



www.reanimatology.com

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 14

Volume 14

№ 6

Москва
Moscow
2018



Интеллект на защите
здоровья

полисан

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ФИРМА «ПОЛИСАН»

www.polysan.ru



- Разработка оригинальных лекарственных препаратов
- Премии Правительства РФ в области науки и техники
- Современное высокотехнологичное производство в соответствии с международными стандартами GMP
- Собственное производство фармацевтических субстанций
- География применения препаратов: РФ, СНГ, страны Юго-Восточной Азии и Латинской Америки
- 25 лет на рынке

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

научно-практический рецензируемый журнал

- охватывает вопросы медицины критических состояний
- публикует рукописи на русском и английском языках бесплатно
- включен в базы данных SCOPUS (с 2015 г.), РИНЦ (Российский Индекс научного цитирования), RSCI на платформе WoS CA и др. базы данных; Перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ

РЕДАКТОРЫ

В. В. МОРОЗ, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Г. А. РЯБОВ, зам. главного редактора, академик РАН, профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

А. М. ГОЛУБЕВ, зам. главного редактора, д.м.н., профессор, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Д. А. ОСТАПЧЕНКО, научный редактор, д.м.н., Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

В. М. ПИСАРЕВ, научный редактор, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С. БАРАМИ, профессор, Международное общество по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (г. Вена, Австрия)

И. Г. БОБРИНСКАЯ, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)

Л. БОССАРТ, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)

Г. А. БОЯРИНОВ, д.м.н., профессор, Нижегородская государственная медицинская академия (Россия)

А. А. БУНЯТЯН, академик РАН, профессор, Научный центр хирургии им. Б. В. Петровского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Россия)

Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университет Либре (г. Брюссель, Бельгия)

Г. В. ГВАК, д.м.н., Областная детская клиническая больница (г. Иркутск, Россия)

Г. А. ГОРОДНИК, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (Украина)

А. В. ГРЕЧКО, д.м.н., профессор, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Е. В. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)

А. И. ГРИЦАН, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет (Россия)

В. Т. ДОЛГИХ, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ, д.м.н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия)

М. Н. ЗАМЯТИН, д.м.н., профессор, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

А. А. ЗВЯГИН, д.м.н., профессор, Институт хирургии им. А. В. Вишневского (г. Москва, Россия)

В. Л. ЗЕЛЬМАН, академик РАН, профессор, Медицинская школа Кекс (г. Лос Анджелес, США)

Ж.-М. КАВАЙОН, Европейское общество по изучению шока, Институт Пастера (г. Париж, Франция)

Н. А. КАРПУН, д.м.н., Городская клиническая больница № 68 (г. Москва, Россия)

И. А. КОЗЛОВ, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal

- It is covering questions of medicine of critical states
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
- It is indexed in SCOPUS (Since 2015), РИНЦ, RSCI (Russian Science Citation Index, WoS CA), 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

EDITORS

Viktor V. MOROZ, Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Gennady A. RYABOV, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Arkady M. GOLUBEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Soheyl BAHRAMI, Professor, PhD, The International Federation of Shock Society (IFSS), Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology (Vienna, Austria)

Irina G. BOBRINSKAYA, MD, PhD, DSc, Professor, Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)

Leo L. BOSSAERT, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)

Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSc, Professor, Nizhniy Novgorod State Medical Academy (Nizhniy Novgorod, Russia)

Armen A. BUNYATYAN, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, B.V. Petrovsky Russian Research Surgical Center, I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Jean-Louis VINCEN, Professor, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles (Belgium)

Gennady V. GVAK, MD, PhD, DSc, Regional Children Hospital (Irkutsk, Russia)

Georgy A. GORODNIK, DSc, Professor, M. Gorky National Medical University; Donetsk Territorial Medical Association (Ukraine)

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSc, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

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

Alexey I. GRITSAN, MD, PhD, DSc, Professor, Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Vladimir T. DOLGIH, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Igor B. ZABOLOTSKI, MD, PhD, DSc, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSc, Professor, Institute of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

Alfred A. ZVYAGIN, MD, PhD, DSc, Professor, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery (Moscow, Russia)

Vladimir L. ZELMAN, Member of RAS, Professor, Keck School of Medicine (Los Angeles, USA)

Jean-Marc CAVAILLON, DSc, European Shock Society (ESS), Institut Pasteur (Paris, France)

Nikolai A. KARPUN, MD, PhD, DSc, City Hospital № 68 (Moscow, Russia)

П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбурга (США)
А. Н. КУЗОВЛЕВ, д.м.н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
Г. А. ЛИВАНОВ, д.м.н., профессор, НИИ скорой медицинской помощи им. И. И. Джанелидзе (г. С.-Петербург, Россия)
В. В. ЛИХВАНЦЕВ, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)
Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)
И. Ф. ОСТРЕЙКОВ, профессор, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования (г. Москва)
Г. В. ПОРЯДИН, член-корр. РАН, профессор, Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
В. И. РЕШЕТНЯК, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)
Д. М. САБИРОВ, д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан)
Д. В. САДЧИКОВ, д.м.н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет (Россия)
С. В. СВИРИДОВ, д.м.н., профессор, Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, (г. Москва, Россия)
Е. А. СПИРИДОНОВА, д.м.н., профессор, Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева (г. Москва, Россия)
Н. Д. УШАКОВА, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)
А. М. ХАДЖИБАЕВ, д.м.н., профессор, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (г. Ташкент, Узбекистан)
С. Е. ХОРОШИЛОВ, д.м.н., Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко (г. Москва, Россия)
А. М. ЧЕРНЫШ, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
Ю. Л. ШЕВЧЕНКО, академик РАН, профессор, Национальный медицинский хирургический центр им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
И. В. ЯРЕМА, член-корр. РАН, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)

Технический секретарь Н. В. Голубева

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-18690 от 02 ноября 2004 г. Печатное издание журнал «Общая реаниматология» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Периодичность: 6 раз в год

Учредитель: © Фонд «Медицина критических состояний»

Издательство: НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИ реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

Типография: «Advanced Solutions», 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. E-mail: om@aov.ru

Контакты с редакцией:

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.

Тел.: +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru; сайт: www.reanimatology.com

Подписка и распространение: индекс издания по каталогу «Книга-Сервис» — 46338. Цена свободная

Подписано в печать: 23.12.2018

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Patrick M. KOCHANNEK, MD, FCCM, Professor, P. Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School of Medicine (USA)

Artem N. KUZOVLEV, MD, DSc, V. A. Negovsky Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

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

Valery V. LIKHVANTSEV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirovsky Moscow Region Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

Jerry P. NOLAN, Professor, Royal United Hospital (Bath, UK)

Ivan F. OSTREYKOV, MD, PhD, DSc, Professor, Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, (Moscow, Russia)

Gennady V. PORYADIN, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow, Russia)

Djurabay M. SABIROV, DSc, Professor, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, Uzbekistan)

Dmitry V. SADCHIKOV, MD, PhD, DSc, Professor, State Medical University (Saratov, Russia)

Sergey V. SVIRIDOV, MD, PhD, DSc, Professor, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Elena A. SPIRIDONOVA, MD, PhD, DSc, Professor, D. Rogachev National Scientific Practical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia)

Natalia D. USHAKOVA, MD, PhD, DSc, Professor, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)

Abdukhakim M. KHADJIBAEV, MD, Professor, Republican Research Center of Emergency Medicine, (Tashkent, Uzbekistan)

Sergey E. KHOROSHILOV, MD, PhD, DSc., N. N. Burdenko Main Clinical Military Hospital, Russian Ministry of Defence (Moscow, Russia)

Alexander M. CHERNYSH, PhD, DSc., Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Yury L. SHEVCHENKO, MD, PhD, DSc., Professor, Member of RAS, N. I. Pirogov National Medical Surgical Center (Moscow, Russia)

Ivan V. YAREMA, MD, PhD, DSc., Professor, Corr. Member of RAS, Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)

Technical Secretary: Natalia V. Golubeva

Registration certificate of the Journal «Obshchaya reanimatologiya» (General Reanimatology): ПИ № ФС77-18690, November 2, 2004, Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder: © «Emergency Medicine» Fund

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

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

«Advanced Solutions» 19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia, E-mail: om@aov.ru

Contacts: 25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia.

Tel. +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73;

E-mail: journal_or@mail.ru; сайт: www.reanimatology.com

Subscription: Index 46338, refer to catalog of «Книга-Сервис»

Signed for printing: 23.12.2018

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА	CLINICAL PRACTICE
Динамика когнитивных функций и противовоспалительных цитокинов при различных вариантах аорто-коронарного шунтирования <i>Д. В. Федерякин, А. В. Гончарук, А. В. Анохин, Д. О. Джи'арах Мунзер</i>	4 Dynamics of Cognitive Functions and Proinflammatory Cytokines in Different Variants of Coronary Artery Bypass Surgery <i>D. V. Federyakin, A. V. Goncharuk, A. V. Anokhin, D. O. Dj'Arah Munzer</i>
Изменения системной гемодинамики при ортостазе у пациентов с длительными нарушениями сознания <i>В. Н. Дороговцев, А. Е. Скворцов, Е. А. Севастьянова</i>	12 Changes in Systemic Hemodynamics in Orthostasis in Patients with Long-Term Impairment of Consciousness <i>Viktor N. Dorogovtsev, Artem E. Skvortsov, Elena A. Yudina</i>
Ятрогения в анестезиолого-реаниматологической практике <i>О. И. Косухина, Е. С. Каченкова, Г. Н. Германов, Ю. В. Збруева</i>	23 Iatrogenesis in the Intensive Care <i>Oksana I. Kosukhina, Ekaterina S. Kachenkova, Gennadiy N. Germanov, Yuliya V. Zbrueva</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	EXPERIMENTAL STUDIES
Трансплантация пластов мезенхимальных прогениторных клеток сердца для васкуляризации миокарда после инфаркта (экспериментальное исследование) <i>К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. А. Рыжков, Е. В. Парфенова</i>	28 Transplantation of Cardiac Mesenchymal Progenitor Cell Sheets for Myocardial Vascularization after an Infarction (Experimental Study) <i>Konstantin V. Dergilev, Zoya I. Tsokolaeva, Ivan A. Ryzhkov, Elena V. Parfenova</i>
Роль мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в устойчивости нейронов гиппокампа к ишемии-реперфузии (экспериментальное исследование) <i>И. В. Острова, М. Ш. Аврущенко, А. М. Голубев, Н. В. Голубева</i>	41 The Contribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and its TrkB Receptor to Hippocampal Neuron Resistance to Ischemia-Reperfusion (Experimental Study) <i>Irina V. Ostrova, Maria Sh. Avrushchenko, Arkady M. Golubev, Nataliya V. Golubeva</i>
Эффективность и безопасность нового изделия для ЛПС-селективной гемосорбции (экспериментальное исследование) <i>С. Е. Хорошилов, А. В. Никулин, И. В. Бессонов, А. С. Морозов, И. В. Ярема</i>	51 Efficacy and Safety of a Novel Adsorber for LPS-selective Hemosorption (Experimental Study) <i>Sergey E. Khoroshilov, Artem V. Nikulin, Ivan V. Bessonov, Alexander S. Morozov, Ivan V. Yarema</i>
ОБЗОРЫ	REVIEWS
Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор) <i>Е. В. Кузнецкая, Т. А. Гуреева, О. С. Тимошенко, Н. И. Соловьева</i>	61 Urokinase-Type Plasminogen Activator System in Norm and in Life-Threatening Processes (Review) <i>Elena V. Kuznetsovskaya, Tatiana A. Gureeva, Olga S. Timoshenko, Nina I. Solovyeva</i>
Роль методов визуализации для обеспечения безопасности пациента в анестезиологической практике (обзор) <i>А. Ю. Зайцев, К. В. Дубровин, В. А. Светлов</i>	80 Contribution of Imaging Techniques for Patient's Safety in Anesthesiology Practice (Review) <i>Andrey Yu. Zaitsev, Kyrill V. Dubrovin, Vsevolod A. Svetlov</i>
Выбор метода анестезии при каротидной эндактерэктомии (обзор) <i>О. В. Симонов, И. Н. Тюрин, А. Д. Пряников, А. Б. МIRONKOV</i>	95 The Choice of the Type of Anesthesia for Carotid Endarterectomy (Review) <i>Oleg V. Simonov, Igor N. Tyurin, Alexander D. Pryamikov, Alexey B. Mironkov</i>
Анестезия при офтальмологических операциях у детей (обзор) <i>Л. С. Коробова, В. В. Лазарев</i>	114 Anesthesia in Pediatric Eye Surgery (Review) <i>Lyudmila S. Korobova, Vladimir V. Lazarev</i>

Динамика когнитивных функций и провоспалительных цитокинов при различных вариантах аорто-коронарного шунтирования

Д. В. Федерякин^{1,3}, А. В. Гончарук^{2,3}, А. В. Анохин³, Д. О. Джи'арах Мунзер^{1*}

¹ Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

² ФНКЦ реабилитологии и реаниматологии,

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Областная клиническая больница Тверской области,

Россия, г. Тверь, Санкт Петербургское ш., д. 105

*Иордания

Dynamics of Cognitive Functions and Proinflammatory Cytokines in Different Variants of Coronary Artery Bypass Surgery

D. V. Federyakin^{1,3}, A. V. Goncharuk^{2,3}, A. V. Anokhin³, D. O. Dj'Arah Munzer^{1*}

¹ Tver State Medical University,

4 Sovetskaya Str., 170100 Tver, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

³ Regional Clinical Hospital of Tver Region,

105 St. Petersburg Highway, 170036 Tver, Russia

* Jordan

Цель исследования. Изучить показатели когнитивного потенциала и провоспалительного звена системного ответа организма при проведении операций прямой реваскуляризации миокарда на работающем сердце и в условиях различных видов искусственного кровообращения (классическое искусственное кровообращение и минимизированный экстракорпоральный контур).

Материалы и методы. Обследовали 205 пациентов в возрасте 41–76 лет ($56,16 \pm 2,91$ лет). Всех пациентов оценивали по Монреальской шкале когнитивных функций и проводили перфузионную томографию головного мозга с контрастом. Исследовали концентрацию фактора некроза опухоли, интерлейкинов-6 и 8, нейроспецифической енолазы в периоперационном периоде. Всех больных оперировали в условиях общей сбалансированной анестезии на основе севофлюрана. Всех пациентов случайным образом разделили на три группы: пациенты, оперированные на работающем сердце; больные, оперированные с использованием классического контура искусственного кровообращения; пациенты, оперированные с использованием минимизированного экстракорпорального контура. Операции на работающем сердце выполняли с использованием аппарата стабилизатора миокарда. Искусственное кровообращение с использованием мембранных оксигенаторов проводили в непальсующем режиме с перфузионным индексом $2,4 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$ в условиях умеренной гипотермии ($34\text{--}35^\circ\text{C}$). Защиту миокарда в период пережатия аорты осуществляли методом фармако-холодовой кардиopleгии.

