed | 45 (28)                      |
| Incomplete medical history                       | 39 (24)                      |
| Respiratory tract patency was not assessed       | 36 (23)                      |
| Incomplete measurement of daily fluid balance    | 34 (21)                      |
| No lung X-ray and/or MSCT was performed          | 21 (13)                      |
| Plasma electrolytes were not analyzed            | 20 (13)                      |
| Pulse oximetry was not performed                 | 8 (5)                        |

**Note.** For tabl. 2, 5: \* — % of the total number of patients with acute respiratory failure ( $n=160$ ).

**Примечание.** Для таблиц 2, 3: Defects of examination — дефекты обследования. Для Таблиц 2, 3, 5: The number of defects — частота дефектов. The work of respiratory muscles was not assessed — не оценивалась работа дыхательной мускулатуры; Incomplete medical history — неполный анамнез; Respiratory tract patency was not assessed — не оценивалась проходимость дыхательных путей; Incomplete measurement of daily fluid balance — неполный учет суточного баланса жидкости; No lung X-ray and/or MSCT was performed — не проведена рентгенография и/или мультиспиральная компьютерная томография легких; Plasma electrolytes were not analyzed — не определены электролиты плазмы; Pulse oximetry was not performed — не проводилась пульсоксиметрия. Для таблиц 2, 5: \* — % указан от общего числа пациентов с ОДН ( $n=160$ ).

Дефекты в обследовании выявили у 56% пациентов с ОДН. Основные дефекты были связаны со сбором анамнеза, физикальным обследованием, лучевой диагностикой и оценкой водного баланса. Также установлено, что для диагностики ТЭЛА не исследовались газы артериальной крови, не рассчитывалась альвеоло-артериальная

and the ratio of the partial oxygen pressure in arterial blood to the inhaled oxygen fraction ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) was not assessed.

The structure of examination defects in patients with acute respiratory failure in the ICU during MV was investigated separately and is presented in table 3.

**Таблица 3. Структура дефектов обследования пациентов с острой дыхательной недостаточностью в ОРИТ при проведении искусственной вентиляции легких.****Table 3. Structure of defects of examination of patients with acute respiratory failure in intensive care units during mechanical ventilation.**

| Defects of examination                                  | The number of defects, <i>n</i> (%) |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Alveolar-arterial oxygen difference was not determined  | 66 (100)                            |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> was not assessed     | 66 (100)                            |
| Arterial blood gases were not analyzed                  | 65 (98)                             |
| Microbiological examination of sputum was not performed | 50 (76)                             |
| No follow-up lung X-ray and/or MSCT was performed       | 45 (68)                             |

**Note.** \* — % of the total number of patients who had MV (*n*=66).

**Примечание.** Alveolar-arterial oxygen difference was not determined — не определена альвеоло-артериальная разница по кислороду; was not assessed — не оценивалось; Arterial blood gases were not analyzed — не определены газы артериальной крови; Microbiological examination of sputum was not performed — не проводилось микробиологическое исследование мокроты; No follow-up lung X-ray and/or MSCT was performed — не проведена рентгенография грудной клетки и/или мультиспиральная компьютерная томография легких в динамике. \* — % указан от общего числа пациентов, которым проводилась ИВЛ (*n*=66).

разница по кислороду и не проводилась эхокардиография (ЭхоКГ), что приводило к гипо- и поздней диагностике. При ОРДС не проводилась ЭхоКГ, не определялись газы артериальной крови и не оценивалось соотношение напряжения кислорода в артериальной крови к инспираторной фракции кислорода (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>).

Структура дефектов обследования пациентов с острой дыхательной недостаточностью в ОРИТ при проведении ИВЛ исследована отдельно и представлена в табл. 3.

Из таблицы видно, что больше всего дефектов связано с оценкой легочной функции при проведении ИВЛ: не исследовались газы артериальной крови в 98% случаев и, соответственно, не рассчитывалась А-а разница по кислороду и не определялось соотношение между напряжением кислорода в артериальной крови и фракцией вдыхаемого кислорода (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>). На втором месте — дефекты связаны с отсутствием микробиологического исследования мокроты и на третьем месте — с отсутствием лучевой диагностики в динамике.

ОДН не диагностирована у 32 из 160 пациентов ОРИТ, что составило 20%, а также в 23% случаев не диагностированы причины ОДН. Структура дефектов диагностики причин ОДН, представлена в табл. 4.

Отмечается высокий уровень гиподиагностики ОРДС (78%), ушиба легких (60%), ТЭЛА (40%), кардиогенного отека легких (33%), нозокомиальной пневмонии (28%).

Осложнения ОДН (гипоксическое повреждение головного мозга и гипоксическая остановка сердца) в ОРИТ не диагностировались. Диагноз «постгипоксическая энцефалопатия», установленный неврологом в 4-х случаях, в заключительном диагнозе изменен на «дисциркуляторную», «токсическую» или «метаболическую энцефалопатию».

Все дефекты лечения пациентов с острой дыхательной недостаточностью в ОРИТ мы

It is clear from the table that most defects relate to assessment of lung functions during the MV: arterial blood gases were not analyzed in 98% and, therefore, the A-a difference in relation to oxygen was not calculated and the ratio between inhaled oxygen fraction and oxygen partial pressure in arterial blood (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) was not determined. Defects associated with the absence of microbiological tests of are on the second place sputum and failure to perform follow-up radiation examination on the third.

ARF was not diagnosed in 32 of 160 of ICU patients (20%), and ARF causes were not diagnosed in 23% of cases. The structure of defects of the diagnosis of ARF causes is presented in table 4.

There was a high incidence of ARDS underdiagnosis (78%), lung contusion (60%), pulmonary embolism (40%), cardiogenic pulmonary edema (33%), and nosocomial pneumonia (28%).

Complications of ARF (hypoxic brain damage and hypoxic cardiac arrest) were not diagnosed in the ICU. Post-hypoxic encephalopathy diagnosed by a neurologist in 4 cases was called «discirculatory», «toxic», or «metabolic encephalopathy» in the final diagnosis.

All defects of treatment of patients with acute respiratory failure in the ICU were divided into defects associated and not associated with the management of hypoxemia. They are presented in table 5.

The table shows that in 46% of cases the defects of treatment of patients with ARF are caused by inadequate management of hypoxemia associated with the recovery of the respiratory tract patency, prescription of oxygen, and MV.

Lack of adequate laboratory examinations, for example, the use of pulse oximetry instead of arterial blood gases tests may be associated with inadequate oxygenation and ventilation control, which may cause complications during MV and may be masked by the critical state, as well as lead to underdiagnosis of ARF and later switching to MV.

In this study we found that the use of pulse oximetry alone without arterial blood gas analysis in

**Таблица 4. Структура дефектов диагностики причин острой дыхательной недостаточности в ОРИТ.**  
**Table 4. Structure of defects of diagnosis of causes of acute respiratory failure in intensive care units.**

| The number of patients for each nosological form, n | Not diagnosed, n (%) |
|-----------------------------------------------------|----------------------|
| ARDS, n=18                                          | 14 (78)              |
| Lungs contusion, n=5                                | 3 (60)               |
| Pulmonary embolism, n=10                            | 4 (40)               |
| Cardiogenic pulmonary edema, n=6                    | 2 (33)               |
| Nosocomial pneumonia, n=29                          | 8 (28)               |
| Community-acquired pneumonia, n=24                  | 4 (17)               |
| Stroke, n=14                                        | 2 (14)               |

**Note.** \* — % of the total number of patients for each nosological form.

**Примечание.** The number of patients for each nosological form — число пациентов для каждой нозологической формы; Not diagnosed — не диагностированы. \* — % указан от общего числа пациентов для каждой нозологической формы.

**Таблица 5. Структура дефектов лечения пациентов с острой дыхательной недостаточностью.**  
**Table 5. Structure of defects of treatment of patients with acute respiratory failure.**

| Defects of treatment                                                                     | The number of defects, n (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Defects associated with management of hypoxemia</b>                                   |                              |
| MV was not performed for persistent hypoxemia on the background of maximum oxygen supply | 28 (18)                      |
| Oxygen was not prescribed for hypoxemia ( $SpO_2 < 93\%$ )                               | 26 (16)                      |
| Late switching to mechanical ventilation (at the stage of hypoxic cardiac arrest)        | 14 (9)                       |
| <b>Defects that are not associated with management of hypoxemia</b>                      |                              |
| Hypovolemia was not eliminated                                                           | 12 (8)                       |
| Hypokalemia correction was not performed                                                 | 8 (5)                        |
| Prescription of nitrates on the background of arterial hypotension                       | 8 (5)                        |
| Prescription of b-blockers on the background of arterial hypotension                     | 6 (4)                        |
| Antibiotics were not prescribed for pneumonia                                            | 6 (4)                        |
| Prescription of vasopressors before hypovolemia was corrected                            | 5 (3)                        |
| The patency of the upper respiratory tract was not restored                              | 4 (3)                        |
| Prescription of furosemide before hypovolemia was corrected                              | 3 (2)                        |
| Antibiotics were not prescribed for sepsis                                               | 2 (1)                        |

**Примечание.** Defects of treatment — дефекты лечения; Defects associated/ that are not associated with management of hypoxemia — дефекты, связанные / не связанные с устранением гипоксемии; MV was not performed for persistent hypoxemia on the background of maximum oxygen supply — не проведение ИВЛ при сохраняющейся гипоксемии на фоне максимальной подачи кислорода; Oxygen was not prescribed for hypoxemia — неназначение кислорода при гипоксемии; Late switching to mechanical ventilation (at the stage of hypoxic cardiac arrest) — поздний перевод на ИВЛ (на стадии гипоксической остановки сердца); The patency of the upper respiratory tract was not restored — не проведено восстановление проходимости дыхательных путей; Hypovolemia was not eliminated — не устранена гиповолемия; Hypokalemia correction was not performed — не проводилась коррекция гипокалиемии; Prescription of nitrates on the background of arterial hypotension — назначение нитратов на фоне артериальной гипотонии; Prescription of b-blockers on the background of arterial hypotension — назначение б-адреноблокаторов на фоне артериальной гипотонии; Antibiotics were not prescribed for pneumonia — не назначены антибиотики при пневмонии; Prescription of vasopressors before hypovolemia was corrected — назначение вазопрессоров при неустраненной гиповолемии; Prescription of furosemide before hypovolemia was corrected — назначение фуросемида при неустраненной гиповолемии; Antibiotics were not prescribed for sepsis — не назначены антибиотики при сепсисе.