Результаты. Через 7 суток после операции наименьшее количество баллов по Монреальской шкале когнитивных функций выявили в группе пациентов, оперированных с использованием классического контура искусственного кровообращения. В данной группе снижение показателя составило почти 23% ($p=0,0202$) по сравнению с исходным значением. В этой же группе прирост значения нейроспецифической енолазы составил 43,19% ($p=0,0047$). Через сутки после операции наибольшие значения ($p<0,05$) фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 и интерлейкина-8 выявили в группе с классическим контуром искусственного кровообращения. Показатели кортизола через 24 часа после операции также выросли во всех группах, но наименьший прирост зарегистрировали в группе пациентов, оперированных на работающем сердце.

Заключение. Проведение операции на работающем сердце или использование минимизированного экстракорпорального контура с биосовместимым покрытием, центрифужным насосом и отсутствием контакта крови с воздухом минимально влияет на когнитивный потенциал пациентов, снижает проявления системного воспалительного ответа, что, в свою очередь, позволяет снизить количество послеоперационных осложнений и улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: монреальская шкала когнитивных функций; минимизированный экстракорпоральный контур; провоспалительные цитокины; искусственное кровообращение

Адресс для корреспонденции:

Андрей Гончарук
E-mail: andrei.goncharuk@gmail.com

Correspondence to:

Andrei V. Goncharuk
E-mail: andrei.goncharuk@gmail.com

Purpose of the study: to evaluate the parameters of cognitive potential and systemic proinflammatory response during direct myocardial revascularization surgery on a beating heart and under conditions of various types of extracorporeal circulation (classical cardiopulmonary bypass and minimized extracorporeal circuit).

Materials and methods. A total of 205 patients aged 41–76 years (56.16 ± 2.91 years) were examined. All patients were screened by the Montreal Cognitive Assessment and underwent contrast-enhanced CT perfusion imaging of the brain. The concentrations of tumor necrosis factor, interleukins-6 and 8, and neuron specific enolase were measured in the perioperative period. Surgery in all patients was performed under general balanced anesthesia based on sevoflurane. All patients were randomly divided into three groups: the patients after off-pump surgery; the patients after surgery with classical cardiopulmonary bypass; the patients after surgery with a minimized extracorporeal circuit. Off-pump surgery was performed using a tissue stabilizer. Cardiopulmonary bypass using membrane oxygenators was performed in a nonpulsatile regimen with a perfusion index of $2.4 \text{ l}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$ under moderate hypothermia ($34\text{--}35^\circ\text{C}$). Protection of the myocardium during the period of aortic cross-clamping was carried out by pharmacological cold cardioplegia.

Results. Seven days after surgery, the lowest Montreal Cognitive Assessment scoring was found in a group of patients operated using the classical cardiopulmonary bypass. In this group, the decline was almost 23 % ($P=0.0202$) compared with the baseline. In the same group, the increase in the level of neuron specific enolase reached 43.19% ($P=0.0047$). One day after surgery, the highest values ($P<0.05$) of tumor necrosis factor, interleukin-6 and interleukin-8 were found in the group of patients who underwent surgery with the classical cardiopulmonary bypass. Cortisol levels 24 hours after surgery also increased in all groups, but the smallest increase was recorded in the group of patients undergoing the off-pump surgery.

Conclusion. Off-pump surgery or the use of the minimized extracorporeal circuit with biocompatible coating, centrifugal pump in the absence of blood contact with air minimally affects the cognitive potential of patients, reduces manifestations of the systemic inflammatory response, which, in turn, reduces a number of postoperative complications and improves the results of treatment.

Keywords: *Montreal Cognitive Assessment; minimized extracorporeal circuit; proinflammatory cytokines; cardiopulmonary bypass*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-4-11

Введение

Самым эффективным способом лечения больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), как известно, является хирургическая реваскуляризация миокарда [1]. Современный уровень коронарной хирургии позволяет выполнять прямую реваскуляризацию миокарда достаточно безопасно с госпитальной летальностью, не превышающей 1–3% [1, 2]. Подавляющее количество операций на артериях сердца в мировой практике выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК) на остановленном сердце [3, 4]. Несмотря на совершенство современного технического обеспечения, экстракорпоральное кровообращение значительно отличается от физиологического [1, 5, 6].

Влияние длительного использования искусственного кровообращения на мозговую перфузию ткани головного мозга не полностью изучено [7–9]. Основными осложнениями в раннем послеоперационном периоде у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за недостаточной защиты мозга остаются нарушения краткосрочной и долговременной памяти, концентрации, мышления [10–12]. По данным ряда авторов, когнитивные нарушения встречаются у 30–80% больных, перенесших операцию на сердце с использованием экстракорпорального кровообращения [13–16].

Послеоперационные неврологические расстройства могут проявляться как очаговыми неврологическими расстройствами, так и негативными изменениями в познавательных процессах [7, 9, 10]

Introduction

Surgical myocardial revascularization is known to be the most effective way of treatment of patients with ischemic heart disease (IHD) [1]. The current level of coronary surgery allows direct myocardial revascularization to be safe enough with hospital mortality not exceeding 1–3% [1, 2]. The overwhelming number of surgeries on the cardiac arteries in the international practice is performed using the cardiopulmonary bypass (CPB) with a temporary cardiac arrest [3, 4]. Despite the perfection of the modern technical support, extracorporeal circulation is significantly different from the physiological one [1, 5, 6].

The effect of prolonged use of extracorporeal circulation on cerebral perfusion has not been fully studied [7–9]. The main complications in patients with cardiovascular diseases due to inadequate protection of the brain within the early post-operative period include impaired short-term and long-term memory, concentration, and thinking [10–12]. Cognitive impairment occurs in 30–80% of patients who have undergone heart surgery using extracorporeal circulation [13–16].

Post-operative neurological disorders can be manifested as focal neurological deficits and negative changes in cognitive processes [7, 9, 10]. Acute cerebrovascular accident or transient ischemic attack after coronary bypass surgery occurs in 3–5% of patients [9–11, 13]. The incidence of neurological complications is higher than with other surgical interventions. In such cases, cognitive disorders are observed in 48–79% of patients [9–11, 16]. Having compared the

Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака после коронарного шунтирования встречается у 3–5% пациентов [9–11, 13]. Частота неврологических осложнений выше, чем при других хирургических вмешательствах. Когнитивные расстройства наблюдаются в таких случаях у 48–79% пациентов [9–11, 16]. Отдельные авторы после сравнения результатов нейропсихологического тестирования и церебральной перфузии у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), предположили, что ведущим звеном патогенеза когнитивной дисфункции после операций с использованием искусственного кровообращения может быть нарушение перфузии головного мозга [8, 9, 11, 15, 16].

Возникающий во время проведения искусственного кровообращения системный воспалительный ответ (СВО) способствует развитию множества побочных реакций в послеоперационном периоде [17–19]. Существует ряд специфических факторов, оказывающих системное влияние, и характерных для кардиохирургических вмешательств: контакт крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата искусственного кровообращения, хирургическая травма, ишемически-реперфузионные повреждения, вызывающие развитие системного воспалительного ответа (активация системы комплемента, выброс цитокинов, активация лейкоцитов, экспрессия молекул адгезии, эндотелинов, избыточное образование кислородных радикалов и оксида азота), гипотермия, гемодилюция, вследствие использования растворов для кардиopleгии и первичного заполнения контура ИК, а также нарушения в сосудистом тоне [20–23].

Материал и методы

Критериями включения пациентов в исследование являлись: плановое оперативное вмешательство, возраст более 18 лет, информированное согласие на исследование, отсутствие интраоперационных хирургических осложнений.

Обследовали 205 пациентов (141 мужчина и 64 женщины) в возрасте 41–76 лет ($56,16 \pm 2,91$ лет). Клиническая тяжесть исходного состояния больных соответствовала II–IV функциональному классу ИБС по классификации NYHA. 121 пациент (59,02%) ранее перенесли инфаркт миокарда.

Всех пациентов оценили по Монреальской шкале когнитивных функций (МОСА тест) за трое суток до операции и на седьмые сутки послеоперационного периода. Оценивали различные когнитивные сферы: внимание и его концентрацию, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время проведения МОСА теста составляло примерно 10 минут. Всем пациентам провели перфузионную томографию головного мозга с контрастом за трое суток до операции и на седьмые сутки послеоперационного периода для исключения органического поражения головного мозга.

Забор крови для исследования провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО α), интер-

results of neuropsychological testing and cerebral perfusion in patients undergoing coronary artery bypass surgery (CABG), some authors, suggested that disturbance of brain perfusion may represent a key factor in the pathogenesis of cognitive dysfunction after surgery using extracorporeal circulation [8, 9, 11, 15, 16].

Systemic inflammatory response (SIR), which develops during the extracorporeal circulation, contributes to the development of many adverse reactions in the post-operative period [17–19]. There are a number of specific factors having systemic influence, which are characteristic of cardiac surgery: blood contact with the foreign surface of the contours of the extracorporeal circulation apparatus, surgical trauma, and reperfusion injury. They cause the development of a systemic inflammatory response (activation of the complement system, cytokine release, WBC activation, expression of adhesion molecules, endothelins, excessive formation of oxygen radicals and nitric oxide), hypothermia, hemodilution due to the use of solutions for cardioplegia and primary filling of the CPB circuit, as well as disorders in vascular tone [20–23].

Materials and Methods

The inclusion criteria were the following: elective surgery, age over 18 years, the informed consent, absence of intraoperative surgical complications.

A total of 205 patients (141 men and 64 women) aged 41–76 years (56.16 ± 2.91 years) were examined. The clinical severity of the initial condition of patients corresponded to the II–IV functional class of IHD according to the NYHA classification. 121 patients (59.02%) had a history of myocardial infarction.

All patients were assessed according to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA test) three days before surgery and on the seventh day of the post-operative period. Different cognitive spheres were evaluated: attention and its concentration, executive functions, memory, speech, visual and constructive skills, abstract thinking, counting and orientation. The duration of the MoCA test was approximately 10 minutes. All patients underwent enhanced CT perfusion imaging of the brain three days before surgery and on the seventh day of the post-operative period to exclude organic brain damage.

Blood sampling for proinflammatory cytokines assays (tumor necrosis factor, TNF α ; interleukin-6, IL-6; interleukin-8, IL-8; cortisol) were performed from the superior vena cava before surgery and a day after surgery. For neuron specific enolase (NSE) assay, venous blood sampling was performed from the superior vena cava three days before surgery and one week after surgery. The concentration of biomarkers was determined by ELISA using a BioHimMak reagent kit on a BioChem biochemical analyzer.

Surgery in all patients was performed under general balanced anesthesia based on sevoflurane. Patients underwent bypass grafting surgery of 1–4 (2.63 ± 0.74) coronary arteries.

All the patients were randomly divided into three groups: BH — patients operated on a beating heart (67 people), CCPB — patients operated with classical CPB (79 people), MECC — patients operated using minimized extracorporeal circuit (59 people).

лейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и кортизола проводили из верхней полой вены до операции и через сутки после проведенного оперативного вмешательства. Для исследования нейроспецифической енолазы (NSE) забор венозной крови выполняли из верхней полой вены за трое суток до операции и через неделю после оперативного вмешательства. Концентрацию биомаркеров определяли методом ИФА с помощью набора реактивов BioHimMak на биохимическом анализаторе BioChem.

Все больные оперированы в условиях общей сбалансированной анестезии на основе севофлурана. Пациентам выполняли шунтирование 1–4 (2,63±0,74) коронарных артерий.

Все пациенты случайным образом были разделены на три группы: РС — пациенты, оперированные на работающем сердце (67 человек), КИК — больные, оперированные в условиях классического ИК (79 человек), МЭКИК — пациенты, оперированные с использованием минимизированного экстракорпорального контура (59 человек).

Длительность ИК составила 36–160 мин (94,22±27,54 мин), пережатие аорты 19–110 мин (57,15±9,67 мин). Искусственное кровообращение с использованием мембранных оксигенаторов проводили в непulsирующем режиме с перфузионным индексом 2,4 л/(мин·м²) в условиях умеренной гипотермии (34–35 °С). Защиту миокарда в период пережатия аорты осуществляли методом фармако-холодовой кардиopleгии.

Все данные, полученные в ходе исследования, статистически обработали с помощью программы StatPlus Pro. Вычисляли среднее арифметическое значение и ошибку среднего. Достоверность различий средних величин определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия средних значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение

Оценивая динамику МОСА теста, выявили отсутствие достоверных изменений показателя до операции и через 7 суток после операции в группах пациентов РС и МЭКИК (табл. 1), тогда как, ста-

The CPB duration was 36–160 min (94.22±27.54 min), the aorta was clamped for 19–110 min (57.15±9.67 min). Cardiopulmonary bypass using membrane oxygenators was performed in a nonpulsatile regimen with a perfusion index of 2.4 l/(min·m²) under moderate hypothermia (34–35°C). Protection of the myocardium during the period of aortic cross-clamping was carried out by pharmacological cold cardioplegia.

All data obtained during the study were statistically processed using StatPlus Pro software. The arithmetic mean and the error off the mean were calculated. The significance of differences between groups was determined by nonparametric Mann–Whitney test. Differences between groups were considered significant at a probability level of more than 95% ($P<0.05$).

Results and Discussion

Evaluation of dynamics by MoCA test revealed no significant changes before surgery and 7 days after surgery in the BH and MECC groups of patients (table 1). CCPB group of patients, however, experienced y significantly decreased MoCA test values by 23% compared to the baseline values ($P=0.0202$).

The increase of NSE level after 7 days after surgery (table 1) did not exceed 7 % and was statistically insignificant in the BH and MECC groups of patients. In the CCPB group of patients, a significant ($P=0.0047$) increase in the level of neuron specific enolase reached 43.19%.

A day after the surgery, all groups showed an increase in the concentration of cytokines (table 2). The highest levels of TNF α after surgery were found in the MECC group, where its level was 39.17±4.59 pg/ml. The level of IL-6 in this group of patients increased 70-fold a day after the surgery, while the increase in this parameter in other groups did not exceed 330%. The maximum level of IL-8 a day after surgery was 301.18±34.48 pg/ml in the MECC group of patients. Cortisol levels 24 hours after surgery were also in-

Таблица 1. Показатели МОКА теста и NSE в группах пациентов на этапах исследования.

Table 1. MoCA test scoring and levels of NSE in the groups on the stages of study.

Parameters	Groups	Values of parameters on study stages		Statistical value
		Before surgery	7 days after surgery	
MoCA test scoring	BH	26.4±1.82	26.1±1.39	Z=0.4178 P=0.6761
	CCPB	27.4±0.69	21.1±1.86	Z=2.3219 P=0.0202
	MECC	26.8±1.73	25.9±1.76	Z=0.1822 P=0.8554
NSE, ng/ml	BH	5.81±0.26	5.87±0.37	Z=-1.4876 P=0.1369
	CCPB	5.88±0.21	8.42±0.89	Z=-2.8268 P=0.0047
	MECC	5.92±0.31	6.32±0.51	Z=-1.6672 P=0.0954

Note. For Table 1, 2: Z — standardized value, Mann–Whitney test, rates before vs. 24 hours after surgery; P — significance level, Mann–Whitney test.

Примечание. Для табл. 1, 2: Parameters — параметры; Groups — группы; Values of ... on study stages — значения ... на этапах исследования; Before surgery — до операции; after surgery — после операции; Statistical value — статистические значения; BH — РС; CCPB — КИК; MECC — МЭКИК; z — значение статистики Манна–Уитни при сравнении показателя до и через 24 часа после операции; p — уровень значимости статистики Манна–Уитни; 7 days — 7-е сутки; scoring — баллы.

Таблица 2. Показатели цитокинов в группах на этапах исследования.**Table 2. The cytokines levels in the groups on the stages of study.**

Parameters	Groups	Values of parameters on study stages		Statistical value
		Before surgery	7 days after surgery	
TNF α , pg/ml	BH	7.01 $\pm$ 0.79	10.85 $\pm$ 1.23	Z=-2.2316 P=0.0256
	CCPB	7.21 $\pm$ 0.89	39.17 $\pm$ 4.59	Z=-4.7124 P<0.0001
	MECC	6.65 $\pm$ 0.91	19.95 $\pm$ 2.17	Z=-4.490315 P<0.0001
IL-6, pg/ml	BH	1.89 $\pm$ 0.19	24.83 $\pm$ 2.62	Z=-5.995 P<0.0001
	CCPB	1.51 $\pm$ 0.23	118.43 $\pm$ 19.33	Z=-5.8108 P<0.0001
	MECC	1.8 $\pm$ 0.19	44 $\pm$ 5.03	Z=-5.41 P=0.0001
IL-8, pg/ml	BH	41.19 $\pm$ 3.42	86.88 $\pm$ 7.5	Z=-4.7976 P<0.0001
	CCPB	46.68 $\pm$ 5.34	301.18 $\pm$ 34.48	Z=-5.0859 P<0.0001
	MECC	47.14 $\pm$ 4.59	160.37 $\pm$ 12.18	Z=-4.6797 P=0.0001
Cortisol, nmol/l	BH	352.71 $\pm$ 29.78	690.69 $\pm$ 58.31	Z=-3.9578 P<0.0001
	CCPB	382.22 $\pm$ 35.7	1407.18 $\pm$ 131.43	Z=-5.0639 P<0.0001
	MECC	362.64 $\pm$ 32.41	838.67 $\pm$ 70.91	Z=-4.5715 P=0.0001

Примечание. 24 hours — 24 часа; TNF — ФНО; IL — ИЛ.

статистически значимое снижение этого показателя в группе пациентов КИК составило почти 23% по сравнению с исходным значением ($p=0,0202$).

Прирост значения NSE через 7 суток после операции (табл. 1) в группах пациентов РС и МЭКИК не превышал 7% и был статистически незначим. В группе пациентов с классическим ИК достоверный ($p=0,0047$) прирост значения нейроспецифической енолазы составил 43,19%.

Через сутки после операции во всех группах отмечали рост концентрации цитокинов (табл. 2). Наибольшие значения ФНО α после операции были выявлены в группе КИК, где значение этого показателя составило 39,17 $\pm$ 4,59 пг/мл. Концентрация ИЛ-6 в данной группе пациентов через сутки после операции увеличилась более чем в 70 раз, тогда как прирост этого показателя в остальных группах составил не более 330%. Максимальная концентрация ИЛ-8 через сутки после операции составила 301,18 $\pm$ 34,48 пг/мл в группе пациентов КИК. Содержание кортизола через 24 часа после операции также возросло во всех группах; наименьший прирост в 1,9 раза зарегистрировали в группе больных, оперированных на работающем сердце.

Повышенные концентрации цитокинов являлись причиной более высоких дозировок адреномиметиков, продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в послеоперационном периоде в группе пациентов КИК (табл. 3). Соответственно время госпитализации данной группы пациентов в отделении реанимации превышало аналогичный показатель в других группах почти в два раза. Также в группе КИК частота возникновения тахика-

creased in all groups; the smallest increase (1.9 times) was recorded in the group of patients operated on a beating heart.

Elevated levels of cytokines caused higher dosages of adrenergic agonists, prolonged mechanical ventilation (MV) in the post-operative period in the CCPB patient group (table 3). The duration of the hospital stay in CCPB group of patients in the intensive care unit exceeded almost twice the same parameter in other groups. Also in the MECC group, the incidence of tachyarrhythmias (paroxysmal atrial fibrillation) within the post-operative period significantly exceeded the same criterion in the reference groups 0.84–2.42-fold ($P=0.0054$).

In order to develop an optimal strategy for extracorporeal circulation, before the main stage of the surgery, we chose two parameters: estimated volumetric perfusion rate (VPR) and cardiac index (CI). The mean values of these parameters in the statistical population were 5 l/min and 2.5 l/(min $\cdot$ m²), respectively.

In our clinic, in patients with an estimated volumetric perfusion rate of more than 5 l/min and the technical ability to perform off-pump bypass surgery, we try to perform beating heart surgery (fig. a). If there is no such technical possibility, we carry out minimally invasive cardiopulmonary bypass.

Using the MECC systems, the surgery was performed in patients with low cardiac output of less than 2.5 l/(min $\cdot$ m²) and VPR of less than 5 l/min (fig. b). In patients with satisfactory cardiac output of more than 2.5 l/(min $\cdot$ m²) and VPR of less than 5 l/min, the surgery using standard CPB was performed (fig. b).

Таблица 3. Результаты лечения.

Table 3. The results of treatment in the groups.

Parameters	BH	CCPB	MECC
The intensive care unit stay, hours	25.54±1.61 $Z_{1-2}=5.0482$ $P_{1-2}<0.0001$ $Z_{1-3}=-1.6976$ $P_{1-3}=0.0896$	47.53±3.4 $Z_{2-3}=-4.5408$ $P_{2-3}<0.0001$	22.42±1.73
The average dosage of noradrenaline in ICU, ng/(kg•min)	181.88±25.14 $Z_{1-2}=3.4545$ $P_{1-2}=0.0006$ $Z_{1-3}=1.3019$ $P_{1-3}=0.193$	381.35±44.54 $Z_{2-3}=-2.4836$ $P_{2-3}=0.013$	228.68±26.84
Duration of post-operative MV, hours	4.99±0.72 $Z_{1-2}=4.0349$ $P_{1-2}<0.0001$ $Z_{1-3}=0.7933$ $P_{1-3}=0.4276$	8.47±0.69 $Z_{2-3}=-3.2628$ $P_{2-3}=0.0011$	5.57±0.82
Arrhythmias, presence	0.07±0.05 $Z_{1-2}=2.7821$ $P_{1-2}=0.0054$ $Z_{1-3}=0.478$ $P_{1-3}=0.6326$	0.24±0.11 $Z_{2-3}=-2.0819$ $P_{2-3}=0.0374$	0.1±0.08

Note. Standardized value of Mann Whitney test when comparing rates: Z_{1-2} — between BH and CCPB groups; Z_{1-3} — between BH and MECC groups; Z_{2-3} — between CCPB and MECC groups. Significance level of Mann–Whitney test in comparing rates: P_{1-2} — between BH and CCPB groups; P_{1-3} — between BH and MECC groups; P_{2-3} — between CCPB and MECC groups

Примечание. The intensive care unit stay, hours — длительность госпитализации в отделении реанимации, часы; the average dosage of noradrenaline in ICU — средняя дозировка норадреналина в ОАП; duration of post operative MV — длительность послеоперационной ИВЛ; arrhythmias, presence — аритмии, наличие. BH — РС; CCPB — КИК; MECC — МЭКИК. Значение статистики Манна–Уитни при сравнении показателя: z_{1-2} — между группами РС и КИК; z_{1-3} — между группами РС и МЭКИК; z_{2-3} — между группами КИК и МЭКИК. Уровень значимости статистики Манна–Уитни при сравнении показателя: p_{1-2} — между группами РС и КИК; p_{1-3} — между группами РС и МЭКИК; p_{2-3} — между группами КИК и МЭКИК.

ритмий (пароксизмы фибрилляции предсердий) в послеоперационном периоде достоверно ($p=0,0054$) превышала в 0,84–2,42 раза аналогичный критерий в группах сравнения.

С целью выработки оптимальной стратегии проведения искусственного кровообращения еще до основного этапа операции нами были выбраны два параметра: расчетная объемная скорость перфузии (ОСП) и сердечный индекс (СИ). Средние значения данных показателей в генеральной совокупности составили 5 л/мин и 2,5 л/(мин•м²) соответственно.

В нашей клинике у пациентов с расчетной объемной скоростью перфузии более 5 л/мин и технической возможностью проведения шунтирования без использования ИК операции стараемся проводить на работающем сердце (рис. а). Если такой технической возможности нет, проводим искусственное кровообращение с использованием миниинвазивного контура.

У пациентов с низким сердечным выбросом менее 2,5 л/(мин•м²) и ОСП менее 5 л/мин (рис. б) проводим операции с использованием МЕСС-систем. Пациенты с удовлетворительным сердечным выбросом более 2,5 л/(мин•м²) и ОСП менее 5 л/мин оперируются с проведением стандартного ИК.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что кардиохирургия с применением искусственного кровообращения активирует воспалительные

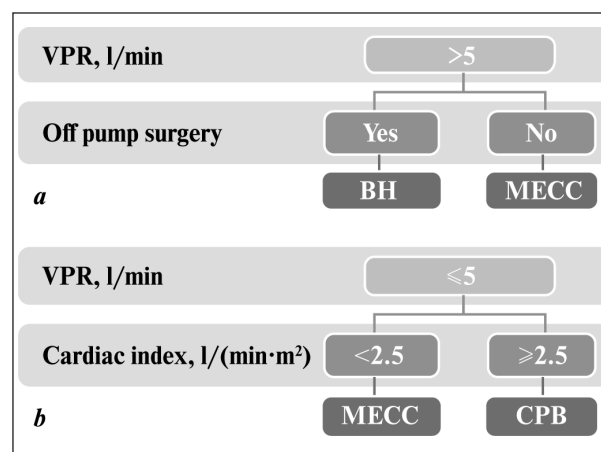


Схема выбора методики обеспечения операции у пациентов при различной объемной скорости перфузии.

The choice pattern for surgery management in patients with different VPR.

Note. a — VPR more than 5 l/min; b — VPR less than 5 l/min.

Примечание. a — ОСП более 5 л/мин; b — ОСП менее 5 л/мин. VPR — объемная скорость перфузии; Off pump surgery — возможно выполнить операцию на работающем сердце; Yes — да; no — нет; BH — РС; MECC — МЭКИК; CPB — ИК; Cardiac index — сердечный индекс.

Conclusion

The results of the clinical study demonstrate that cardiac surgery using extracorporeal circulation activates inflammatory cascades and serves as

каскады и является триггером системной воспалительной реакции. Несмотря на рост показателей цитокинов через сутки во всех группах пациентов, наибольшие значения были зарегистрированы в группе с классическим искусственным кровообращением. Активация медиаторов воспаления ведет к удлинению времени госпитализации, более длительной послеоперационной ИВЛ, большей потребности в адренотиметиках, возникновению пароксизмов фибрилляции предсердий. Оценивая динамику Монреальской шкалы когнитивных функций, выявили, что проведение операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце является наиболее благоприятным для сохранения когнитивных функций пациентов.

Полученные данные позволили выработать оптимальную стратегию проведения операции АКШ. Оценка объемной скорости перфузии и сердечного индекса еще до основного этапа операции позволяет выбрать наиболее безопасный алгоритм проведения оперативного вмешательства.

В целом, проведение операции на работающем сердце или использование минимизированного экстракорпорального контура минимально влияет на когнитивный потенциал пациентов, снижает проявления системного воспалительного ответа, что, в свою очередь, позволяет снизить количество послеоперационных осложнений и улучшить результаты лечения.

Литература

1. Petäjä L., Salmenperä M., Pulkki K., Pettilä V. Biochemical injury markers and mortality after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (6): 1981–1992. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.063. PMID: 19463650
2. Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (1): 30–41. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.165. PMID: 21060326
3. Onorati F., Rubino A.S., Nucera S., Foti D., Sica V., Santini F., Gulletta E., Renzulli A. Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile cardiopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37 (4): 897–904. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.11.010. PMID: 20018523
4. Maisel W.H., Rawn J.D., Stevenson W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135 (12): 1061–1073. DOI: 10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010. PMID: 11747385
5. Шевченко Ю.Л., Гроховатский Ю.И., Азизова О.А. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. М.: РАЕН; 2009: 276. ISBN 9-7859-45150-706
6. Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002; 97 (1): 215–252. DOI: 10.1097/00000542-200207000-00030. PMID: 12131125
7. Бокерия Л.А., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П., Воеводина В.М., Шумков К.В., Лукашкин М.А., Голухова Е.З. Микроэмболия как главная причина церебральных осложнений при операциях с искусственным кровообращением. *Практич. ангиология.* 2009; 3 (1).
8. Ahlgren E., Lundqvist A., Nordlund A., Aren C., Rutberg H. Neurocognitive impairment and driving performance after coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 23 (3): 334–340. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00807-2. PMID: 12614803
9. Herrmann M., Ebert A.D., Galazky I., Wunderlich M.T., Kunz W.S., Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke.* 2000; 31 (3): 645–650. DOI: 10.1161/01.STR.31.3.645. PMID: 10700498
10. Bokeria L.A., Golukhova E.Z., Polunina A.G., Davydov D.M., Begachev A.V. Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005; 50 (2): 266–274. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2005.08.001. PMID: 16198423

a trigger for a systemic inflammatory response In a post-operative period, this may lead to the development of a systemic inflammatory response. Next day after the surgery, patients in all groups experienced the increase in levels of cytokines, however, the highest levels were recorded in the group with classical cardiopulmonary bypass. Increase in inflammatory mediators might result in prolongation of hospitalization, longer post-operative MV, greater need in adrenergic agonists, and the occurrence of paroxysms of atrial fibrillation. Assessing the dynamics of the Montreal Cognitive Assessment scoring, it was found that the off-pump coronary artery bypass grafting was the most favorable for the preservation of cognitive functions of patients.

The data obtained allowed us to develop an optimal strategy for CABG surgery. Evaluation of the volume rate of perfusion and cardiac index before the main stage of the operation allows selection of the safest algorithm for surgery.

Thereby, the off-pump surgery or minimized extracorporeal circuit minimally affects the cognitive potential of patients, reduces manifestations of the systemic inflammatory response associated with a number of postoperative complications, and improves the results of treatment.