разделили на дефекты, связанные и не связанные с устранением гипоксемии и представили в табл. 5.

Из таблицы видно, что дефекты лечения пациентов с ОДН в 46% случаев обусловлены неадекватным устранением гипоксемии, связанным с восстановлением проходимости дыхательных путей, назначением кислорода, проведением ИВЛ.

Отсутствие адекватного лабораторного обследования, например, использование пульсоксиметрии вместо определения газов артериальной крови, может сопровождаться неадекватным контролем вентиляции легких и оксигенации крови, что может вызвать осложнения при проведении

98% of patients with ARF and lung X-ray and/or MSCT in 21% of patients resulted in underdiagnosis of ARF and its causes: ARDS, lung contusion, PE, cardiogenic pulmonary edema, nosocomial pneumonia. Late switching to MV at the stage of hypoxic cardiac arrest was found in 14% of cases.

Taking into account the fact that the saturation correlates with the partial pressure of oxygen in arterial blood ( $PaO_2$ ) not directly but as an oxyhemoglobin dissociation curve, the pulse oximetry cannot monitor hyperoxia. Hyperoxia is associated with an increased mortality rate due to increased production of free radicals and enhancement of hyperoxic vasoconstriction [12]. The level of hyperoxia that can result in complications is  $PaO_2$  of above 200–300 mm Hg, according

ИВЛ, которые маскируются критическим состоянием, а также приводят к гиподиагностике ОДН и позднему переводу на ИВЛ.

В нашем исследовании установлено, что использование только пульсоксиметрии при отсутствии анализов газов артериальной крови у 98% пациентов с ОДН и рентгенографии и/или мультиспиральной компьютерной томографии легких у 21% приводит к гиподиагностике ОДН и ее причин: ОРДС, ушиба легких, ТЭЛА, кардиогенного отека легких, нозокомиальной пневмонии. Поздний перевод на ИВЛ (на стадии гипоксической остановки сердца) отмечен нами в 14% случаев.

Учитывая, что  $\text{SpO}_2$  коррелирует с напряжением кислорода в артериальной крови ( $\text{PaO}_2$ ) не прямо, пульсоксиметрией нельзя контролировать гипероксию. Гипероксия связана с повышенной смертностью за счет увеличения образования свободных радикалов и усиления гипероксической вазоконстрикции [12].  $\text{PaO}_2$  выше 200–300 мм рт. ст. большинство исследователей считают уровнем, при котором гипероксия может привести к осложнениям [13]. Продолжительная гипероксия может привести к ателектазированию альвеол и легочному повреждению при сепсисе и политравме [14, 15]. Чтобы минимизировать осложнения гипероксии при проведении ИВЛ, необходимо контролировать показатели газов артериальной крови.

По данным E. Damiani et al., (2014) гипервентиляция при проведении ИВЛ приводит к увеличению летальности пациентов с политравмой [12]. Целевое напряжение углекислого газа в артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ) должно быть равным 35–40 мм рт. ст.

Гипокапния вследствие гипервентиляции приводит к повышению вазоконстрикции, снижению мозгового кровотока и нарушению перфузии церебральной ткани. Лактоацидоз церебральной ткани возникает сразу после индукции гипокапнии у детей и взрослых с ЧМТ и геморрагическим шоком [13]. Даже умеренный уровень гипокапнии ( $\text{PaCO}_2 < 27$  мм рт. ст.) может привести к усугублению первичного повреждения головного мозга через апоптоз. При абсолютной или относительной гиповолемии, гиповентиляция с положительным давлением в конце вдоха может снизить венозный возврат и привести к гипотонии и сердечно-сосудистой недостаточности [13].

В нашем исследовании газы артериальной крови при проведении ИВЛ определены только у одного пациента из 66, что составило 2%, у него отмечался адекватный контроль проведения ИВЛ. В отношении остальных 65 пациентов, можно предполагать высокую вероятность вышеперечисленных осложнений при проведении ИВЛ без контроля газов артериальной крови.

Проблемы при определении газов артериальной крови связаны с наличием в ОПИТ соот-

то most researchers [13]. Prolonged hyperoxia can result in atelectasis and pulmonary damage in sepsis and polytrauma [14, 15]. To minimize the complications of hyperoxia during the MV, oxygenation should be monitored using parameters of arterial blood gases.

It should be taken into consideration that pulse oximetry measures oxygenation, but not ventilation. According to E. Damiani et al., (2014) hyperventilation in the MV leads to increased mortality of patients with polytrauma [12]. The target partial pressure of  $\text{CO}_2$  in arterial blood ( $\text{PaCO}_2$ ) should be equal to 35–40 mm Hg.

Hypocapnia due to hyperventilation leads to increased vasoconstriction, decreased cerebral circulation and impairment of cerebral tissue perfusion. Lactacidosis of cerebral tissue occurs immediately after the induction of hypocapnia in children and adults with craniocerebral trauma and hemorrhagic shock [13]. Even moderate hypocapnia ( $\text{PaCO}_2 < 27$  mmHg) may lead to the enhancement of the primary brain damage through apoptosis. In the case of absolute or relative hypovolemia, positive-pressure hypoventilation reduces venous return and leads to hypotension and circulatory insufficiency [13].

In our study the arterial blood gases during MV was tested only one of 66 patients (2%); in this case, the adequate control of oxygenation and ventilation during MV was observed. For the remaining 65 patients, in 98% of cases the assumption of a high probability of the above complications in the MV without monitoring of arterial blood gases had been performed.

The problem of evaluation of arterial blood gases depends on the availability of the corresponding equipment in the ICU and doctor's professional skills. According to international and national clinical guidelines, in order to assess the degree of hypoxemia, hypercapnia, acid-base balance while determining the indications for MV and its carrying out in ICU patients, it is necessary to study the parameters of arterial blood gases [10, 13, 14]; and gas analyzers are included in the list of required equipment ICU [9].

The problem of treatment defects in patients with ARF and concurrent complications is also related to the logistics and doctor's professional skills and has a legal solution [9, 10]. According to the analysis of forensic examinations performed by N.A. Borovskikh et al. (2014), the main cause of a high mortality among patients with rapidly progressive ARF was late diagnosis of respiratory dysfunction, which made it impossible to perform a timely and adequate intensive care [5]. The authors also found that erroneous diagnosis of ARF and a high incidence of iatrogenic complications confirmed the deterioration of doctors' professional skills.

Death or severe disability due to failure to prescribe oxygen in hypoxemia, non-compliance with the list of contraindications while prescribing medi-

ветствующего оборудования и профессиональным уровнем врача. Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям для оценки степени гипоксемии, гиперкапнии, кислотно-основного состояния необходимо исследование параметров газов артериальной крови [10, 13, 14] при определении показаний и проведения ИВЛ у пациентов ОРИТ, газовые анализаторы включены в перечень необходимого оборудования ОРИТ [9].

Проблема дефектов лечения пациентов с ОДН и возникшими при этом осложнениями также связана с материально-техническим обеспечением и профессиональным уровнем врача и имеет законодательное решение [9, 10]. По данным анализа судебно-медицинских экспертиз основной причиной высокой летальности среди больных с быстро прогрессирующей ОДН является поздняя диагностика нарушений респираторной функции, что делает невозможным проведение своевременной и адекватной интенсивной терапии [5]. Также авторами установлено, что ошибочная диагностика ОДН и высокая частота ятрогенных осложнений является подтверждением низкого профессионального уровня врачей.

Смерть или тяжелая инвалидность вследствие неназначения кислорода при гипоксемии, неучета противопоказаний при назначении лекарственных средств, а также отсутствие лабораторных и лучевых методов диагностики входит в список медицинских событий, которые никогда не должны происходить «List never events» [16]. Данный список впервые опубликован The National Quality Forum в 2002 г., в последний раз он пересмотрен в 2016 году. Список включает 29 неблагоприятных событий, которые, как правило, можно предотвратить.

Представляется целесообразным дальнейший анализ структуры и причин дефектов оказания медицинской помощи с целью выработки рекомендаций по их устранению.