References

1. Petäjä L., Salmenperä M., Pulkki K., Pettilä V. Biochemical injury markers and mortality after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (6): 1981–1992. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.063. PMID: 19463650
2. Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (1): 30–41. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.165. PMID: 21060326
3. Onorati F., Rubino A.S., Nucera S., Foti D., Sica V., Santini F., Gulletta E., Renzulli A. Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile cardiopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37 (4): 897–904. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.11.010. PMID: 20018523
4. Maisel W.H., Rawn J.D., Stevenson W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135 (12): 1061–1073. DOI: 10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010. PMID: 11747385
5. Shevchenko Yu.L., Gorokhovatsky Yu.I., Azizova O.A. Systemic inflammatory response in extreme surgical aggression. Moscow: RAEN; 2009: 276. ISBN 9-7859-45150-706. [In Russ.]
6. Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002; 97 (1): 215–252. DOI: 10.1097/00000542-200207000-00030. PMID: 12131125
7. Bokeria L.A., Polunina A.G., Lefterova N.P., Voevodina V.M., Shumkov K.V., Lukashkin M.A., Golukhova E.Z. Microembolism as the main cause of cerebral complications in operations with cardiopulmonary bypass. *Prakticheskaya Angiologiya.* 2009; 3 (1). [In Russ.]
8. Ahlgren E., Lundqvist A., Nordlund A., Aren C., Rutberg H. Neurocognitive impairment and driving performance after coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 23 (3): 334–340. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00807-2. PMID: 12614803
9. Herrmann M., Ebert A.D., Galazky I., Wunderlich M.T., Kunz W.S., Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke.* 2000; 31 (3): 645–650. DOI: 10.1161/01.STR.31.3.645. PMID: 10700498
10. Bokeria L.A., Golukhova E.Z., Polunina A.G., Davydov D.M., Begachev A.V. Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005; 50 (2): 266–274. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2005.08.001. PMID: 16198423
11. Lee J.D., Lee S.J., Tsushima W.T., Yamauchi H., Lau W.T., Popper J., Stein A., Johnson D., Lee D., Petrovitch H., Dang C.R. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: a prospective randomized trial.

11. Lee J.D., Lee S.J., Tsushima W.T., Yamauchi H., Lau W.T., Popper J., Stein A., Johnson D., Lee D., Petrovitch H., Dang C.R. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: a prospective randomized trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76 (1): 18–26. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)00342-4. PMID: 12842506
12. Bruggemans E.F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Neth. Heart J.* 2013; 21 (2): 70–73. DOI: 10.1007%2Fs12471-012-0347-x. PMID: 23184600
13. Chernov V.I., Efimova N.Y., Efimova I.Y., Akhmedov S.D., Lishmanov Y.B. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29 (1): 74–81. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.10.001. PMID: 16337804
14. Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; 20 (2): 315–330. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.011. PMID: 16850780
15. Rasmussen L.S., Johnson T., Kuipers H.M., Kristensen D., Siersma V.D., Vila P., Jolles J., Papaioannou A., Abildstrom H., Silvester J.H., Bonal J.A., Raeder J., Nielsen I.K., Korttila K., Munoz L., Dodds C., Hanning C.D., Moller J.T.; ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47 (3): 260–266. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x. PMID: 12648190
16. Fearn S.J., Pole R., Wesnes K., Faragher E.B., Hooper T.L., McCollum C.N. Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121 (6): 1150–1160. DOI: 10.1067/mtc.2001.114099. PMID: 11385383
17. Овчинников Д.А., Амосов Д.Д., Воробьев Е.А., Гарнюк В.В., Бельтюков П.П., Гребенник В.К., Гордеев М.Л., Баранцевич Е.Р. Когнитивная дисфункция и содержание в крови маркеров воспалительного ответа у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Журн. неврол. психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2017; 117 (4): 5–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117415-10. PMID: 28617371
18. Litmathe J., Boeken U., Bohlen G., Gursay D., Sucker C., Feindt P. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk. *Hellenic. J. Cardiol.* 2011; 52 (6): 493–500. PMID: 22143012
19. Westerberg M., Bengtsson A., Jeppsson A. Coronary surgery without cardiectomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (1): 54–59. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.12.029. PMID: 15223402
20. Beghi C., Nicolini F., Agostinelli A., Borrello B., Budillon A.M., Bacciotini F., Friggeri M., Costa A., Belli L., Battistelli L., Gherli T. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (4): 1396–1400. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.10.015. PMID: 16564279
21. Матвеев Ю.Г., Наджар М.Х., Редкобородая А.А., Шумаков Д.В., Шевченко О.П. Влияние биосовместимости перфузионного контура на биохимические критерии оценки системного воспалительного ответа. *Вестн. трансплантол. искусств. органов.* 2006; 2: 44–47.
22. van Boven W.J., Gerritsen W.B., Waanders F.G., Haas F.J., Aarts L.P. Mini extracorporeal circuit for coronary artery bypass grafting: initial clinical and biochemical results: a comparison with conventional and off-pump coronary artery bypass grafts concerning global oxidative stress and alveolar function. *Perfusion.* 2004; 19 (4): 239–246. DOI: 10.1191/0267659104pf746oa. PMID: 15376768
23. Fromes Y., Gaillard D., Ponzio O., Chauffert M., Gerhardt M.F., Deleuze P., Bical O.M. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22 (4): 527–533. DOI: 10.1016/S1010-7940(02)00372-X. PMID: 12297167
- Ann. Thorac. Surg. 2003; 76 (1): 18–26. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)00342-4. PMID: 12842506
12. Bruggemans E.F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Neth. Heart J.* 2013; 21 (2): 70–73. DOI: 10.1007%2Fs12471-012-0347-x. PMID: 23184600
13. Chernov V.I., Efimova N.Y., Efimova I.Y., Akhmedov S.D., Lishmanov Y.B. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29 (1): 74–81. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.10.001. PMID: 16337804
14. Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; 20 (2): 315–330. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.011. PMID: 16850780
15. Rasmussen L.S., Johnson T., Kuipers H.M., Kristensen D., Siersma V.D., Vila P., Jolles J., Papaioannou A., Abildstrom H., Silvester J.H., Bonal J.A., Raeder J., Nielsen I.K., Korttila K., Munoz L., Dodds C., Hanning C.D., Moller J.T.; ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47 (3): 260–266. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x. PMID: 12648190
16. Fearn S.J., Pole R., Wesnes K., Faragher E.B., Hooper T.L., McCollum C.N. Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121 (6): 1150–1160. DOI: 10.1067/mtc.2001.114099. PMID: 11385383
17. Овчинников Д.А., Амосов Д.Д., Воробьев Е.А., Гарнюк В.В., Бельтюков П.П., Гребенник В.К., Гордеев М.Л., Баранцевич Е.Р. Когнитивная дисфункция и содержание в крови маркеров воспалительного ответа у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Журн. неврол. психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2017; 117 (4): 5–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117415-10. PMID: 28617371. [In Russ.]
18. Litmathe J., Boeken U., Bohlen G., Gursay D., Sucker C., Feindt P. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk. *Hellenic. J. Cardiol.* 2011; 52 (6): 493–500. PMID: 22143012
19. Westerberg M., Bengtsson A., Jeppsson A. Coronary surgery without cardiectomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (1): 54–59. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.12.029. PMID: 15223402
20. Beghi C., Nicolini F., Agostinelli A., Borrello B., Budillon A.M., Bacciotini F., Friggeri M., Costa A., Belli L., Battistelli L., Gherli T. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (4): 1396–1400. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.10.015. PMID: 16564279
21. Matveyev Yu.G., Nadzhar M.Kh., Redkoborodaya A.A., Shumakov D.V., Shevchenko O.P. Influence of biocompatibility of the perfusion conduit on the biochemical criteria of assessment of systemic inflammatory response. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov.* 2006; 2: 44–47. [In Russ.]
22. van Boven W.J., Gerritsen W.B., Waanders F.G., Haas F.J., Aarts L.P. Mini extracorporeal circuit for coronary artery bypass grafting: initial clinical and biochemical results: a comparison with conventional and off-pump coronary artery bypass grafts concerning global oxidative stress and alveolar function. *Perfusion.* 2004; 19 (4): 239–246. DOI: 10.1191/0267659104pf746oa. PMID: 15376768
23. Fromes Y., Gaillard D., Ponzio O., Chauffert M., Gerhardt M.F., Deleuze P., Bical O.M. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22 (4): 527–533. DOI: 10.1016/S1010-7940(02)00372-X. PMID: 12297167

Received 16.07.18

Поступила 16.07.18

Изменения системной гемодинамики при ортостазе у пациентов с длительными нарушениями сознания

В. Н. Дороговцев, А. Е. Скворцов, Е. А. Юдина

ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Changes in Systemic Hemodynamics in Orthostasis in Patients With Long-Term Impairment of Consciousness

Viktor N. Dorogovtsev, Artem E. Skvortsov, Elena A. Yudina

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Цель исследования: изучить показатели системной гемодинамики и степень ее устойчивости в процессе вертикализации у пациентов с длительными нарушениями сознания в посткоматозном периоде повреждений головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включили 30 пациентов с длительными нарушениями сознания, вызванными тяжелыми повреждениями головного мозга (1-я группа), 10 из которых были в вегетативном состоянии (ВС) и 20 — с синдромом малого сознания (СМС). Тяжелая черепно-мозговая травма была наиболее частой причиной длительных нарушений сознания (53,3%), другие причины были связаны с тяжелыми нарушениями мозгового кровообращения (13,4%), с последствиями разрыва аневризм артерий головного мозга (10%), с постгипоксическим повреждением головного мозга (10%), с последствиями удаления опухолей головного мозга (13,3%). Вторую группу составили 24 пациента с локальными неврологическими симптомами после нарушений мозгового кровообращения. В третью группу включили 40 здоровых добровольцев. Контроль показателей системной гемодинамики осуществляли с помощью многофункционального монитора TFM 3040i (CNSystem Австрия). Измерения артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного объема сердца (УО), минутного объема сердца (МОК) и общего периферического сопротивления (ОПС) осуществляли в реальном масштабе времени. Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ «Статистика-10».

Результаты. У 26 пациентов 1-й группы (86%) не выявили существенных изменений гемодинамики при наклонах на 30° и 60°, у 3-х пациентов данной группы при наклоне на 30° появились признаки ортостатической гипотензии и у 1-го пациента — синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ). Сравнительный анализ показателей гемодинамики у пациентов первой и второй групп не выявил значимых различий, кроме достоверно более высоких значений ЧСС и более низких величин УО в первой группе. Показатели системной гемодинамики в горизонтальном положении достоверно отличались у здоровых добровольцев, и характеризовались более высокими значениями УО и МОК и более низкими значениями АД, ЧСС и ОПС по сравнению с пациентами 1 и 2 групп.

Заключение. В настоящем исследовании выявили гипокINETический тип кровообращения у всех пациентов с повреждениями головного мозга, более выраженный у пациентов с длительными нарушениями сознания после тяжелых повреждений головного мозга. У большинства пациентов данной группы наблюдали удовлетворительную ортостатическую стабильность гемодинамики, в 14% случаев были выявлены разные типы ортостатических нарушений. Пассивная ортостатическая проба, 0–30–60°, примененная в настоящем исследовании, позволила диагностировать ортостатические нарушения при незначительном наклоне до появления клинических симптомов гипоперфузии головного мозга. Это свидетельствует о необходимости проведения гемодинамического мониторинга на начальных этапах вертикализации пациентов.

Ключевые слова: вегетативное состояние; синдром малого сознания; пассивная ортостатическая проба; системная гемодинамика.

The purpose of the study: to study hemodynamic parameters and the degree of its orthostatic stability during verticalization in patients with long-term impairment of consciousness in post-comatose period of brain damage.

Materials and methods. This study included 30 patients with long-term impairment of consciousness caused by severe brain damage (Group 1), 10 of whom were in a vegetative state (VS) and 20 patients had a minimally conscious state (MCS). A severe traumatic brain injury was the most frequent cause of long-term disorders of consciousness (53.3%), other causes were associated with severe disorders of cerebral circulation (13.4%) and following

Адресс для корреспонденции:

Виктор Дороговцев
E-mail: vicdor@yandex.ru

Correspondence to:

Viktor N. Dorogovtsev
E-mail: vicdor@yandex.ru

consequences: rupture of cerebral aneurysms (10%), or post-hypoxic brain damage (10%), or removal of brain tumors (13.3%). The second group was comprised of 24 patients with local neurological symptoms after cerebral circulation disorders. The third group included 40 healthy volunteers. Systemic hemodynamic parameters were monitored using a multifunctional monitor TFM 3040i (CNSystem Austria). Blood pressure (BP), heart rate (HR), stroke volume (SV), cardiac output (CO), and total peripheral resistance (TPR) were measured in real time. The statistical analysis was carried out using the Statistica-10 software package.

Results. 26 patients of the first group (86%) demonstrated satisfactory hemodynamic stability in the tilt test at 30° and 60°; 3 patients of this group presented signs of orthostatic hypotension and 1 patient developed postural orthostatic tachycardia syndrome (SPOT) when tilted by 30°. A comparative analysis of hemodynamic parameters in patients of the first and second groups did not demonstrate significant differences, except for significantly higher HR values and lower SV values in the first group. Parameters of systemic hemodynamics in the horizontal position were significantly different in healthy volunteers, and were characterized by higher SV and CO values and lower BP, HR and TPR values as compared to patients of groups 1 and 2.

Conclusion. This study demonstrated a hypokinetic type of blood circulation in all patients with brain lesions; it was more severe in patients with long-term impaired consciousness after severe brain damage. The majority of patients in this group presented satisfactory orthostatic hemodynamic stability; different types of orthostatic disorders were found in 14% of cases. A passive orthostatic test (0–30–60°) applied in this study allowed to diagnose orthostatic disorders at a slight tilt up to the onset of clinical symptoms of brain hypoperfusion. This indicates the need for hemodynamic monitoring in the early stages of patients' verticalization.

Keywords: *vegetative state; minimally conscious state; passive orthostatic test; systemic hemodynamics*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-12-22

Введение

Повреждения головного мозга травматического и нетравматического генеза сопровождаются нарушениями сознания и требуют проведения интенсивной терапии в реанимационных отделениях. Наиболее частой причиной таких повреждений головного мозга являются тяжелые черепно-мозговые травмы. Такие травмы наблюдаются у 40 пострадавших на 100000 населения [1]. Длительность лечения зависит от динамики неврологических нарушений и колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет, что сопровождается иммобилизацией пациента и развитием иммобилизационного синдрома (ИС), обусловленным длительным постельным режимом. Патологические процессы, составляющие ИС, развиваются в сердечно — сосудистой, легочной, мышечной и др. системах [2] появляются в период интенсивной терапии и после него. Их клиническим проявлением является полиорганная патология: мышечная атрофия, снижение плотности костей, ателектазы легких, пневмонии, снижение ударного и минутного объемов сердца, нейроэндокринные нарушения и др. [3]. В раннем периоде интенсивной терапии основной причиной летальных исходов является само повреждение головного мозга. При увеличении продолжительности интенсивного лечения начинают преобладать причины, связанные с ИС [2]. Для профилактики таких исходов предложена ранняя реабилитация, эффективность которой подтверждена [4]. В системе ранней реабилитации вертикализация занимает важное место. Следует отметить, что под вертикализацией пациентов нельзя прямо понимать перевод пациентов из горизонтального в вертикальное положение. Этот термин предложен для обозначения процесса или метода восстановления способности пациента к поддержанию систем-

Introduction

Traumatic and non-traumatic brain injuries are accompanied by disorders of consciousness and require intensive therapy in intensive care units. Severe traumatic brain injury is the most common cause of such brain damage. Such injuries are observed in 40 patients per 100,000 population [1]. The duration of treatment depends on the dynamics of neurological disorders and varies from several days to several months and even years, which is accompanied by immobilization of the patient and development of immobilization syndrome (IS) due to prolonged bed rest. IS-related pathological processes develop in the cardiovascular, pulmonary, muscular and other systems [2] during the intensive therapy and after it. A multi-organ pathology is its clinical manifestation: muscle atrophy, reduction of bone density, lung atelectasis, pneumonia, reduction of stroke and cardiac outputs, neuroendocrine disorders, etc. [3]. Brain damage is the main cause of death in the early period of intensive care. IS-related causes begin to prevail with the increased ICU stay [2]. Early rehabilitation with confirmed effectiveness is proposed for the prevention of such outcomes [4]. Verticalization is important in the early rehabilitation. It should be noted that patient's verticalization cannot be directly understood as the transfer of patients from the horizontal to the vertical position. This term is proposed to describe the process or technique of restoring patient's ability to maintain systemic hemodynamics at a stable level in the vertical position [5]. Even in healthy individuals, prolonged bed rest causes rapid development of muscle atrophy and orthostatic hemodynamic disorders in the form of orthostatic hypotension [2]. In patients with brain damage accompanied by varying degrees of impairment of consciousness, orthostatic hypotension is often observed during the verticalization [6], which makes passive orthostatic test

ной гемодинамики на стабильном уровне в вертикальном положении [5]. Даже у здоровых индивидов длительный постельный режим вызывает быстрое развитие мышечных атрофий и ортостатических нарушений гемодинамики в виде ортостатической гипотензии [2]. У пациентов с повреждениями головного мозга, сопровождающихся разными степенями нарушения сознания, часто наблюдается ортостатическая гипотензия в процессе вертикализации [6], что делает пассивную ортостатическую пробу информативным диагностическим и прогностическим средством у этой категории больных [7]. Риск развития гипоперфузии головного мозга, в процессе вертикализации пациентов, определяет необходимость гемодинамического мониторинга в начальном периоде реанимационных мероприятий. Главным критерием адекватности регуляции ССС при изменениях положения тела являются показатели систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). Признаком нарушения регуляции является ортостатическая гипотензия (ОГ) — снижение САД и ДАД на 20 и 10 мм рт. ст., соответственно, в наклонном или вертикальном положении по сравнению с их уровнем в горизонтальном положении [8]. ОГ выявляется у 5% здоровых субъектов в возрасте до 50 лет [9], а у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения — в 30% случаев [10]. Особую актуальность представляет изучение ортостатических изменений кровообращения в условиях продолженной реанимации пациентов с длительными нарушениями сознания после тяжелых поражений головного мозга с клинической картиной ВС и с СМС. Вертикализация таких пациентов является крайне важной для проведения комплексных реабилитационных мероприятий, направленных на скорейшее восстановление и предотвращение тяжелых и катастрофических осложнений, связанных с иммобилизационным синдромом. Перед началом разработки принципов вертикализации данного контингента пациентов необходимо было выяснить степень ортостатической устойчивости гемодинамики у пациентов с длительными нарушениями сознания, выживших после тяжелых повреждений головного мозга. Исходя из вышеизложенного была поставлена цель работы: изучить показатели системной гемодинамики и степень ее устойчивости в процессе вертикализации у пациентов с длительными нарушениями сознания в посткоматозном периоде повреждений головного мозга.

Материал и методы

В исследование включили 30 пациентов с длительными нарушениями сознания, вызванными тяжелыми повреждениями головного мозга (1-я группа), 10 из которых были в вегетативном состоянии (ВС) и 20 — с синдромом малого сознания (СМС). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Статистический анализ, который проводили с помощью па-

an informative diagnostic and prognostic tool in this patient population [7]. The risk of brain hypoperfusion during the verticalization of patients determines the need for hemodynamic monitoring in the initial period of the intensive care. Parameters of systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) are the main criteria of the adequacy of the CVS regulation with changes in body position. Orthostatic hypotension (OH), i.e. SBP and DBP drop by 20 and 10 mmHg, respectively, in inclined or vertical position vs. their level in the horizontal position, is a symptom of dysregulation [8]. OH is detected in 5% of healthy subjects under the age of 50 years [9], and in patients with cerebral circulation disorders it is diagnosed in 30% of cases [10]. The study of orthostatic changes in blood circulation in the case of prolonged ICU stay of patients with long-term impaired consciousness after severe brain lesions with a clinical presentation of the VS and MCS is of particular relevance. The verticalization of such patients is extremely important for comprehensive rehabilitation aimed at early recovery and prevention of severe and catastrophic complications associated with immobilization syndrome. Before starting to develop the principles of verticalization of this patient population, it was necessary to find out the degree of orthostatic hemodynamic stability in patients with long-term impaired consciousness who survived a severe brain damage. Based on the above, the following purpose of the study was set: to study hemodynamic parameters and the degree of its orthostatic stability during verticalization in patients with long-term impairment of consciousness in post-comatose period of brain damage.

Materials and Methods

This study included 30 patients with long-term impairment of consciousness caused by severe brain damage (Group 1), 10 of whom were in a vegetative state (VS) and 20 patients had a minimally conscious state (MCS). General and clinical characteristics of patients and healthy volunteers are presented in Table 1. The statistical analysis, which was carried out using the Statistica-10 statistical software package, included the normality of distribution test, the definition of mean values (*M*), standard deviation (*SD*), arithmetic mean error (*m*), T-test (*t*) and significance test (*P*).

The differences were considered significant with $t \geq 2.03$ and $P \leq 0.05$.

Men prevailed (21/9 and 14/10) in both groups of patients, mean age did not differ significantly (45 ± 16.2 and 51.4 ± 18.5 years), constitutional indicators did not differ significantly in both groups. The main causes of brain damage included TBI (53.1% of cases) and CVD (23.1%), including subarachnoid hemorrhages due to ruptured aneurysms and their complications: arterial spasm, intracranial hypertension, etc. Global cerebral ischemia (9.6%) and the condition after removal of large brain tumors (14.2%) were less common causes of severe brain damage. In the vast majority of cases, consequences of CVD and SAH due to rupture of aneurysms (65.2 and 26%, respectively) were the causes of local brain damage. The study was conducted at different time intervals after the onset of the disease: in the first

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.**Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study.**

Indexes	Value of indexes in groups	
	Group 1, n=30	Group 2, n=24
M/F	21/9	14/10
Age, years	45±16.2	51.4±18.5
Height (cm)	169±8.8	172.4±9.6
Weight (kg)	61.6±10.9	79.8±14.1
BWI	21.5±4.6	27±4.6
Diagnosis		
TBI (%)	16 (53.3%)	1 (4.2%)
SAH consequences due to rupture of aneurysms	3 (10%)	2 (8.3%)
Consequences of CVD in the ICA basin	3 (10%)	16 (66.7%)
Consequences of CVD in the VBA basin	1 (3.3%)	3 (12.5%)
Post-hypoxic brain damage	3 (10%)	0 (0%)
Consequences of surgical treatment of brain tumors	4 (13.3%)	2 (8.3%)

Note. M±SD, mean ± standard deviation; BWI — body weight index; TBI — traumatic brain injury; CVD — cerebrovascular disease; SAH — subarachnoid hemorrhage; ICA — internal carotid artery; VBA — vertebrobasilar artery.

Примечание. Indexes — индексы; для табл. 1–3: value of ... in groups — значения в группах; M/F — мужчины/женщины; age, years — возраст, лет; height (cm) — рост; weight (kg) — вес; BWI — индекс массы тела; TBI — черепно-мозговая травма, SAH consequences due to rupture of aneurysms — последствия субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризм; consequences of CVD in the ICA basin — последствия нарушения мозгового кровообращения, бассейн внутренней сонной артерии; consequences of CVD in the VBA basin — последствия нарушения мозгового кровообращения, бассейн вертебробазилярной артерии; post-hypoxic brain damage — постгипоксические повреждения головного мозга; consequences of surgical treatment of brain tumors — последствия хирургического лечения головного мозга. M±SD, среднее значение ± стандартное отклонение.

кета статистических программ «Статистика-10», включал проверку на нормальность распределения, определение средних значений (*M*), стандартного отклонения (*SD*), ошибки средней арифметической (*m*), критерия Стьюдента (*t*) и его достоверности (*p*).

Достоверность различий признавали при значении $t \geq 2,03$, а $p \leq 0,05$.

В обеих группах пациентов преобладали мужчины (21/9 и 14/10, соответственно), средний возраст достоверно не отличался (45±16,2 и 51,4±18,5 лет), конституциональные показатели существенно не различались в обеих группах. Основными причинами повреждений головного мозга были ЧМТ (53,1% случаев) и НМК (23,1%), включая субарахноидальные кровоизлияния вследствие разрывов аневризм и их осложнения: спазм артерий, повышение внутричерепного давления и т.д. Более редкими причинами грубого повреждения головного мозга были глобальная ишемия головного мозга (9,6%) и состояние после удаления больших опухолей головного мозга (14,2%). В подавляющем большинстве случаев причинами локальных повреждений головного мозга были последствия НМК и САК вследствие разрыва аневризм (65,2 и 26% пациентов, соответственно). Исследование проводили в разные интервалы времени от начала болезни: в 1-й группе на 124±101 сутки, во 2-й — на 137±130 сутки ($p > 0,05$) (табл. 1). Как было отмечено выше, в 1-ю группу включили пациентов с длительными нарушениями сознания: в 10-и случаях — находящихся в вегетативном статусе (ВС) и в 20-и — с синдромом малого сознания (СМС). Пациенты с локальными повреждениями головного мозга ($n=24$) были в ясном сознании, в клинической картине преобладали симптомы локального повреждения головного мозга. Группу сравнения составили 40 здоровых добровольцев в возрасте 22–32,5 лет, состояние здоровья которых было подтверждено клиническими и лабораторными исследованиями (табл. 2).

Клинические и биохимические данные крови здоровых добровольцев соответствовали нормальным значениям. Результаты исследования крови пациентов 1-й и 2-й групп не выявили больших различий (табл. 2). Сравнительный анализ лабораторных показателей паци-

group, on day 124±101; in the second group, on day 137±130 ($P > 0.05$) (table 1). As noted above, the first group included patients with long-term disorders of consciousness: in 10 cases they were in the vegetative state (VS) and in 20 cases they had minimally conscious state (MCS). Patients with local brain damage ($n=24$) were in a clear consciousness; symptoms of local brain damage dominated in the clinical picture. The reference group consisted of 40 healthy volunteers aged 22–32.5 years, whose health status was confirmed by clinical and laboratory studies (table 2).

Clinical and biochemical parameters of blood of healthy volunteers were within normal limits. The blood test findings did not demonstrate great differences between patients of groups 1 and 2 (table 2). A comparative analysis of lab test parameters of patients in two groups and healthy subjects demonstrated the following differences: higher values of C-reactive protein and ESR were found in patients, probably due to invasive procedures [11]. Significantly lower values of total protein were found in patients mainly due to decreased albumin level; this may be explained by consequences of liver impairment in the acute period of the disease accompanied by a comatose state, presumably due to sepsis and/or intensive drug therapy [12]. The assumption is confirmed by significantly higher AST and ALT levels in patients compared with healthy subjects. No significant changes in clinical parameters of blood and coagulation system in patients were found.

Inclusion criteria: patients in the VS or with MCS after a traumatic and non-traumatic severe brain injury and with local brain lesions, outside the acute period of the disease, with signs of stabilization of the clinical presentation.

Non-inclusion criteria: frequent extrasystole (more than 10 per minute), ciliary arrhythmia, pathology of heart valves, active inflammation, sepsis, respiratory and heart failure, peripheral or global edema, hypotension (SBP<100 mmHg), severe anemia, renal failure.

Exclusion criteria (inability to carry out protocol-specified tests): orthostatic hypotension and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): increased heart rate in an inclined position by 30 beats/min compared to that in the hor-

Таблица 2. Клинико-биохимические показатели пациентов с диффузными, локальными поражениями головного мозга и здоровых добровольцев ($M \pm SD$).**Table 2. Clinical and biochemical parameters of patients with diffuse, local brain lesions and healthy volunteers.**

Parameters	Values of parameters in groups			Significance of intergroup differences		
	Group 1, n=30	Group 2, n=24	Group 3, n=40	t_{1-2}	t_{1-3}	t_{2-3}
Hemoglobin, g/l	122.00±11.9	119.80±12.7	131.5±8.5	0.57	3.09*	3.77*
RBC, $\times 10^{12}/l$	4.20±0.44	4.30±0.16	4.44±0.30	0.09	2.33*	2.40*
Hematocrit, %	36.20±3.76	38.80±2.33	38.6±2.24	2.65*	2.57*	0.31
WBC, $\times 10^9/l$	7.60±1.57	8.20±2.48	5.77±1.43	0.95	4.24*	4.14*
Platelets, ($\times 10^9/l$)	304.50±94.3	283.80±136.2	240±39.4	0.57	2.90*	1.44
ESR, mm/h	8.70±8.70	12.80±0.70	5.5±2.5	2.10*	1.60	15.70*
Total protein, g/l	63.30±4.20	65.30±1.91	71.7±4.7	1.32	5.02*	10.15*
Albumin, g/l	33.00±6.50	36.20±2.82	40.5±6.5	2.86*	5.07*	3.33*
Total bilirubin, $\mu\text{mol}/l$	7.05±3.08	9.20±5.51	11.2±2.7	1.57	4.93*	1.56
Urea, mmol/l	4.50±1.44	4.80±0.42	3.4±0.6	0.31	3.25*	9.85*
Creatinine, $\mu\text{mol}/l$	56.80±14.90	76.20±18.90	70.5±9.9	3.69*	3.62*	1.36
Glucose, mmol/l	5.00±0.59	5.50±0.69	4.56±0.47	2.71*	2.88*	5.52*
Cholesterol, mmol/l	3.70±0.97	4.00±0.76	4.23±0.66	1.10	2.11*	1.15
ALT, U/L	26.50±14.80	26.20±31.30	11.9±3.9	0.05	4.31*	3.39*
AST, U/L	21.70±8.77	20.00±11.03	18.6±2.5	0.69	0.91	0.91
C-reactive protein, mg/l	14.50±9.88	9.70±1.99	1.53±1.4	2.13*	5.83*	16.71*
APTT, s	31.10±2.78	32.80±4.95	32.0±2.99	1.38	0.15	0.67
Fibrinogen, g/l	3.90±0.99	4.00±1.48	3.85±0.99	0.25	0.15	0.53

Note. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; APTT – activated partial thromboplastin time; t – t-test; * – significance of differences ($P < 0.05$) at $t \geq 2.03$.