## Выводы

Использование только пульсоксиметрии при отсутствии анализов газов артериальной крови у 98% пациентов с ОДН и рентгенографии и/или мультиспиральной компьютерной томографии легких у 21% приводит к гиподиагностике при: ОРДС в 78% случаев, ушибе легких — в 60%, ТЭЛА — в 40%, кардиогенном отеке легких — в 33%, нозокомиальной пневмонии — в 28%.

Дефекты лечения пациентов с ОДН, в 46% случаев обусловлены неадекватным устранением

cines, as well as the lack of laboratory and radiation diagnostic methods are included in the list of medical events that should never occur (List of Never Events) [16]. This list was firstly published by the National Quality Forum in 2002 (revised for the last time in 2016). The list included 29 adverse events that were usually preventable.

Further analysis of the structures and causes of defects of medical care is required in order to make recommendations for their exclusion in future.

## Conclusion

The use a pulse oximeter alone without arterial blood gas analysis in 98% of patients with ARF and lung X-ray and/or MSCT in 21% of patients result in underdiagnosis of ARDS (in 78% of cases), lung contusions (60%), pulmonary embolism (40%), cardiogenic pulmonary edema (33%), and nosocomial pneumonia (28%).

Defects of treatment of patients with ARF in 46% of cases were caused by inadequate management of hypoxemia associated with the recovery of the respiratory tract patency, prescription of oxygen, and mechanical ventilation.

**Conflict of interests.** The authors claim the absence of the conflict of interests.

**Study transparency.** The study did not have any sponsorship. The researchers bear full responsibility for submission of the final version of the manuscript.

**Declaration of financial or other interactions.** The authors developed the study concept and design and wrote the manuscripts. The final version of the manuscript was approved by all the authors. The authors did not receive honorarium for research.

гипоксемии, связанным с восстановлением проходимости дыхательных путей, назначением кислорода, проведением ИВЛ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Авторы осуществляли разработку концепции, схемы исследования и написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## Литература

1. Stefan M.S., Shieh M.S., Pekow P.S., Rothberg M.B., Steingrub J.S., Lagu T., Lindenauer P.K. Epidemiology and outcomes of acute respiratory failure in the United States, 2001 to 2009: a national sur-

## References

1. Stefan M.S., Shieh M.S., Pekow P.S., Rothberg M.B., Steingrub J.S., Lagu T., Lindenauer P.K. Epidemiology and outcomes of acute respiratory failure in the United States, 2001 to 2009: a national sur-

## Optimization of ICU

- vey. *J. Hosp. Med.* 2013; 8 (2): 76-82. DOI: 10.1002 / jhm.2004. PMID: 23335231
2. Lanken P.N. Approach to acute respiratory failure. In: Lanken P.N., Manaker S., Kohl B.A., Hanson C.W. (ed.). *The Intensive Care Unit Manual*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2014: 3-13.
  3. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М., Стец В.В., Половников С.Г. Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-2-6-17
  4. Гаврилова Е.Г., Глушченко В.А. Дефекты анестезиолого-реанимационной помощи (по материалам судебно-медицинской экспертизы). *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 2: 70-75. PMID: 25055499
  5. Боровских Н.А., Быховская О.А., Лаврентюк Г.П. Ошибки в диагностике и лечении острой дыхательной недостаточности (по данным судебно-медицинской экспертизы). *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2014; 11 (6): 58-65.
  6. Баринев Е.Х., Сундуков Д.В. Анализ врачебных ошибок в медицинской практике. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 79-80. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-2-79
  7. Дац А.В., Горбачева С.М., Дац Л.С., Прокопчук С.В. Структура врачебных ошибок и выживаемость пациентов отделений интенсивной терапии. *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2015; 12 (4): 44-49.
  8. Кузовлев А.Н., Абдусаламов С.Н., Кузьмичев К.А. Оценка качества базовых и расширенных реанимационных мероприятий в многопрофильном стационаре (симуляционный курс). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 27-38. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-27-38
  9. Минздрав России. Приказ от 07.07.2015 № 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
  10. Минздрав России. Приказ от 15.11.2012 № 919н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология».
  11. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Рекомендации. <http://far.org.ru/recomendation>
  12. Damiani E., Adrario E., Girardis M., Romano R., Pelaia P., Singer M., Donati A. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*. 2014; 18 (6): 711. DOI: 10.1186/s13054-014-0711-x. PMID: 25532567
  13. Rincon F., Kang J., Vibbert M., Urtecho J., Athar M.K., Jallo J. Significance of arterial hyperoxia and relationship with case fatality in traumatic brain injury: a multicentre cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014; 85 (7): 799-805. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305505. PMID: 23794718
  14. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernández-Mondéjar E., Filipescu D., Hunt B.J., Komadina R., Nardi G., Neugebauer E.A. M., Ozier Y., Riddez L., Schultz A., Vincent J.L., Spahn D.R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit. Care*. 2016; 20: 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x. PMID: 27072503
  15. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinhan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (3): 486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255. PMID: 28098591
  16. Never-events. U.S. Department of Health and Human Services. <https://psnet.ahrq.gov/primers/primer/3/never-events>
  - vey. *J. Hosp. Med.* 2013; 8 (2): 76-82. DOI: 10.1002 / jhm.2004. PMID: 23335231
  2. Lanken P.N. Approach to acute respiratory failure. In: Lanken P.N., Manaker S., Kohl B.A., Hanson C.W. (ed.). *The Intensive Care Unit Manual*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2014: 3-13.
  3. Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M., Stets V.V., Polovnikov S.G. Safety-mode respiratory support in nosocomial pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (2): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-2-6-17. [In Russ., In Engl.]
  4. Gavrilova E.G., Glushchenko V.A. Review of defects of anaesthesia and intensive care (based on fee of forensic medical examinations). *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014; 2: 70-75. PMID: 25055499. [In Russ.]
  5. Borovskikh N.A., Bykhovskaya O.A., Lavrentyuk G.P. Errors in the diagnosis and treatment of acute respiratory failure (according to forensic evidence). *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2014; 11 (6): 58-65. [In Russ.]
  6. Barinov E.Kh., Sundukov D.V. Analysis of doctors' errors in medical practice. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (2): 79-80. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-2-79. [In Russ., In Engl.]
  7. Dats A.V., Gorbacheva S.M., Dats L.S., Prokopchuk S.V. Structure of medical errors and survival of patients in intensive care units. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2015; 12 (4): 44-49. [In Russ.]
  8. Kuzovlev A.N., Abdusalomov S.N., Kuzmichev K.A. Assessment of the quality of basic and expanded resuscitative measures in a multifield hospital (simulation course). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (6): 27-38. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-27-38. [In Russ., In Engl.]
  9. Ministry of Health Care of Russia. Order from 07.07.2015 № 422an «On the approval of criteria for assessing the quality of care». [In Russ.]
  10. Ministry of Health Care of Russia. Order from 15.11.2012 № 919n «On the approval of the procedure for providing medical care to the adult population on the profile of» anesthesiology and resuscitation». [In Russ.]
  11. All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiology and Intensive Care». Perioperative care for patients with underlying chronic heart failure. Recommendations. <http://far.org.ru/recomendation>
  12. Damiani E., Adrario E., Girardis M., Romano R., Pelaia P., Singer M., Donati A. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*. 2014; 18 (6): 711. DOI: 10.1186/s13054-014-0711-x. PMID: 25532567
  13. Rincon F., Kang J., Vibbert M., Urtecho J., Athar M.K., Jallo J. Significance of arterial hyperoxia and relationship with case fatality in traumatic brain injury: a multicentre cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014; 85 (7): 799-805. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305505. PMID: 23794718
  14. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernández-Mondéjar E., Filipescu D., Hunt B.J., Komadina R., Nardi G., Neugebauer E.A. M., Ozier Y., Riddez L., Schultz A., Vincent J.L., Spahn D.R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit. Care*. 2016; 20: 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x. PMID: 27072503
  15. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinghan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (3): 486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255. PMID: 28098591
  16. Never-events. U.S. Department of Health and Human Services. <https://psnet.ahrq.gov/primers/primer/3/never-events>

Поступила 18.05.17

Received 18.05.17

## Возможности лечения лекарственными препаратами, приобретенными за счет пациента, в отделениях реанимации медицинских организаций

О. Ю. Александрова<sup>1</sup>, А. А. Соколов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского  
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,  
кафедра анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского,  
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

## The Possibility to Use Medications Purchased at the Expense of a Patient in Intensive Care Units of Healthcare Institutions

Oksana Yu. Aleksandrova<sup>1</sup>, Aleksey. A. Sokolov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute  
61/2, Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

<sup>2</sup> V. L. Vanevsky Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. I. Mechnikov North-West State Medical University,  
41 Kirochnaya Str., St. Petersburg 191015, Russia

**Цель исследования:** выявить законодательно обоснованную возможность пациента (родственников пациента) приобрести лекарственный препарат (ЛП), который не закупается в медицинской организации, однако рекомендован лечащим врачом «по жизненным показаниям» как наиболее эффективный.

**Материалы и методы.** Провели анализ Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ и ряда действующих нормативно-правовых актов (НПА), регулирующих медицинскую деятельность.

**Результаты.** Выявили отсутствие в нормативно-правовых актах определения понятия «по жизненным показаниям». Установили, что состояние здоровья пациента, при котором медицинская помощь (назначение лекарственных препаратов) должна быть оказана «по жизненным показаниям», определяет врачебная комиссия медицинской организации. Она же назначает ЛП «по жизненным показаниям», не входящие в стандарт медицинской помощи (СМП), в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и не подлежащие оплате из личных средств.