Примечание. Для табл. 1, 2: Parameters – параметры; significance of intergroup differences – достоверность межгрупповых различий; RBC – эритроциты; WBC – лейкоциты; platelets – тромбоциты; ESR – СОЭ; total – общий; protein – белок; urea – мочевины; ALT – аланин-аминотрансфераза; AST – аспарат-аминотрансфераза; C-reactive – С-реактивный; APTT – активированное частичное тромбопластиновое время. t – критерий Стьюдента; * – достоверность различий ($p < 0,05$) при $t \geq 2,03$.

ентов двух групп и здоровых субъектов выявил следующие различия: более высокие показатели С-реактивного белка и СОЭ у пациентов, что, вероятно, было связано с инвазивными процедурами [11]. У пациентов выявлены достоверно более низкие значения общего белка, в основном, за счет снижения содержания альбумина, возможным объяснением которого является последствия нарушения функции печени в остром периоде заболевания [12]. Это предположение подтверждается достоверно более высокими показателями АсАТ и АлАТ у пациентов по сравнению со здоровыми субъектами. Значимых изменений клинических показателей крови и свертывающей системы у пациентов не выявили.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты в ВС, или с СМС после тяжелых повреждений головного мозга травматического и нетравматического генеза и с локальными поражениями головного мозга вне острого периода болезни, с признаками стабилизации клинической картины.

Критерии не включения: частая экстрасистолия (более 10 в минуту), мерцательная аритмия, патология клапанов сердца, активный воспалительный процесс, сепсис, дыхательная и сердечная недостаточность, периферические или глобальные отеки, артериальная гипотензия (САД менее 100 мм рт. ст.), выраженная анемия, почечная недостаточность.

Критерии исключения (невозможность проведения полного протокола исследования): развитие ортостатической гипотензии и синдрома постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ): увеличение ЧСС в наклонном положении на 30 уд/мин по сравнению со значением в горизонтальном положении, либо увеличение ЧСС до 120 и более [13].

Всех пациентов, включенных в данное исследование, обследовали одним аппаратным комплексом TFM

изонтальной позиции, или увеличенной частоты сердечных сокращений до 120 и более [13].

Все пациенты, включенные в данное исследование, были обследованы с помощью TFM 3040i аппаратного комплекса с использованием наклонной платформы с электрическим приводом в соответствии с тем же протоколом, который состоял из следующего:

Тест проводился утром на пустой желудок, пациент был помещен на наклонную платформу в горизонтальное положение;

- регистрация всех параметров, подлежащих измерению в реальном времени в течение 10 минут;
- наклон до 30° и регистрация гемодинамических параметров в течение 10 минут. При наступлении критериев исключения: ОН или ПОТС: пациент был немедленно переведен в горизонтальное положение;
- наклон до 60° и регистрация всех параметров в течение 10 минут.

После периода регистрации, субъект вернулся в горизонтальное положение, и электроды были удалены.

Комплексный анализ системных гемодинамических параметров у всех субъектов проводился с помощью multifunctional Task Force Monitor. Следующие параметры были зарегистрированы:

- артериальное давление (САД, ДАД) с помощью осцилометрического метода,
- частота сердечных сокращений с помощью датчика частоты сердечных сокращений; калибровка проводилась с помощью артериального давления один раз в минуту,
- частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась непрерывным измерением интервала R-R во время ЭКГ,
- ЭКГ регистрировалась с помощью четырех электродов, расположенных на груди, с помощью оригинальной техники биполярной двухканальной электрокардиографии.

Выходной сигнал (SO) измерялся с помощью импедансной кардиографии с помощью программного обеспечения по формуле Кубика [14].

3040i с применением наклонного стола (tilt table) с электрическим приводом в условиях единого протокола, который состоял в следующем:

- исследование проводили в утренние часы натощак, пациента размещали на наклонном столе в горизонтальном положении;
- регистрировали все измеряемые параметры в реальном масштабе времени в течение 10 мин.;
- наклон на 30° и регистрация параметров гемодинамики в течение 10 минут. При появлении критериев исключения: ОГ или СПОТ, пациента немедленно переводили в горизонтальное положение;
- наклон испытуемых до 60° и регистрация всех параметров в течение 10 мин.;
- по истечении периода регистрации, испытуемого возвращали в горизонтальное положение и проводили снятие электродов.

Комплексный анализ показателей системной гемодинамики у всех испытуемых проводили с помощью многофункционального монитора Task Force Monitor. Регистрировали следующие показатели:

- брахиальное артериальное давление (САД, ДАД) с применением осциллометрического метода;
- артериального давления за каждое сердечное сокращение (beat to beat) с помощью пальцевого инфракрасного датчика, его калибровку осуществляли с помощью данных брахиального АД 1 раз в минуту;
- частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли с помощью перманентного измерения R–R интервала на ЭКГ;
- ЭКГ регистрировали с помощью четырех электродов, расположенных на грудной клетке, с применением оригинального метода биполярной двухканальной электрокардиографии.

Ударный объем (УО) измеряли с помощью метода импедансной кардиографии с помощью компьютерной программы, в основе которой лежала формула Кубичека [14].

Минутный объем кровообращения (МОК) оценивали как произведение УО и ЧСС,

Общее периферическое сопротивление (ОПС) рассчитывали с помощью компьютера монитора по формуле: $\text{ОПС} = \text{САД} - \text{СВД} \cdot 1332 \cdot 60 / \text{МОК} (\text{л/мин})$, где САД – среднее АД; СВД – системное венозное давление; 1332 – коэффициент перевода данных в систему СИ.

Статистический анализ данных провели с помощью пакета статистических программ «Статистика-10».

Обследование здоровых добровольцев проводили тем же аппаратным комплексом с применением пассивной ортостатической пробы (ПОП) 0–60°. Протокол ПОП 0–30°–60° применили специально для ранней, доклинической диагностики ортостатических нарушений гемодинамики у пациентов с последствиями тяжелых поражений головного мозга. Сравнительный анализ данных здоровых добровольцев и пациентов 1-й и 2-й групп проводили только для положений 0° и 60°.

Одна пациентка 2-й группы после НМК, была исключена из исследования в связи с наличием критерия исключения (САД < 100 мм рт. ст.).

Результаты и обсуждение

Ортостатические изменения гемодинамики у пациентов и здоровых добровольцев представлены в табл. 3.

The cardiac output (CO) was determined as a product of SO and CO.

The total peripheral resistance (TPR) was calculated using a computer monitor according to the formula: $\text{TPR} = \text{mBP} - \text{SVP} \cdot 1332 \cdot 60 / \text{CO} (\text{l/min})$, where mBP is mean blood pressure, SVP is systemic venous pressure, 1332 is the coefficient of data conversion to SI units.

The statistical analysis was carried out using the Statistica-10 software package.

Examination of healthy volunteers was carried out by the same hardware complex using passive orthostatic test (POT) 0–60°. POP protocol 0–30°–60° was used specifically for early, preclinical diagnosis of orthostatic hemodynamic disorders in patients with the consequences of severe brain lesions. A comparative analysis of data from healthy volunteers and group 1 and 2 patients was carried out only for positions at 0° and 60°.

1 patient from group 2 after CVD was withdrawn from the study due to exclusion criterion (SBP < 100 mmHg).

Results and Discussion

Orthostatic hemodynamic changes in patients and healthy volunteers are presented in table 3.

A comparative analysis of hemodynamic parameters in a horizontal position demonstrated a number of significant differences. In healthy volunteers, eukinetic type of blood circulation was observed in a horizontal position. The hypokinetic type prevailed in patients. Significantly higher SO and CO values and lower SBP, DBP, HR, TPR were found in healthy subjects compared to patients (see table. 3). HR was significantly higher and SO was significantly lower in the horizontal position in patients of group 1 than in group 2.

At a tilt of 30°, only insignificant if any changes in hemodynamics were observed in 26 patients of the first group and 23 patients of the second group. In both groups, there was an increase in heart rate by 7%, a decrease in SO by 5% and 9%, respectively, a 4% increase of CO in the first group and 2% decrease in the second group, with minor TPR changes in both groups. The intergroup differences of hemodynamic parameters were the same in the horizontal position and at a tilt of 30°. Orthostatic disorders were found in 2 patients in the VS after TBI, in 1 patient in the VS after post-hypoxic brain damage and in 1 patient with MCS after TBI. One patient developed POTS at the 5th minute of 30° tilt with a HR increase from 92 to 130 beats / min with a tendency to further increase without a decrease in SBP. The test was immediately discontinued. Orthostatic hypotension with a decrease in SBP by 20 mmHg and more within 3–6 minutes of the 30° tilt was observed in 3 patients of the first group at a 30° tilt. The study was immediately stopped, hemodynamic stabilization was observed 2–3 minutes after returning to the horizontal position.

The 60° tilt caused a 10% decrease in SO in patients of groups 1 and 2, and by 26% in healthy subjects compared to the values in the horizontal position. There was a 28.2% increase in heart rate in patients of

Таблица 3. Показатели системной гемодинамики у пациентов с диффузными, локальными повреждениями головного мозга и у здоровых добровольцев при пассивной ортостатической пробе 0–30–60°.
Table 3. Parameters of systemic hemodynamics in patients with diffuse, local brain damage and in healthy volunteers with passive orthostatic test (0–30–60°).

Parameters	Values of parameters in groups			Significance of intergroup differences		
	Group 1, n=26	Group 2, n=23	Group 3, n=40	t_{1-2}	t_{1-3}	t_{2-3}
	$M \pm SD$	$M \pm SD$	$M \pm SD$			
Horizontal position						
Heart rate, beat/min	86.2±17.5	76.6±15.6	66.0±8.8	2.1	6.6*	3.6*
SBP, mmHg	124.1±16.1	121.4±15.4	113.9±8.2	0.6	3.5*	2.6*
DBP, mmHg	85.3±13.9	83.3±12.1	74.0±5.9	0.5	4.7*	4.3*
SO, ml	53.9±11.1	69.2±25.2	102.7±24.6	2.8*	9.7*	5.2*
CO, l/min	4.6±0.7	5.2±1.8	6.7±1.6	1.6	6.5*	3.5*
TPR, dyn·s·cm ⁻⁵	1758.6±298.3	1629.4±492.4	1093.6±249.3	1.1	10.0*	5.9*
30° tilt						
Heart rate, beat/min	92.7±18.3	82.9±17.8		1.9		
SBP, mmHg	123.2±15.4	123.0±16.3		0.04		
DBP, mmHg	88.0±13.9	83.3±12.7		0.4		
SO, ml	51.3±7.1	62.9±22.1		2.5*		
CO, l/min	4.8±1.0	5.1±1.8		0.9		
TPR, dyn·s·cm ⁻⁵	1745.6±402.0	1665.9±465.9		0.6		
60° tilt						
Heart rate, beat/min	110.5±17.7	94.8±18.9	80.8±10.1	3.0*	8.8*	3.9*
SBP, mmHg	127.1±16.8	124.9±20.8	111.9±10.9	0.4	4.5*	3.3*
DBP, mmHg	91.7±14.8	89.0±17.6	75.0±8.9	0.6	5.8*	4.2*
SO, ml	48.7±6.2	61.6±20.3	76.1±12.2	3.0*	10.4*	3.6*
CO, l/min	5.4±0.7	5.8±2.1	6.1±0.9	0.9	3.2*	0.8
TPR, dyn·s·cm ⁻⁵	1583.2±349.5	1502.0±367.4	1174.8±225.6	0.8	5.8*	4.4*

Note. t_{1-2} — t-test for each hemodynamic parameter when comparing variables from groups 1 and 2; t_{1-3} — when comparing variables from groups 1 and 3; t_{2-3} — when comparing variables from groups 2 and 3. * — differences were significant ($P < 0.05$) at $t = 2.03$ and more. Per-protocol populations of groups 1 and 2 were included the statistical analysis.

Примечание. Horizontal position — горизонтальное положение; tilt — наклон; Heart rate — ЧСС; beat — удар; SBP — САД; DBP — ДАД; SO — УО; CO — МОК; TPR — ОПС. t_{1-2} — критерий Стьюдента для каждого параметра гемодинамики при сравнении данных 1-й и 2-й групп; t_{1-3} — при сравнении данных 1-й и 3-й групп; t_{2-3} — при сравнении данных 2-й и 3-й групп. * — различия достоверны ($p < 0,05$) при $t = 2,03$ и более. В статистический анализ были включены пациенты 1-й и 2-й групп, обследованные по полному протоколу.

В статистический анализ включили пациентов 1-й и 2-й групп, обследованных по полному протоколу.

Сравнительный анализ показателей гемодинамики в горизонтальном положении испытуемых выявил ряд достоверных различий. У здоровых добровольцев в горизонтальном положении наблюдали эукинетический тип кровообращения. У пациентов преобладал гипокINETический тип. Достоверно более высокие значения УО и МОК и более низкие показатели САД, ДАД, ЧСС и ОПС выявили у здоровых субъектов по сравнению с пациентами (табл. 3). В горизонтальном положении у пациентов 1-й группы показатели ЧСС были достоверно выше, а УО — достоверно ниже, чем во 2-й группе.

При наклоне на 30° у 26-и пациентов 1-й группы и у 23-х пациентов 2-й группы наблюдали незначительные и недостоверные изменения гемодинамики. В обеих группах наблюдали увеличение ЧСС на 7%, снижение УО на 5 и 9% соответственно, увеличение на 4% МОК в 1-й группе и снижение на 2% этого показателя во 2-й группе, при незначительных изменениях ОПС в обеих группах. Межгрупповые различия гемодинамических параметров в горизонтальном положении и при наклоне

group 1, a 23.4% decrease in patients with local lesions and a 13.6% decrease in healthy subjects. An increase in HR and a moderate decrease in SO in the tilt position caused minor CO changes in the tilt position, which increased from 4.6±0.7 to 5.4±0.7 l/min in patients of group 1 and from 5.2±1.8 to 5.8±2.1 l/min with local lesions. There was a moderate decrease from 6.7±1.6 to 6.1±0.9 l/min in the group of healthy volunteers. TPR slightly decreased in patients of groups 1 and 2, and slightly increased in healthy subjects; all changes in this parameter were insignificant. At a 60° tilt. There was a 2.4% increase in SBP in group 1 patients and a 2.8% increase in patients with local lesions; in the group of healthy subjects, there was a slight decrease in SBP by 1.8%; the changes in SBP values were insignificant ($P > 0.05$).

Changes in systemic hemodynamics determine the SBP deviation with changes in body position. This parameter is an important criterion of the orthostatic hemodynamic stability. The SBP changes during orthostatic tests give basis to diagnose orthostatic circulatory disorders [8]. In this study, orthostatic changes in SBP were insignificant in all groups of subjects who underwent per-protocol examination.