**Заключение.** Применение ЛП «по жизненным показаниям» при оказании медицинской помощи в экстренной и неотложной формах не может ставиться на платную основу. В случае, если пациент (родственники) обратятся с требованием возмещения материального вреда (стоимости приобретенного лекарственного препарата) в страховую компанию в системе ОМС или в суд, данное требование будет удовлетворено.

**Ключевые слова:** оплата медицинских услуг; жизненные показания; индивидуальная непереносимость; врачебная комиссия; назначение и выписывание лекарственных препаратов; формы медицинской помощи; тяжесть вреда здоровью человека

**The purpose of the study:** to identify a legally justified possibility for a patient (patient's relatives) to purchase a drug product (DP), which has not been purchased by a healthcare institution but is recommended by the doctor in charge «by life-saving indication» as the most effective one.

**Materials and methods.** Federal Law N 323-FZ «On the Fundamentals of Health Protection in the Russian Federation» as of 11/21/2011 and a number of current normative legal acts (NLA) regulating medical activities were analyzed.

**Results.** The analysis demonstrated the absence of a concept of «life-saving indications» in the normative legal acts. It demonstrated that the patient's illness that may require the prescription of DP by the «life-saving indications» should be diagnosed by medical consultants' board of the healthcare institution. It also prescribes DPs «for life-saving indications» not included in the standard of care (SC) and in the List of Essential Medicines (LEM) and not payable «out-pocket of» (personal) funds.

**Conclusion.** The use of DPs «for life-saving indications» in urgent and emergency medical care should not be arranged on a fee-paying basis. If a patient (or patient's relatives) would demand compensation for material damage (cost of purchased drug) by applying to a Obligatory Medical Insurance Company or bringing the case before the court, this demand should be satisfied.

**Keywords:** payment for medical services; life-saving indications; idiosyncrasy; medical consultants' board; prescription of drugs; forms of care; the severity of harm to human health

DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-73-81

### Адрес для корреспонденции:

Оксана Александрова  
E-mail: aou18@mail.ru

### Correspondence to:

Oksana Aleksandrova  
E-mail: aou18@mail.ru

## Введение

В медицинской практике нередко встречается ситуация, когда пациенту, находящемуся в отделении реанимации, показан новый эффективный лекарственный препарат, зарегистрированный в РФ в официальном порядке, не входящий в СМП, в перечень ЖНВЛП и в клинические рекомендации (КР). Данный ЛП не закупается в медицинской организации, однако лечащий врач рекомендует пациенту (родственникам) его приобрести как наиболее эффективный. В таком случае возникают следующие вопросы:

1. Возможно ли пациенту (родственнику пациента) приобрести данный ЛП за счет личных средств для лечения пациента в период нахождения в реанимационном отделении стационара (т.е. включить применение данного ЛП в отделение реанимации в платную услугу)?

2. Возможно ли возмещение медицинской организацией пациенту стоимости ЛП, приобретенного пациентом, в случае, если пациент (родственники) обратятся с таким требованием в страховую компанию в системе ОМС или в суд?

Цель исследования: выявить законодательно обоснованную возможность пациента (родственников пациента) приобрести ЛП, который не закупается в медицинской организации, однако рекомендован лечащим врачом «по жизненным показаниям» как наиболее эффективный.

## Материал и методы

Материалом исследования явились Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ и ряд действующих нормативно-правовых актов (НПА), регулирующих медицинскую деятельность в Российской Федерации. Из данных документов выделили и анализировали следующие понятия: «оплата медицинских услуг»; «по жизненным показаниям»; «при индивидуальной непереносимости»; «деятельность врачебной комиссии медицинской организации»; «порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов»; «формы оказания медицинской помощи»; «медицинские критерии определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека».

## Результаты и обсуждение

Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ФЗ «Об основах охраны здоровья») [1], впервые в российском законодательстве закрепил право граждан на получение платных медицинских услуг. Статья 84 «Оплата медицинских услуг» [1] гласит:

«1. Граждане имеют право на получение платных медицинских услуг, предоставляемых по

## Introduction

There is a common trend in the clinical practice, when a patient in the ICU needs a new effective drug product officially authorized in the Russian Federation but not listed in the SC, the LEM, and clinical guidelines (CG). This DP is not purchased by the healthcare institution, but the attending physician recommends the patient (relatives) to buy it as the most effective one. In such a case, the following questions arise:

1. Can a patient (a patient's relative) purchase the DP at their own expense for the treatment of the patient during the ICU stay (i.e. include the use of this DP in the intensive care as a paid service)?

2. Can the healthcare institution reimburse the cost of the DP purchased by the patient, if the patient (relatives) applies to the CMI company or to the court?

The purpose of the study is to identify a legally justified possibility for a patient (patient's relatives) to purchase a drug product (DP), which has not been purchased by a healthcare institution but is recommended by the doctor in charge «by life-saving indication» as the most effective one.

## Materials and Methods

The study materials included Federal Law N 323-FZ «On the Fundamentals of Health Protection in the Russian Federation» as of 11/21/2011 and a number of current normative legal acts (NLA) regulating medical activities in the Russian Federation. The following terms were identified and analyzed in these documents: «payment for medical services»; «life-saving indications»; «in case of drug idiosyncrasy»; «the activities of the Medical Consultants' Board of the healthcare institution»; «the procedure for prescription of drug products»; «forms of medical care»; «medical criteria to determine the severity of the harm incurred to human health».

## Results and Discussion

Federal Law N 323-FZ «On the Fundamentals of Health Protection in the Russian Federation» as of 11/21/2011 (FL «On the Fundamentals of Health Protection») [1] has introduced patients' rights to receive paid medical services for the first time in the Russian legislation. Article 84 «Payment for medical services» [1] reads as follows:

«1. Citizens have a right to receive paid medical services provided at their request while receiving medical care, and paid medical services (domestic, service, transport and other services) provided additionally while receiving medical care.»

Paragraph 5 of article 84 [1] additionally regulated the provision of paid medical services by healthcare institutions involved in the implementation of the programs of State guarantees of free medical care for citizens:

их желанию при оказании медицинской помощи, и платных немедицинских услуг (бытовых, сервисных, транспортных и иных услуг), предоставляемых дополнительно при оказании медицинской помощи...»

В п. 5 статьи 84 [1] дополнительно регламентировано оказание платных медицинских услуг медицинскими организациями, участвующими в реализации программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи:

«5. Медицинские организации, участвующие в реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, имеют право оказывать пациентам платные медицинские услуги:

1) на иных условиях, чем предусмотрено программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, территориальными программами государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и (или) целевыми программами;» [1].

В соответствии с п.7 статьи 84 [1] порядок и условия предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг пациентам устанавливаются Правительством Российской Федерации.

4 октября 2012 г. Правительство Российской Федерации приняло постановление «Об утверждении правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг» от 4 октября 2012 г. № 1006 [2], которым утвердило новые Правила предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг.

В п.7 раздела II Правил [2] определено:

«7. Медицинские организации, участвующие в реализации программы и территориальной программы, имеют право предоставлять платные медицинские услуги:

а) на иных условиях, чем предусмотрено программой, территориальными программами и (или) целевыми программами, по желанию потребителя (заказчика), включая в том числе:

установление индивидуального поста медицинского наблюдения при лечении в условиях стационара;

применение лекарственных препаратов, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, если их назначение и применение не обусловлено жизненными показаниями или заменой из-за индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, входящих в указанный перечень, а также применение медицинских изделий, лечеб-

«5. Healthcare institutions involved in the implementation of the program of State guarantees of free medical care for citizens and regional programs of State guarantees of free medical care for citizens have the right to provide paid medical services for patients:

1) on other terms than those provided for in the program of State guarantees of free medical care for citizens, regional programs of State guarantees of free medical care for citizens and/or targeted programs.» [1].

In accordance with paragraph 7 of article 84 [1], the procedure and conditions for the provision of paid medical services to patients by healthcare institutions are established by the Government of the Russian Federation.

October 4, 2012. The Government of the Russian Federation adopted resolution No. 1006 «On Approval of the Guidelines for Provision of Paid Medical Services by Healthcare Institutions» on October 4, 2012 [2], which has approved new Guidelines for provision of paid medical services by healthcare institutions.

Paragraph 7 of section II of the Guidelines [2] says:

«7. Healthcare institutions involved in implementation of the program and regional programs have the right to provide paid medical services:

a) on other terms than those provided by the program, regional programs and/or targeted programs, upon customer's (consumer's) request, including but not limited to:

arrangement of an individual medical monitoring post during the in-hospital treatment;

the use of drugs not included in the list of essential medicines if their prescription and use are not justified by life-saving indications or replacement due to idiosyncrasy of drugs included in the list, as well as the use of medical devices, clinical nutrition, including specialized clinical nutrition products not covered by the standards of medical care» [2].

Therefore, drug products not listed in the LEM may be included in the list of paid medical services except cases of the use of DP «for life-threatening indications» and «idiosyncrasy».

The above regulations [2] correspond to the standards listed in article 80 «Program of State guarantees of free medical care for citizens» [1]:

«2. Citizens are provided with drug products for medical use included in the list of essential indications while rendering medical care under the program of State guarantees of free medical care for citizens, namely primary health care in a day hospital and emergency medical care, specialized medical care, including high-tech emergency medical care, and palliative in-patient medical care. ...