The redistribution of blood, which occurs when a person tilts his head up or in a vertical position is the

не на 30° были одинаковыми. Ортостатические нарушения выявили у 2-х пациентов в ВС после ЧМТ, у 1-го пациента в ВС после постгипоксического повреждения головного мозга и у 1-го пациента с СМС после ЧМТ. У одного пациента на 5-й минуте наклона на 30° развился СПОТ с увеличением ЧСС с 92 до 130 уд/мин с тенденцией к дальнейшему увеличению при отсутствии снижения САД. Исследование немедленно прекратили. У 3-х пациентов 1-й группы при наклоне на 30° наблюдали развитие ортостатической гипотензии со снижением САД на 20 мм рт. ст. и более на 3–6-й минутах наклона на 30°. Исследование немедленно прекратили, через 2–3 минуты после возврата в горизонтальное положение наблюдали стабилизацию гемодинамики.

Наклон на 60° вызвал снижение УО на 10% у пациентов 1-й и 2-й групп, а у здоровых испытуемых на — 26% по сравнению с показателями в горизонтальном положении. Наблюдали увеличение ЧСС на 28,2% у пациентов 1-й группы, на 23,4% — у пациентов с локальными поражениями и на 13,6% — у здоровых испытуемых. Увеличение ЧСС и умеренное снижение УО в наклонном положении явились причиной незначительных изменений МОК в наклонном положении, который увеличился с $4,6 \pm 0,7$ до $5,4 \pm 0,7$ л/мин у пациентов 1-й группы, с $5,2 \pm 1,8$ до $5,8 \pm 2,1$ л/мин с локальными поражениями. В группе здоровых добровольцев произошло умеренное снижение этого показателя с $6,7 \pm 1,6$ до $6,1 \pm 0,9$ л/мин. ОПС у пациентов 1-й и 2-й групп незначительно снижалось, а у здоровых испытуемых несколько повышалось, все изменения данного показателя были недостоверными. При наклоне на 60° у пациентов 1-й группы отмечали увеличение САД на 2,4%, с локальными поражениями — на 2,8%, а в группе здоровых субъектов наблюдали незначительное снижение САД — на 1,8%, изменения показателей САД были недостоверными ($p > 0,05$).

Изменения показателей системной гемодинамики определяют отклонения САД при изменениях положения тела. Данный показатель является важным критерием ортостатической стабильности гемодинамики. Именно изменения САД во время ортостатических проб дают основание диагностировать ортостатические нарушения кровообращения [8]. В настоящем исследовании во всех группах испытуемых, обследованных по полному протоколу, ортостатические изменения САД были незначительными.

Основной причиной ортостатических изменений гемодинамики является перераспределение крови, которое происходит при наклонах человека головой вверх или в вертикальном положении. Изменение положение приводит к депонированию части крови в нижних отделах сосудистой системы, что вызывает снижение венозного притока к сердцу, уменьшению давления наполнения предсердий,

main cause of orthostatic changes in hemodynamics. The change in the position leads to the deposition of blood in the lower parts of the vascular system, which causes a decrease in venous flow to the heart, a decrease in atrial filling pressure, a decrease in SO, activation of sympathetic baroreflex and activation of all adaptive systems of CVS regulation. All these processes that ensure the normal constancy of the distribution of organ blood flows, and, above all, the brain, were discussed in the literature review [15]. It is obvious that in severe brain damage, the function of the most complex structure of blood circulation regulation is impaired, which affects the adaptive processes involved in changes in the position of the body. Under these conditions, verticalization, which is essential for the beginning and successful implementation of rehabilitation measures and potentially preventing ischemic processes in the affected brain should be carried out under the control of hemodynamic parameters. There is a lack of information about orthostatic changes in hemodynamics in patients with long-term impairment of consciousness after severe traumatic and non-traumatic brain damage. Literary data are related either to acute periods or to the nearest time intervals. It is shown that OH is observed in more than a half of stroke patients, which significantly affects their rehabilitation [16]. In patients after severe TBI who are unconscious, verticalization causes OH in most cases [17]. These data are not consistent with the results of this study, which may be due to different time of verticalization attempts after the onset of the disease. The same study showed that the same protocol of verticalization using a device for walk simulation in a tilt position contributes to a significant reduction in orthostatic hemodynamic disorders. More and more studies show that this type of verticalization accelerates patients' recovery from the VS and MCS and reduces the ICU stay [18, 19]. The causes of orthostatic disorders in such patients are diverse. They are associated with impaired regulation of the sympathetic system, blockade of the calf muscle pump caused by paralysis and low muscle tone of anti-gravity muscles [20]. Most patients with cerebral circulation disorders suffer from arterial hypertension (AH), whose drug treatment of may be complicated by OH [21]. It should be noted that normally, with changes in the body position, the constancy of organ blood flows is ensured not only by the activation of the autonomous sympathetic nervous system, but also by the renin-angiotensin-aldosterone system, sympathoadrenal and hypothalamic-pituitary systems [22]. Inadequate activation of individual parts of this adaptive system can cause orthostatic hemodynamic disorders [23, 24]. The absence of significant SBP changes during changes of the body position is an objective criterion of adequate function of all adaptive systems. At the same time, the SBP stability in patients with consequences of severe brain damage does not mean the preservation of physiological mecha-

уменьшения УО, активации симпатического барорефлекса и активации всех адаптивных систем регуляции ССС. Все эти процессы, обеспечивающие в норме постоянство распределения органного кровотока, и, прежде всего, головного мозга, рассмотрены нами в обзоре литературы [15]. Совершенно очевидно, что при тяжелых повреждениях головного мозга происходит нарушение функции сложнейшей структуры регуляции кровообращения, что влияет на адаптивные процессы при изменениях положения тела. В этих условиях вертикализация, которая является крайне необходимой для начала и успешной реализации реабилитационных мероприятий, но несущая угрозу углубления ишемии в пораженном головном мозге, должна проводиться под контролем гемодинамических параметров. Существует дефицит информации об ортостатических изменениях гемодинамики у пациентов с длительными сроками нарушения сознания после тяжелых повреждений головного мозга травматического и нетравматического генеза. Представленные в литературе данные касаются либо острого периода, либо ближайшего к нему интервала времени. Показано, что ОГ наблюдается у более чем половины пациентов, перенесших инсульт, что значительно влияет на их реабилитацию [16]. У пациентов после тяжелой ЧМТ, находящихся в бессознательном состоянии вертикализация в большинстве случаев вызывает ОГ [17]. Эти данные не согласуются с результатами настоящего исследования, что может быть связано с разными периодами вертикализации. В том же исследовании показано, что тот же протокол вертикализации с применением приспособления для имитации шагов в наклонном положении способствует значительному снижению ортостатических нарушений гемодинамики. Все больше появляется исследований, в которых показано, что такой вид вертикализации ускоряет выход пациентов из ВС и СМС сознания и сокращает сроки пребывания пациентов в реанимационных отделениях [18, 19]. Причины ортостатических нарушений у таких пациентов многообразны. Их связывают с нарушением регуляции симпатической системы, блокадой венозного насоса ног, вызванного параличами и низким мышечным тонусом антигравитационных мышц [20]. Большинство пациентов с нарушениями мозгового кровообращения страдают артериальной гипертензией (АГ), медикаментозное лечение которой, может осложниться ОГ [21]. Необходимо отметить, что в норме при изменениях положения тела постоянство органного кровотока обеспечивается не только активацией автономной симпатической нервной системы, но и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарной системами [22]. Неадекватная активация отдельных частей этой адаптивной системы может стать причиной ортостатических нарушений гемодинамики [23, 24]. Отсутствие

nisms of blood circulation regulation. Probably, severe diffuse brain damage contributes to the activation of other mechanisms of orthostatic stabilization of blood circulation, which require further study.

It is important to emphasize that the patients enrolled in this study survived an acute period of brain damage of various origin and intensive care in intensive care units. The in-hospital mortality rate is 14% [25] among patients hospitalized due to severe traumatic brain injuries and 21.3% [26] among patients with acute stroke. The presented data on hemodynamic stability in 86% of patients who survived severe brain damage were obtained in patients outside the acute period (124 ± 101.7 days after the onset of the disease), which suggests that such hemodynamic stability is one of the conditions determining survival in extreme conditions. This stability may also be explained by peculiarities of management of patients in the intensive care units, where the study was carried out.

Conclusion

This study demonstrated a hypokinetic type of blood circulation in all patients with brain lesions; it was more severe in patients with long-term impaired consciousness after severe brain damage. The majority of patients in this group presented satisfactory orthostatic hemodynamic stability; different types of orthostatic disorders were found in 14% of cases. A passive orthostatic test ($0-30-60^\circ$) allowed to diagnose orthostatic disorders at a slight tilt up to the onset of clinical symptoms of brain hypoperfusion. The obtained data indicate the need for hemodynamic monitoring in the early stages of patients' verticalization.

значительных изменений САД при смене положения тела является объективным критерием адекватной функции всех адаптивных систем. Вместе с тем, стабильность САД у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга вовсе не означает сохранность физиологических механизмов регуляции кровообращения. Вероятно, тяжелые диффузные повреждения головного мозга способствуют активации иных механизмов ортостатической стабилизации кровообращения, которые требуют изучения.

Важно подчеркнуть, что пациенты, включенные в данное исследование, выжили после интенсивного лечения в остром периоде повреждений головного мозга различного генеза. Летальность среди пациентов с тяжелыми черепно-мозговыми травмами составляет 14% [25], от инсульта в остром периоде — 21,3% [26]. Представленные данные о стабильности гемодинамики у 86% пациентов, выживших после тяжелых повреждений головного мозга, были получены у пациентов вне острого периода повреждений ($124 \pm 101,7$ дней после начала заболевания), что позволяет предположить, что

такая стабильность гемодинамики является одним из условий выживания организма в экстремальных условиях. Другим объяснением подобной стабильности могут быть особенности ведения пациентов в палатах реанимационных отделений, где провели представленное исследование.

Заключение

В настоящем исследовании выявили гипоксический тип кровообращения у всех пациентов с повреждениями головного мозга, более выраженный у пациентов с длительными нарушениями

сознания после тяжелых повреждений головного мозга. У большинства пациентов данной группы наблюдали удовлетворительную ортостатическую стабильность гемодинамики, в 14% случаев выявили разные типы ортостатических нарушений. Пассивная ортостатическая проба 0–30–60° позволяет диагностировать ортостатические нарушения при незначительном наклоне до появления клинических симптомов гипоперфузии головного мозга. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения гемодинамического мониторинга на начальных этапах вертикализации пациентов.

Литература

1. Gardner A.J., Zafonte R. Neuroepidemiology of traumatic brain injury. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 138: 207–223. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00012-4. PMID: 27637960
2. Dittmer D.K., Teasell R. Complications of immobilization and bed rest. Part 1: Musculoskeletal and cardiovascular complications. *Can. Fam. Physician.* 1993; 39: 1428–1432, 1435–1437. PMID: 8324411
3. Белкин А.А., Алашеев А.М., Давыдова Н.С., Левит А.Л., Халин А.В. Обоснование реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром). *Вестн. восстанов. медицины.* 2014; 1: 37–43.
4. Frazzitta G., Zivi I., Valsecchi R., Bonini S., Maffia S., Molatore K., Sebastianelli L., Zarucchi A., Matteri D., Ercoli G., Maestri R., Saltuari L. Effectiveness of a very early stepping verticalization protocol in severe acquired brain injured patients: a randomized pilot study in ICU. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158030. DOI: 10.1371/journal.pone.0158030. PMID: 27447483
5. Щербак С.Г., Терешин А.Е., Голота А.С., Крассий А.Б. Вертикализация: обоснование ключевой роли в общей системе реабилитации. *Вестн. восстанов. медицины.* 2011; 3: 60–62.
6. Luther M.S., Krewer C., Müller F., Koenig E. Orthostatic circulatory disorders in early neurorehabilitation: a case report and management overview. *Brain Inj.* 2007; 21 (7): 763–767. DOI: 10.1080/02699050701481639. PMID: 17653950
7. Krewer C., Luther M., Koenig E., Müller F. Tilt table therapies for patients with severe disorders of consciousness: a randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0143180. DOI: 10.1371/journal.pone.0143180. PMID: 26623651
8. Streeten D.H., Auchincloss J.H.Jr., Anderson G.H.Jr., Richardson R.L., Thomas F.D., Miller J.W. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension.* 1985; 7 (2): 196–203. DOI: 10.1161/01.HYP.7.2.196. PMID: 3980066
9. Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (7): 848–860. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084. PMID: 26271068
10. Phipps M.S., Schmid A.A., Kapoor J.R., Peixoto A.J., Williams L.S., Bravata D.M. Orthostatic hypotension among outpatients with ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2012; 314 (1–2): 62–65. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.031. PMID: 22099880
11. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. М., 2015: 13–14.
12. Меньшиков В.В., Долгов В.В. (ред.). Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 928. ISBN 978-5-9704-2129-1
13. Grubb B.P., Kanjwal Y., Kosinski D.J. The postural tachycardia syndrome: a concise guide to diagnosis and management. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17 (1): 108–112. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2005.00318.x. PMID: 16426415
14. Kubicek W.G., Patterson R.P., Witssoe D.A. Impedance cardiography is noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of cardiovascular system. *Ann. NY Acad. Sci.* 1970; 170 (2): 724–732. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1970.tb17735.x
15. Дороговцев В.Н., Гречко А.В. Значение ортостатических изменений кровообращения в развитии сосудистых нарушений. *Клин. медицина.* 2017; 95 (11): 977–986. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-977-986
16. Kong K.H., Chuo A.M. Incidence and outcome of orthostatic hypotension in stroke patients undergoing rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84 (4): 559–562. DOI: 10.1053/apmr.2003.50040. PMID: 12690595
17. Luther M.S., Krewer C., Müller F., Koenig E. Comparison of orthostatic reactions of patients still unconscious within the first three months of