3. The following services should not be rendered at patients' expenses while rendering medical

ного питания, в том числе специализированных продуктов лечебного питания, не предусмотренных стандартами медицинской помощи...» [2].

Таким образом, на платную основу может ставиться применение лекарственных препаратов, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, кроме случаев применения ЛП «по жизненным показаниям» и «индивидуальной непереносимости».

Вышеуказанные нормы [2] корреспондируют с нормами ст. 80 «Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» [1]:

«2. При оказании в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи первичной медико-санитарной помощи в условиях дневного стационара и в неотложной форме, специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, скорой медицинской помощи, в том числе скорой специализированной, паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях осуществляется обеспечение граждан лекарственными препаратами для медицинского применения, включенными в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов...»

3. При оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи не подлежат оплате за счет личных средств граждан:

1) оказание медицинских услуг, назначение и применение лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, медицинских изделий, компонентов крови, лечебного питания, в том числе специализированных продуктов лечебного питания, по медицинским показаниям в соответствии со стандартами медицинской помощи;

2) назначение и применение по медицинским показаниям лекарственных препаратов, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, — в случаях их замены из-за индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям...» [1].

Таким образом, применение ЛП «по жизненным показаниям» не подлежит оплате со стороны граждан.

В соответствии с ч. 5 статьи 37 ФЗ «Об основах охраны здоровья»: «Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускается в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной не-

care within the frames of the program of State guarantees of free medical care for citizens and regional programs of State guarantees of free medical care for citizens:

1) medical services, prescription and use of medicines included in the list of essential drugs, medical devices, blood components, clinical nutrition, including specialized clinical nutrition products, for life-saving indications in accordance with the standards of medical care;

2) prescription and use (for medical indications) of drugs that are not included in the list of essential medicines in cases of their replacement due to idiosyncrasy, and for life-saving indications... « [1].

Therefore, the use of DP «for life-saving indications» should not be paid by the patients.

In accordance with part 5 of article 37 of the FL «On the Fundamentals of Health Protection»: «Prescription and use of drug products, medical devices and specialized clinical nutrition products that are not included in the corresponding standard of care is allowed in the case of medical indications (idiosyncrasy, for life-saving indications) by the decision of the Medical Consultants' Board.»

The concept of «life-saving indications» is also used in the subordinate legislation.

According to Order No. 502 of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation as of May 5, 2012 «On Approval of the Procedure of Formation and Activities of the Medical Consultants' Board of the Healthcare Institution» [3], the Medical Consultants' Board performs the following functions:

«... 4.7. making decisions on prescription of drugs if there are medical indications (idiosyncrasy, for life-saving indications):

not included in the corresponding standard of care;

according to trade names;

(paragraph 4.7 was introduced by Order No. 886н of the Ministry of Health of Russia as of 02.12.2013 [4]).

Order No.1175 of the Ministry of Health of the Russian Federation as of 20.12.2012 «On Approval of the Procedure of Prescription of Medicines, as well as Prescription Forms, the Procedure of Issuing of These Forms, Their Accounting and Storage» [5], Annex 1 «Prescription of Medicines» says:

«...3. Drug products are prescribed in accordance with the standards of care.

Prescription of drug products that are not included in the corresponding standard of care is allowed in the case of medical indications (idiosyncrasy, for life-saving indications) by the decision of the Medical Consultants' Board...» [5].

But despite the fact that the term «for life-saving indications» is used in the Federal Law «On the

переносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии».

Понятие «о жизненных показаниях» употребляется и в подзаконных НПА.

В Приказе МЗ СР РФ от 5 мая 2012 г. № 502 «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» [3] врачебная комиссия осуществляет следующие функции:

«...4.7. принятие решения о назначении лекарственных препаратов при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям):

не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи;

по торговым наименованиям;

(пп. 4.7 введен Приказом Минздрава России от 02.12.2013 N 886н [4]).

В Приказе Минздрава РФ от 20.12.2012 №1175 «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков, порядка оформления этих бланков, их учета и хранения» [5] в Приложении 1 «Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов» сказано:

«...3. Назначение и выписывание лекарственных препаратов осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи.

Назначение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускается в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии...» [5].

Но, несмотря на то, что понятие «по жизненным показаниям» употребляется в ФЗ «Об основах охраны здоровья» и в подзаконных НПА, определения данному понятию ни в законе, ни в подзаконных НПА нет.

В ФЗ «Об основах охраны здоровья» вводится классификация медицинской помощи по форме оказания (Статья 32. «Медицинская помощь») [1]:

«Формами оказания медицинской помощи являются:

1) экстренная — медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента;

2) неотложная — медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни пациента;

3) плановая — медицинская помощь, которая оказывается при проведении профилактических мероприятий, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни пациента, не требующих экстренной и неотлож-

Fundamentals of Health Protection» in the subordinate legislation, the definition of the term is not specified in either the law or the subordinate legislation.

The FL «On the Fundamentals of Health Protection» introduced the classification of medical care based on its form (article 32. «Medical care») [1]:

«There are the following forms of medical care:

1) urgent medical care rendered in life-threatening sudden acute diseases, conditions, exacerbation of chronic diseases;

2) emergency medical care rendered in sudden acute diseases, conditions, exacerbation of chronic diseases; without obvious signs of threats to patient's life;

3) planned medical care while performing preventive measures, in the case of diseases and conditions not associated with a threat to patient's life and not requiring urgent and emergency care, and the delay in which will not lead to worsening of the patient's state, a threat to his/her life and health» [1].

According to the above definitions, the planned medical care differs from emergency and urgent ones in the fact that its rendering may be delayed for an indefinite period of time without any harm to life and health of the patient. Urgent and emergency care is considered a type of so-called priority medical interventions. «A priority medical intervention is an intervention requiring compliance with certain requirements to the time of its initiation starting with the moment of patient's referral to a healthcare institution for urgent or emergency medical care» (Letters of the Ministry of Health of Russia and the Federal Fund of CMI [6, 7] containing a «Guidelines on Emergency Care in the CMI System. Formation stage, prospects of development»).

In accordance with paragraph 2 of art. 11 «Inadmissibility of Refusal to Render Medical Care» of the FL «On the Fundamentals of Health Protection» [1]:

«...2. Emergency medical care is rendered by a healthcare institution and a healthcare professional without any delay and free of charge. There should be no refuse to render this aid...» [1].

Responsibilities of healthcare institutions (all institutions, including private ones) in accordance with paragraph 1 of article 79 of the Federal Law «On the Fundamentals of Health Protection» include «emergency medical care for citizens» [1].

The main criterion for urgent medical care is the presence of life-threatening conditions, according to the definition given in art. 32 [1]. Life-threatening conditions are listed in Order No.194н of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation as of April 24, 2008 «On approval of Medical Criteria of the Severity of Harm Incurred to Human Health» [8].

In accordance with this order:

«6.2. Life-threatening health damage impairing vital functions of the human body which could not

ной медицинской помощи, и отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью» [1].

Плановая медицинская помощь отличается от экстренной и неотложной, исходя из вышеуказанных определений тем, что ее оказание может быть отсрочено на неопределенный срок без вреда жизни и здоровью пациента. Экстренная и неотложная медицинская помощь относится к так называемым срочным медицинским вмешательствам. «Срочным является медицинское вмешательство, требующее соблюдения определенных требований к срокам начала его проведения, исчисляемым с момента обращения пациента, нуждающегося в медицинской помощи в экстренной или неотложной форме, в медицинскую организацию» (Письма Минздрава России и Федерального Фонда ОМС [6, 7], содержащие «Методические рекомендации «Скорая медицинская помощь в системе ОМС. Этап становления, перспективы развития»).

В соответствии с п. 2 ст. 11 «Недопустимость отказа в оказании медицинской помощи» ФЗ «Об основах охраны здоровья» [1]:

«...2. Медицинская помощь в экстренной форме оказывается медицинской организацией и медицинским работником гражданину безотлагательно и бесплатно. Отказ в ее оказании не допускается...» [1].

К обязанностям медицинских организаций (всех, включая медицинские организации частной системы здравоохранения) в соответствии с п. 1 статьи 79 ФЗ «Об основах охраны здоровья» относится «обеспечивать гражданам оказание экстренной медицинской помощи» [1].

Главным критерием экстренной медицинской помощи, как следует из определения, данного в ст. 32 [1], является наличие угрожающих жизни состояний. Угрожающие жизни состояния перечислены в Приказе Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 апреля 2008 г. N 194н «Об утверждении Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» [8].

В соответствии с данным приказом:

«6.2. Вред здоровью, опасный для жизни человека, вызвавший расстройство жизненно важных функций организма человека, которое не может быть компенсировано организмом самостоятельно и обычно заканчивается смертью (далее — угрожающее жизни состояние):

6.2.1. шок тяжелой (III–IV) степени;

6.2.2. кома II–III степени различной этиологии;

6.2.3. острая, обильная или массивная кровопотери;

6.2.4. острая сердечная и (или) сосудистая недостаточность тяжелой степени, или тяжелая степень нарушения мозгового кровообращения;

be compensated by the body alone and usually ends in death (hereinafter referred to as a life-threatening condition):

6.2.1. severe (III–IV degree) shock;

6.2.2. II–III degree coma of various etiologies;

6.2.3. acute, abundant or massive blood loss;

6.2.4. severe acute cardiac and/or vascular insufficiency or severe stroke;

6.2.5. severe acute kidney or acute liver or acute adrenal failure or acute pancreatic necrosis;

6.2.6. severe acute respiratory failure;

6.2.7. purulent-septic state: sepsis or peritonitis, or purulent pleuritis, or phlegmon;

6.2.8. impairment of regional and/or organ circulation leading to infarction of an internal organ or limb gangrene; embolism (gas, fat, tissue, or blood clot) of cerebral or lung vessels;

6.2.9. acute poisoning with chemical and biological substances for medical and non-medical use, including drugs or psychotropic substances, or hypnotics, or drugs acting primarily on the cardiovascular system, or alcohol and its surrogates, or technical liquids, or toxic metals, or toxic gases, or food poisoning that caused a life-threatening condition, described in paragraphs 6.2.1 to 6.2.8 of the Medical criteria;

6.2.10. various types of mechanical asphyxia; effects of general exposure to high or low temperature (heatstroke, sunstroke, general overheating, hypothermia); the effects of exposure to high or low atmospheric pressure (barotrauma, decompression sickness); effects of technical or atmospheric electricity (electrical trauma); consequences of other forms of adverse effects (dehydration, overexertion, exhaustion of the body) caused life-threatening conditions described in paragraphs 6.2.1 to 6.2.8 of the Medical criteria» [8].

All of the above conditions cannot be compensated by patient's body and usually end in death.

In these cases healthcare institutions must provide emergency medical care (regardless of whether the patient is a citizen of the Russian Federation or not, or whether he/she is insured in the CMI system or not), according to paragraph 1 of article 79 [1].

Therefore, if the DP is used in any of the above conditions, it should be clearly interpreted as application «for life-saving indications» and charging for the DP is IMPOSSIBLE. If it is necessary to use the DP in the absence of the DP in the healthcare institution, the DP should be purchased by the institution in accordance with a specially provided procedure.

But the question cannot be closed completely. It should be understood that the DP is used for «life-saving indications» not only when there are clear signs of threat to patient's life.

On the basis of the classification of medical care (art. 32 of the FL «On the Fundamentals of Health

6.2.5. острая почечная или острая печеночная, или острая надпочечниковая недостаточность тяжелой степени, или острый панкреонекроз;

6.2.6. острая дыхательная недостаточность тяжелой степени;

6.2.7. гнойно-септическое состояние: сепсис или перитонит, или гнойный плеврит, или флегмона;

6.2.8. расстройство регионального и (или) органного кровообращения, приводящее к инфаркту внутреннего органа или гангрене конечности; эмболия (газовая, жировая, тканевая, или тромбоземболии) сосудов головного мозга или легких;

6.2.9. острое отравление химическими и биологическими веществами медицинского и немедицинского применения, в том числе наркотиками или психотропными средствами, или снотворными средствами, или препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему, или алкоголем и его суррогатами, или техническими жидкостями, или токсическими металлами, или токсическими газами, или пищевое отравление, вызвавшее угрожающее жизни состояние, приведенное в пунктах 6.2.1–6.2.8 Медицинских критериев;

6.2.10. различные виды механической асфиксии; последствия общего воздействия высокой или низкой температуры (тепловой удар, солнечный удар, общее перегревание, переохлаждение организма); последствия воздействия высокого или низкого атмосферного давления (баротравма, кессонная болезнь); последствия воздействия технического или атмосферного электричества (электротравма); последствия других форм неблагоприятного воздействия (обезвоживание, истощение, перенапряжение организма), вызвавшие угрожающее жизни состояние, приведенное в пунктах 6.2.1–6.2.8 Медицинских критериев» [8].

Все вышеперечисленные состояния не могут быть компенсированы организмом самостоятельно и обычно заканчивается смертью.

Именно при этих состояниях медицинские организации в соответствии с п.1. ст. 79 [1] обязаны оказывать экстренную медицинскую помощь (независимо от того, являются ли нуждающиеся в такой помощи гражданами РФ или нет, застрахованными в системе ОМС или нет).

Таким образом, если ЛП применяется при каком-либо из вышеуказанных состояний, это однозначно должно трактоваться как применение «по жизненным показаниям», и взимание платы за данный ЛП НЕВОЗМОЖНО. При необходимости применения данных ЛП, при отсутствии данного ЛП в медицинской организации, данный ЛП должен быть закуплен медицинской организацией по специально предусмотренной процедуре.

Но вопрос на этом не может быть закрыт окончательно. Необходимо понимание того, что не только при наличии явных признаков угрозы

Protection» [1]) emergency medical care is a care rendered in cases without obvious signs of threats to patient's life. However, the healthcare institution de facto cannot avoid rendering not only urgent medical care in obvious life-threatening cases, but also in conditions without obvious signs of danger to life at the time of medical aid, but when the refusal to render medical care can lead to a life-threatening condition. For example, myocardial infarction (a life-threatening condition) has not yet developed, but the untreated progressive angina will lead to myocardial infarction.

There is a very large number of such diseases and conditions. It is most likely impossible to change their names. Moreover, the same illness may be compensated by the body for quite a long time, but later start to progress rapidly and result in death. Or the progression of the disease may be associated not with the disease itself, but with the weakening of the organism by comorbidities.

Therefore, in everyday medical practice, there may be patients with a variety of diseases and conditions that could not be compensated by the body alone and usually end in death without treatment.

There are also many patients with serious illnesses, whose organisms cannot compensate the disease despite the treatment and death occurs as a result of a severe progressive disease.

Thus, the term «for life-saving indications» is used in the everyday medical practice, especially in healthcare institutions that provide medical care for patients with severe progressive diseases.

It should be reminded that failure to provide medical care for a patient without a valid reason by a person obliged to provide it in accordance with the law or with a special regulation, if it is resulted in the death of a patient through negligence or infliction of a severe or moderate injury to patient's health is considered a crime (article 124 of the Criminal code [9]). And no matter how this medical care is qualified (either urgent or emergency), the result (patient's death or severe or moderate health) is that what matters.

Taking into account the above facts, in the absence of the term «for life-saving indications» in normative legal acts, we should take into consideration the definitions specified in the legislation. In our view, the concept of medical care «for life-saving indications» should not be limited to the urgent medical aid (i.e. in the presence of obvious life-threatening conditions listed in Order No.194n [8]). In the cases when there are no obvious signs of threats to patient's life, medical care is still should be rendered for life-saving indications, when fail to render it can lead to a life-threatening condition, i.e. the delay in the medical intervention for an indefinite period of time is impossible because this condition (disease) cannot be compensated with no proper medication, and usually ends in death.

жизни ЛП применяются «по жизненным показаниям».

Исходя из классификации медицинской помощи (ст. 32 ФЗ «Об основах охраны здоровья» [1]) неотложная медицинская помощь — это медицинская помощь без явных признаков угрозы жизни. Однако медицинская организация *de facto* не может не оказать медицинскую помощь не только экстренную, при явных признаках угрозы жизни, но и при состояниях без явных признаков угрозы жизни на момент оказания медицинской помощи, но когда неоказание медицинской помощи может привести к угрожающему жизни состоянию. Например, инфаркт миокарда (угрожающее жизни состояние) еще не развился, но нелеченная прогрессирующая стенокардия приведет к инфаркту миокарда.

Существует очень большое число таких заболеваний и состояний. Поименовать их все, скорее всего, невозможно. Мало того, одно и то же заболевание может компенсироваться организмом довольно длительное время, а затем начать быстро прогрессировать и закончиться смертью. Или прогрессирование заболевания может быть связано вообще не с самим заболеванием, а с ослаблением организма сопутствующими заболеваниями.

Таким образом, в практической медицинской деятельности ежедневно могут встречаться пациенты с самыми различными заболеваниями и состояниями, которые не могут быть компенсированы организмом самостоятельно и без лечения обычно заканчиваются смертью.

Так же много пациентов с тяжелыми заболеваниями, у которых, несмотря на проводимое лечение, организм не может компенсировать заболевание и наступает смерть вследствие тяжелого прогрессирующего заболевания.

Таким образом, понятие «по жизненным показаниям» используется в каждодневной медицинской практике, особенно, в медицинских организациях, в которых оказывается медицинская помощь больным с тяжелыми прогрессирующими заболеваниями.

Напомним, что неоказание помощи больному без уважительных причин лицом, обязанным ее оказывать в соответствии с законом или со специальным правилом, если это повлекло по неосторожности смерть больного, либо причинение тяжкого или средней тяжести вреда его здоровью является преступлением (статья 124 УК РФ [9]). И неважно, как данная медицинская помощь квалифицировалась — как экстренная или неотложная. Важен результат — смерть больного, или тяжкий или средней тяжести вред, причиненный виновно.

В связи с вышеизложенным, при отсутствии в нормативно-правовых актах определения понятия «по жизненным показаниям» можно ориентироваться на закрепленные в законе дефиниции. На

The question arises who determines the health status of the patient when the medical care (prescription of drugs) should be provided «for life-saving indication».

Normative legal acts regulating medical activities provide an unambiguous answer: Medical Consultant's Board of the healthcare institution.

It is the Medical Consultants' Board of the healthcare institution that prescribes the DP not listed in the SC «for life-saving indications» (p. 5 art. 37 FL «On the Fundamentals of Health Protection» [1]). It is the Medical Consultants' Board of the healthcare institution that prescribes the DP not listed in the LEM and not payable by the patient «for life-saving indications» (p. 2 art. 80 FL «On the Fundamentals of Health Protection» [1]).

The healthcare institution where the Medical Consultant's Board operates is legally responsible for the prescription (non-prescription) of the DP «for life-saving indications».

Even in the case when the patient (relatives) agree to buy the DP required for medical care «for life-saving indications», even in the case of patient's recovery, the patient may demand the reimbursement of material losses (the cost of the medication at patient's own expense). This requirement may be satisfied taking into account the above facts.

## Conclusion

The use of DPs «for life-saving indications» in urgent and emergency medical care should not be arranged on a fee-paying basis.

If a patient (or patient's relatives) demands compensation for material damage (cost of purchased drug) by applying to a Obligatory Medical Insurance Company or bringing the case before the court, this demand should be satisfied.

наш взгляд, понятие медицинской помощи «по жизненным показаниям» не должно ограничиваться понятием экстренной медицинской помощи (т.е. наличием явных признаков угрозы жизни, перечисленных в Приказе 194н [8]). По жизненным показаниям оказывается и медицинская помощь, когда в момент ее оказания нет явных признаков угрозы жизни, но когда неоказание медицинской помощи может привести к угрожающему жизни состоянию. Т.е. отсрочка медицинского вмешательства на неопределенный срок невозможна в связи с тем, что данное состояние (заболевание) не может быть компенсировано организмом самостоятельно и обычно заканчивается смертью.

Возникает вопрос, а кто определяет состояние здоровья пациента, когда медицинская помощь (назначение лекарственных препаратов) должна быть оказана «по жизненным показаниям».

Ответ в нормативно-правовых актах, регулирующих медицинскую деятельность, однозначен — врачебная комиссия медицинской организации.

Именно врачебной комиссией медицинской организации назначаются ЛП «по жизненным показаниям», не входящие в СМП (ч. 5 ст. 37 ФЗ «Об основах охраны здоровья» [1]). Именно врачебной комиссией медицинской организации назначаются ЛП «по жизненным показаниям», не подлежащие оплате из личных средств ЛП, не входящие в Перечень ЖНВЛП (ч. 2 ст. 80 ФЗ «Об основах охраны здоровья» [1]).

Медицинская организация, в которой работает врачебная комиссия, несет юридическую ответственность за назначение (не назначение) ЛП «по жизненным показаниям».

Даже в случае согласия пациента (родственников) приобрести ЛП, необходимый для оказания медицинской помощи «по жизненным показани-

ниям», даже в случае выздоровления пациента, возможно возникновение требования со стороны пациента о возмещении материального вреда (стоимости лекарственного препарата, приобретенного пациентом за свой счет). Данное требование может быть удовлетворено в связи с вышеописанным.

## Заключение

Применение ЛП «по жизненным показаниям» при оказании медицинской помощи в экстренной и неотложной формах не может ставиться на платную основу.

В случае, если пациент (родственники) обратятся с требованием возмещения материального вреда (стоимости приобретенного лекарственного препарата) в страховую компанию в системе ОМС или в суд, данное требование будет удовлетворено.

## Литература

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ.
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 04.10.2012 №1006 «Об утверждении правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг».
3. Минздрав России. Приказ от 05.05.2012 № 502 «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации».
4. Минздрав России. Приказ от 02.12.2013 №886н «О внесении изменений в Порядок создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации».
5. Минздрав России. Приказ от 20.12.2012 №1175 «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков, порядка оформления этих бланков, их учета и хранения».
6. Письмо Минздрава России № 14-0/10/2-2564, ФФОМС № 7155/30 от 26.09.2012 «О направлении Методических рекомендаций «Скорая медицинская помощь в системе ОМС: этап становления, перспективы развития».
7. Минздрав России. Приказ от 24.04.2008 №194н «Об утверждении медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека».
8. «Уголовный кодекс Российской Федерации» от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 07.06.2017). УК РФ, статья 124. Неоказание помощи больному.

Поступила 02.05.17

## References

1. The federal law «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» from 21.11.2011 № 323-FZ. [In Russ.]
2. Decree of the Government of the Russian Federation from 04.10.2012 № 1006 «On approval of rules for the provision of paid medical services by medical organizations». [In Russ.]
3. Ministry of Health Care of Russia. Order from 05.05.2012 № 502 «On approval of the procedure for the establishment and activities of a medical commission of a medical organization». [In Russ.]
4. Ministry of Health Care of Russia. Order from 02.12.2013 № 886n «On amendments to the procedure for the establishment and activity of the medical commission of a medical organization». [In Russ.]
5. Ministry of Health Care of Russia. Order from 20.12.2012 № 1175 «On the approval of the procedure for prescribing and prescribing medicinal products, as well as the forms of prescription forms, the procedure for processing these forms, their recording and storage». [In Russ.]
6. Letter № 14-0/10/2-2564 of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, № 7155/30 from 26.09.2012 «On the direction of the Methodological recommendations» Emergency medical care in the system of compulsory medical insurance: the stage of formation, development prospects. [In Russ.]
7. Ministry of Health Care of Russia. Order from 24.04.2008 № 194n «On the approval of medical criteria for determining the severity of harm caused to human health». [In Russ.]
8. «The Criminal Code of the Russian Federation» from 13.06.1996 N 63-FZ (Edited on 07.06.2017). Criminal Code of the Russian Federation, Article 124. Refusal of assistance to the patient. [In Russ.]

Received 02.05.17

**Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.**

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- *Анестезиология и реаниматология;*
- *Общая реаниматология.*

### Информация для авторов журнала «Общая реаниматология»

Правила подготовки, подачи и публикации рукописи, дополненные в соответствии с рекомендациями АНРИ (Ассоциации Научных Редакторов и Издателей, РФ) и ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) для научных изданий, входящих в международные базы данных, в редакции от 17.02.2017 г.

### Information for English-Speaking Authors

Requirements for publication in the journal General Reanimatology based on «International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», which is available at <http://www.ICMJE.org>.

#### Правовые аспекты публикации рукописи

##### *Условия публикации рукописи*

— Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала: [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)).

— Рукописи публикуются с соблюдением норм авторского права и конфиденциального отношения к персональным данным авторов.

— Рукописи публикуются бесплатно.

— Рукописи, принятые в журнал, проходят рецензирование на оригинальность, этичность, значимость, адекватность статистической обработки данных на условиях конфиденциальности за исключением выявления фальсификации данных.

— Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

##### *Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи*

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

— Рукописи, ранее опубликованные, а также направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

— За некорректное оформление и недостоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до снятия рукописи с печати.

— Нарушение правил оформления рукописи, несвоевременный, а также неадекватный ответ на замечания рецензентов и научных редакторов приводят к задержке публикации до исправления указанных недостатков. При игнорировании замечаний рецензентов и научных редакторов рукопись снимается с дальнейшего рассмотрения.

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

##### *Интересы сторон: Автор/Редакция*

Редакция оставляет за собой право считать, что авторы, предоставившие рукопись для публикации в журнал «Общая реаниматология», согласны с условиями публикации и отклонения рукописи, а также с правилами ее оформления.

Редакция оставляет за собой право считать, что автор, ответственный за переписку с редакцией, выражает позицию всего авторского коллектива.

Автор получает информационные электронные письма обо всех этапах продвижения рукописи, включая уведомление о несоответствии рукописи профилю журнала и правилам оформления; тексты рецензий; решение редколлегии о публикации или отклонении рукописи; верстку отредактированного варианта рукописи для получения авторского допуска к печати. Дополнительную информацию о продвижении рукописи автор может получить по адресу: [journal\\_or@mail.ru](mailto:journal_or@mail.ru); [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com).

##### *Гарантии Автора*

Предоставленная в редакцию рукопись полностью оригинальна. Использование любых материалов других авторов допускается только с их разрешения и при обязательной ссылке на этих авторов.

Список авторов содержит только тех лиц, которые внесли ощутимый вклад в концепцию, проект, исполнение или интерпретацию заявленной работы, то есть тех лиц, которые соответствуют критериям авторства.

Рукопись не содержит материалов, запрещенных в открытой печати действующим законодательством России.

##### *Гарантии редакции*

Любые рукописи, полученные редакцией для рецензирования, будут восприниматься как конфиденциальные документы. Они не могут быть показаны другим лицам и обсуждены с ними, за исключением лиц, уполномоченных редакцией.

Неопубликованные материалы, находящиеся в предоставленной статье, не будут использованы в собственном исследовании научного редактора и рецензентов без письменного разрешения автора.

Рецензент не будет допущен к рассмотрению рукописи, если имеет место конфликт интересов в его конкурентных, партнерских либо других отношениях с кем-либо из авторов, компаний или организаций, связанных с материалом публикации.

*Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция*

Конфликт интересов сторон Автор/Редакция решается путем переговоров сторон в соответствии с действующим законодательством РФ и международными нормативно-правовыми актами, регулирующими публикацию рукописей в медицинских журналах.

Согласие или несогласие на публикацию отредактированного варианта рукописи выражается в электронном письме автора, ответственного за переписку с редакцией.

*Формы письма:*

1) Авторы не имеют замечаний после ознакомления с версткой и согласны на публикацию материала в представленном виде.

2) Авторы согласны на публикацию материала после внесения в верстку следующих правок и/или замечаний (далее следует перечень).

3) Авторы не согласны на публикацию материала в представленном виде в связи... (объяснение причины отказа).

Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

**Сроки продвижения рукописи**

— Экспертиза на соответствие профилю журнала и правилам оформления — не более 3-х рабочих дней с момента поступления рукописи в редакцию.

— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— Ответ автора рецензентам — не более 7-и рабочих дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии — 1 раз в 2 месяца не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

— Оповещение автора о решении редколлегии и ознакомление с версткой отредактированного варианта — не позднее 3-х рабочих дней с момента выхода соответствующей информации.

**Отправка материалов для публикации**

Материалы для публикации на русском и английском языках следует направлять в виде электронных файлов на сайт журнала: [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com), или по адресу редакции: [journal\\_or@mail.ru](mailto:journal_or@mail.ru). Формат подписи файлов: фамилия первого автора, обозначение материала (текст, иллюстрации и др.), дата (число, месяц, год). Внимание: полностью автоматизированный перевод с русского языка на английский имеет низкое качество и не принимается. НКО Фонд «Медицина критических состояний» оказывает содействие в переводе материалов для публикации с русского языка на английский (справки по адресу редакции: [journal\\_or@mail.ru](mailto:journal_or@mail.ru)).

Материал статей включает: 1) титульный лист; 2) резюме и ключевые слова; 3) полный текст рукописи с подписями всех авторов, под-

тверждающими участие в выполнении представляемой работы и удостоверяющими согласие с содержанием рукописи (в виде скана страницы); 4) таблицы и иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки и т. п.) с номером, названием и примечанием; 5) библиографический список; 6) сопроводительное письмо на русском языке на имя главного редактора журнала, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа.

*Форма сопроводительного письма*

Главному редактору журнала  
«Общая реаниматология»

Заслуженному деятелю науки России,  
член-корреспонденту РАН, профессору  
В. В. Морозу

Просим рассмотреть вопрос о публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи).

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов, предоставленной редакцией журнала «Общая реаниматология», и согласны с правилами подготовки, подачи и публикации рукописи.

Данная рукопись не дублирует предыдущие публикации, в ней не затрагиваются интересы третьих сторон и не нарушаются этические нормы публикации.

Ответственный за переписку с редакцией: Имя, Отчество, Фамилия одного из авторов рукописи, e-mail, телефон.

Подпись руководителя учреждения.

Сопроводительное письмо должно быть напечатано на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

**Требования к печати**

*Вид:* ориентация книжная, выравнивание по ширине, формат А4.

*Шрифт:* Times New Roman 12-го размера черного цвета.

*Интервалы и отступы:* межстрочный интервал в тексте — 1,5; межстрочный интервал в подписях к таблицам и иллюстрациям, в примечаниях — 1; интервал до и после абзаца — нет; отступ первой строки — 1,25 см; поля — 2,5 см со всех сторон.

*Нумерация страниц:* в правом нижнем углу.

*Формат файлов:* текст, таблицы, подписи к таблицам и иллюстрациям — Word; графики, диаграммы — Excel; рисунки — jpeg; фотографии — высокого разрешения, сохраненные в любом формате.

*Рекомендуемое разрешение при сканировании:* изображения с использованием линий и рисунки — 1200 dpi; фотографии, радиографии — не менее 300 dpi; фотографии, радиографии с текстом — не менее 600 dpi.

*Единицы измерения* должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), температура — шкале Цельсия.

Далее см. [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)



**XIX**

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

**ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ  
ПРИ КРИТИЧЕСКИХ  
СОСТОЯНИЯХ**

НИИ ОБЩЕЙ РЕАНИМАТОЛОГИИ  
ИМ. В.А. НЕГОВСКОГО

19 – 20 ОКТЯБРЯ 2017  
«ВЕГА ИЗМАЙЛОВО ОТЕЛЬ  
И КОНГРЕСС-ЦЕНТР»  
МОСКВА



[SPASTI-ZHIZN.RU](http://SPASTI-ZHIZN.RU)

Обеспечивает комфортную седацию  
и улучшает клинический исход



Пациент спокоен  
и готов сотрудничать



**дексдор®**

Скачайте новые  
приложения для ОРИТ!

[www.dexdor-apps.eu](http://www.dexdor-apps.eu)



- Обеспечивает комфортную седацию и сотрудничество с пациентом <sup>1, 2</sup>
- Уменьшает время до экстубации <sup>1, 2</sup>
- Сокращает расходы на лечение в ОРИТ <sup>3, 4</sup>

Избранная информация по медицинскому применению препарата **дексдор®** (дексмедетомидин). Регистрационный номер: ЛП-001597 от 22.03.2012. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Дозировка: 100 мкг/мл. Состав: активное вещество: дексмедетомидина гидрохлорид — 118 мкг, эквивалентный дексмедетомидину — 100 мкг. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций. Фармакотерапевтическая группа: седативное средство. Код АТХ: N05CM18. Фармакокинетика: дексмедетомидин является селективным агонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов; обладает симпатолитическим, седативным и анальгезирующим эффектами. Практически не обладает способностью угнетать дыхание. Показания к применению: седация у взрослых пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале агитации-седации Ричмонда). Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата, атриовентрикулярная блокада II-III степени (при отсутствии искусственного водителя ритма), неконтролируемая артериальная гипотензия, острая цереброваскулярная патология, детский возраст до 18 лет. Побочные эффекты: наиболее частые — снижение или повышение артериального давления и брадикардия. Особые указания: для пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозировки не требуется, с печеночной недостаточностью — рекомендуется уменьшение скорости инфузии поддерживающей дозы. Форма выпуска: ампулы из бесцветного стекла типа I по 2 мл. По 5 или 25 ампул в картонной упаковке. Срок годности: 3 года. Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °С. После разведения раствор хранить при температуре от 2 до 8 °С в течение 24 часов. Для более полной информации, пожалуйста, смотрите инструкцию по медицинскому применению препарата. Для специалистов здравоохранения.

1. Riker et al. Dexmedetomidine vs. midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA 2009;301:489-99. 2. Jakob et al. Dexmedetomidine vs Midazolam or propofol for Sedation during Prolonged Mechanical Ventilation. Two Randomized Controlled Trials. JAMA 2012;307:1151-60. 3. Desta et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. Crit Care Med 2010;38:497-503. 4. Thoma et al. Clinical and economic impact of substituting dexmedetomidine for propofol due to a US drug shortage: examination of coronary artery graft patients at an urban medical centre. Pharmacoeconomics 2014;32:149-57.

Производитель: «Орион Корпорейшн Орион Фарма». 02200 Эспоо, Финляндия. ООО «Орион Фарма», 119034, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр. 3 тел.: (495) 363-50-73, факс: (495) 363-50-74, e-mail: [orion@orionpharma.ru](mailto:orion@orionpharma.ru) [www.orionpharma.ru](http://www.orionpharma.ru)

**ORION  
PHARMA**



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ



# НЕОТОН



## И операция переносится легче.

- Достоверно уменьшает общую летальность по данным мета-анализа<sup>1</sup>
- Предупреждает кардиальные осложнения в периоперационном периоде<sup>2</sup>

**Краткая информация для медицинских специалистов.** Регистрационный номер: П N014030/01-2002. Торговое название препарата: Неотон. МНН: фосфокреатин. Показания к применению: Неотон применяется в составе комбинированной терапии заболеваний: интраоперационной ишемии миокарда; острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности. Противопоказания: Повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5-10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период лактации: Клинических данных о применении Неотона при беременности нет. Однако исследования на животных не показали токсического действия препарата на фертильность крыс и эмбриональное развитие кроликов. Неотон можно применять при беременности только тогда, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. Побочное действие: Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). Передозировка: В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: При применении в составе комбинированной терапии препарат Неотон способствует повышению эффективности антиаритмических, антиангинальных средств и средств с положительным инотропным действием. Неотон сохраняет стабильность в воде для инъекций, растворе 5% декстрозы (глюкозы) и в кардиоплегических растворах. Особые указания: Препарат следует вводить в максимально короткие сроки с момента появления признаков ишемии, что обеспечивает более благоприятный прогноз заболевания. Применение препарата Неотон в высоких дозах (5-10 г/сут.) сопровождается повышенным захватом фосфатов в почках, что влияет на обмен кальция, секрецию гормонов, регулирующих гомеостаз, функцию почек и обмен пуринов, поэтому не рекомендуется длительное применение препарата Неотон в высоких дозах. Форма выпуска: Порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г. По 1 или 4 флакона вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Срок годности: 3 года. Производитель: Альфа Вассерманн С.п.А, Виа Е. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Alfa Wassermann S.p.A. Via E. Fermi n. 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Более подробную информацию смотрите в инструкции по применению или обращайтесь в ООО «Альфа Вассерманн» по адресу: 115114, Москва, Дербеневская набережная, д. 11А, сектор 2, офис 524. Тел. (495) 913-68-39.

<sup>1</sup> Giovanni Landoni, Alberto Zangrillo, Vladimir V. Lomivorotov, Valery Likhvantsev, Jun Ma, Francesco De Simone and Evgeny Fominskiy. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis, *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* (2016) 1–10; doi:10.1093/icvts/ivw171.

<sup>2</sup> Бараев О.В. et al. Результаты применения экзогенного фосфокреатина при операциях аортокоронарного шунтирования у пациентов со сниженными резервами миокарда. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова* 2012; т. 7, № 4.