References

1. Gardner A.J., Zafonte R. Neuroepidemiology of traumatic brain injury. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 138: 207–223. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00012-4. PMID: 27637960
2. Dittmer D.K., Teasell R. Complications of immobilization and bed rest. Part 1: Musculoskeletal and cardiovascular complications. *Can. Fam. Physician.* 1993; 39: 1428–1432, 1435–1437. PMID: 8324411
3. Belkin A.A., Alasheyev A.M., Davydova N.S., Levit A.L., Khalin A.V. Basing for emergency rehabilitation in the prevention and treatment of «post intensive care» syndrome (PIC syndrome). *Vestnik Vosstanovitelnoi Meditsiny.* 2014; 1: 37–43. [In Russ.]
4. Frazzitta G., Zivi I., Valsecchi R., Bonini S., Maffia S., Molatore K., Sebastianelli L., Zarucchi A., Matteri D., Ercoli G., Maestri R., Saltuari L. Effectiveness of a very early stepping verticalization protocol in severe acquired brain injured patients: a randomized pilot study in ICU. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158030. DOI: 10.1371/journal.pone.0158030. PMID: 27447483
5. Shcherbak S.G., Tereshin A.E., Golota A.S., Krassiy A.B. Verticalization: the rationale for the key role in the overall rehabilitation system. *Vestnik Vosstanovitelnoi Meditsiny.* 2011; 3: 60–62. [In Russ.]
6. Luther M.S., Krewer C., Müller F., Koenig E. Orthostatic circulatory disorders in early neurorehabilitation: a case report and management overview. *Brain Inj.* 2007; 21 (7): 763–767. DOI: 10.1080/02699050701481639. PMID: 17653950
7. Krewer C., Luther M., Koenig E., Müller F. Tilt table therapies for patients with severe disorders of consciousness: a randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0143180. DOI: 10.1371/journal.pone.0143180. PMID: 26623651
8. Streeten D.H., Auchincloss J.H.Jr., Anderson G.H.Jr., Richardson R.L., Thomas F.D., Miller J.W. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension.* 1985; 7 (2): 196–203. DOI: 10.1161/01.HYP.7.2.196. PMID: 3980066
9. Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (7): 848–860. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084. PMID: 26271068
10. Phipps M.S., Schmid A.A., Kapoor J.R., Peixoto A.J., Williams L.S., Bravata D.M. Orthostatic hypotension among outpatients with ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2012; 314 (1–2): 62–65. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.031. PMID: 22099880
11. Velkov V.V. Comprehensive laboratory diagnosis of systemic infections and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. Moscow; 2015: 13–14. [In Russ.]
12. Menshikov V.V., Dolgov V.V. (eds.). Clinical laboratory diagnosis. National leadership. v. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 928. ISBN 978-5-9704-2129-1. [In Russ.]
13. Grubb B.P., Kanjwal Y., Kosinski D.J. The postural tachycardia syndrome: a concise guide to diagnosis and management. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17 (1): 108–112. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2005.00318.x. PMID: 16426415
14. Kubicek W.G., Patterson R.P., Witssoe D.A. Impedance cardiography is noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of cardiovascular system. *Ann. NY Acad. Sci.* 1970; 170 (2): 724–732. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1970.tb17735.x
15. Dorogovtsev V.N., Grechko A.V. The role of orthostatic circulatory changes in the development of vascular disorders. *Klinicheskaya Meditsina.* 2017; 95 (11): 977–986. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-977-986. [In Russ.]
16. Kong K.H., Chuo A.M. Incidence and outcome of orthostatic hypotension in stroke patients undergoing rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84 (4): 559–562. DOI: 10.1053/apmr.2003.50040. PMID: 12690595
17. Luther M.S., Krewer C., Müller F., Koenig E. Comparison of orthostatic reactions of patients still unconscious within the first three months of

- brain injury on a tilt table with and without integrated stepping. A prospective, randomized crossover pilot trial. *Clin. Rehabil.* 2008; 22 (12): 1034–1041. DOI: 10.1177/0269215508092821. PMID: 19052242
18. Elliott L., Coleman M., Shiel A., Wilson B.A., Badwan D., Menon D., Pickard J. Effect of posture on levels of arousal and awareness in vegetative and minimally conscious state patients: a preliminary investigation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76 (2): 298–299. DOI: 10.1136/jnnp.2004.047357. PMID: 15654064
 19. Wilson B.A., Dhamapurkar S., Tunnard C., Watson P., Florschütz G. The effect of positioning on the level of arousal and awareness in patients in the vegetative state or the minimally conscious state: a replication and extension of the previous findings. *Brain Impairment.* 2013; 14 (3): 475–479. DOI: 10.1017/BrImp.2013.34
 20. Riberholt C.G., Thorlund J.B., Mehlsen J., Nordenbo A. Patients with severe acquired brain injury show increased arousal in tilt-table training. *Dan. Med. J.* 2013; 60 (12): A4739. PMID: 24355448
 21. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1996; 46 (5): 1470. DOI: 10.1212/WNL.46.5.1470. PMID: 8628505
 22. Jarvis S., Shibata S., Okada Y., Levine B., Fu Q. Neural-humoral responses during head-up tilt in healthy young white and black women. *Front. Physiol.* 2014; 5: 86. DOI: 10.3389/fphys.2014.00086. PMID: 24624092
 23. Jardine D., Melton I., Crozier I., Bennett S., Donald R., Ikram H. Neurohormonal response to head-up tilt and its role in vasovagal syncope. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (9): 1302–1306. DOI: 10.1016/S0002-9149(9X)00084-9. PMID: 9164914
 24. Greenleaf J.E., Petersen T.W., Gabrielsen A., Pump B., Bie P., Christensen N.J., Warberg J., Videbaek R., Simonson S.R., Norsk P. Low LBNP tolerance in men is associated with attenuated activation of the renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279 (3): R822–R829. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.279.3.R822. PMID: 10956239
 25. Leijdesdorff H.A., van Dijk J.T., Krijnen P., Vleggeert-Lankamp C.L., Schipper I.B.; Regional Trauma Center West-Netherlands' Research Group. Injury pattern, hospital triage, and mortality of 1250 patients with severe traumatic brain injury caused by road traffic accidents. *J. Neurotrauma.* 2014; 31 (5): 459–465. DOI: 10.1089/neu.2013.3111. PMID: 24093437
 26. Tsiogoulis G., Katsanos A., Patousi A., Pikilidou M., Biribilis T., Mantatzis M., Yavropoulou M., Zompola C., Triantafyllou S., Papanas N., Skendros P., Terzoudi A., Georgiadis G.S., Zebekakis P., Maltezos E., Piperidou C., Heliopoulos I., Vadikolias K. Stroke recurrence and mortality in northeastern Greece: the Evros Stroke Registry. *J. Neurol.* 2018; 265 (10): 2379–2387. DOI: 10.1007/s00415-018-9005-6. PMID: 30128708

Поступила 16.10.18

Received 16.10.18

Ятрогения в реанимационной практикеО. И. Косухина¹, Е. С. Каченкова², Г. Н. Германов², Ю. В. Збруева³¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1² Московский городской институт естественных и спортивных технологий Минздрава России, Россия, 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 1, к. 1³ Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121**Iatrogenesis in the Intensive Care**Oksana I. Kosukhina¹, Ekaterina S. Kachenkova², Gennadiy N. Germanov², Yuliya V. Zbrueva³A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia
20 Delegatskaya Str., Build 1, 127473 Moscow, Russia² Moscow City Institute of Natural Sciences and Sports Technologies, Russian Ministry of Health,
1 Chechulina Str., Bldg. 1, 105568 Moscow, Russia³ Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia,
121 Bakinskaya Str., 414000 Astrakhan, Russia

Вопрос ятрогении в медицинской практике актуален: согласно данным литературы, в лечебных учреждениях Министерства здравоохранения Российской Федерации около 50,0% дефектов в оказании медицинской помощи допускается хирургами, среди которых преобладают дефекты диагностики (80,0%) по причине неполноценного обследования пациентов и отсутствия за ними динамического наблюдения. Наряду с хирургами, в первую пятерку, по количеству выявленных дефектов оказания медицинской помощи, входят анестезиологи-реаниматологи (около 30,0%).

Цель исследования — профилактика ятрогений в практике анестезиолога-реаниматолога.

Материалы и методы. Провели анализ результатов медицинской судебной экспертизы об оказании медицинской помощи пациенту после получения ножевых ранений.

Результаты. Установили непосредственную причину смерти больного, причинно-следственную связь между выявленными дефектами оказания медицинской помощи и летальным исходом.

Заключение. Проведенное исследование способствует предотвращению ятрогений и вносит вклад в улучшение качества оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: дефект; неблагоприятный исход; медицинская помощь; летальный исход; причинно-следственная связь

The problem of iatrogenesis in the medical practice is still urgent: according to published data, in healthcare institutions of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, about 50.0% of errors in medical care are made by surgeons; among these errors, diagnostic errors prevail (80.0 %) due to improper examination of patients and lack of follow up. Together with surgeons, anesthesiologists and intensivists are in the top five of physicians who demonstrated the greatest number of defects in medical care (about 30.0%).

The purpose of our study is prevention of iatrogenesis in the intensive care unit (ICU).

Materials and methods. We analyzed findings of the forensic examination and evaluation of medical care of a patient with knife wounds.

Results. We determined the immediate cause of death, and describe the causal link between the outcome and identified defects in the medical care.

Conclusion. Preventing the iatrogenesis in ICU is right strategy to improve the medical care quality.

Keywords: defect; unfavorable outcome; medical care; death; causal relationship

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-23-27

Введение

Актуальность проблемы нежелательных исходов в медицинской практике обусловлена необходимостью расширения знаний в этой области.

Согласно данным литературы, в лечебных учреждениях Министерства здравоохранения Рос-

Introduction

The problem of unfavorable outcomes in medical practice is urgent because we still lack knowledge in this area.

According to literary data, in healthcare institutions of the Ministry of Health of the Russian Federa-

Адрес для корреспонденции:

Оксана Косухина
E-mail: u967nk@yandex.ru

Correspondence to:

Oksana I. Kosukhina
E-mail: u967nk@yandex.ru

сийской Федерации около 50,0% дефектов в оказании медицинской помощи допускается хирургами, среди которых преобладают дефекты диагностики (80,0%) по причине неполноценного обследования пациентов и отсутствия за ними динамического наблюдения. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению применения хирургических методов лечения в условиях недостаточной профилактической поддержки. Наряду с хирургами, в первую пятерку по количеству выявленных дефектов оказания медицинской помощи, входят анестезиологи-реаниматологи (около 30,0%) [1–3].

Проблема оценки дефектов оказания медицинской помощи, неблагоприятных исходов и причинно-следственной связи между ними продолжает оставаться одним из важных и сложных вопросов судебно-медицинской экспертизы. При оказании медицинской помощи возраст большинства пациентов, при лечении которых возникали разногласия в отношении оказанной анестезиолого-реанимационной помощи, составлял менее 60 лет. В подавляющем большинстве случаев (84,9%) претензии к медицинским работникам были инициированы при оказании экстренной медицинской помощи. Из общего числа проведенных комиссионных судебно-медицинских экспертиз дефекты медицинской помощи (МП), оказываемой врачами анестезиологами-реаниматологами, были выявлены в 45,6%. Необходимо признать, что в случаях (54,4%), когда комиссия экспертов не выявила признаков ненадлежащего оказания МП, обращает на себя внимание тот факт, что поводами к судебному иску пациентов и их родственников были нарушены деонтологические принципы работы врача [4–7].

Дефекты, выявленные при оказании анестезиолого-реанимационной помощи, были разделены на 3 группы: дефекты лечения (63,7%), дефекты диагностики (5,5%) и организационные дефекты МП (30,7%).

Под дефектом медицинской помощи должен пониматься ее недостаток в виде действия или бездействия медицинского персонала, являющийся нарушением действующих руководящих документов (порядков оказания и стандартов медицинской помощи, клинических рекомендаций, правил, инструкций, руководств, положений, директив, приказов) и выразившийся в неправильном оказании (неоказании) медицинской помощи (профилактике, диагностике, лечении и реабилитации) [8].

Наблюдение из экспертной практики

Из материалов по факту смерти гр. Н, 19-ти лет, известно, что данный гражданин получил ножевое ранение и в ходе проведения хирургической операции скончался. Диагноз при поступлении: «Проникающее ранение грудной клетки слева и левой поясничной области, проникающее в грудную полость. Диагноз заключительный клиниче-

tion, about 50.0% of errors in medical care are made by surgeons; among these errors, diagnostic errors prevail (80.0 %) due to improper examination of patients and lack of follow up. At present, there is a tendency toward a more frequent use of surgical methods of treatment; at that, the preventive support is insufficient. Together with surgeons, anesthesiologists and intensivists are at the top five of physicians who demonstrated the greatest number of defects in medical care (about 30.0%) [1–3].

The problem of evaluation of defects in medical care, unfavorable outcomes and causal relationship between them is still one of important and complex issues of forensic medical examination. Controversy was mainly observed while rendering intensive care to patients aged less than 60 years. In the vast majority of cases (84.9%), claims against health workers were related to the emergency medical care. Of the total number of forensic examinations conducted by the forensic commission, defects in medical care provided by anesthesiologists and intensivists were found in 45.6% of cases. It should be admitted that in cases (54.4%), when the council of experts did not find signs of improper medical care, principles of deontology were violated by a doctor resulting in lawsuits initiated by patients or their relatives [4–7].

Defects in anesthesiological and intensive care were divided into three groups: treatment defects (63.7%), diagnostic defects (5.5%) and organizational defects (30.7%).

The defect of medical care should be defined as its lack in the form of medical staff's activity or failure, which is a violation of the existing guidelines (procedures and standards of medical care, clinical recommendations, rules, instructions, guidelines, regulations, directives, and orders) expressed as wrong provision (failure) of medical care (prevention, diagnosis, treatment, and rehabilitation) [8].

Clinical case from the expert's practice

Records concerning the death of patient N., 19 years old, demonstrate that he was stabbed and died during the surgery. Diagnosis on admission: «Penetrating chest wound on the left and a wound of the left lumbar region penetrating into the chest cavity. The final clinical diagnosis: Penetrating knife chest wound on the left and a wound of the left lumbar region penetrating into the chest cavity. II–III degree post-hemorrhagic shock. Hemothorax. Hemoperitoneum. Wound of the left lung and the diaphragm».

Wound tracts were examined before evisceration. There is a perforating linear damage of muscles and parietal pleura in the intercostal space along the 5th left intercostal space, from the left mid-clavicle to mid-axillary line, sutured with nodular sutures; sutures are competent. A perforating sutured injury of the upper lobe of the left lung was found. The wound entry hole is located on the front surface of the lung, and the exit hole is on the interlobular surface. The length of the

ский: Проникающее ножевое ранение грудной клетки слева и поясничной области слева, проникающее в брюшную полость. Постгеморрагический шок II–III степени. Гемоторакс. Гемоперитонеум. Ранение левого легкого и диафрагмы».

До извлечения органокомплекса исследовались раневые каналы. По ходу 5-го межреберья слева от средне-ключичной до средне-подмышечной линии имеется сквозное линейное повреждение мышц и пристеночной плевры межреберья ушитое узловыми швами, швы состоятельны. Обнаружено сквозное ушитое повреждение верхней доли левого легкого. Входное повреждение располагается на передней поверхности легкого, выходное — на междолевой поверхности. Длина входного повреждения — 1 см, выходного — 0,5 см. На междолевой поверхности нижней доли левого легкого в проекции выходного повреждения темно-красное блестящее кровоизлияние размером 1×1,5 см. Длина раневого канала в толще ткани легкого — 3 см. Длина раневого канала от операционной раны по средне-ключичной линии до выходного повреждения на верхней доле левого легкого — 7 см. Стенки раневого канала ровные, с обширными темно-красными блестящими кровоизлияниями. Раневой канал от раны на левой задне-боковой поверхности грудной клетки идет в направлении сзади наперед, слева направо. По ходу раневого канала имеется сквозное косопоперечное повреждение мышц 10-го межреберья по задне-подмышечной линии. Длина повреждения со стороны пристеночной плевры — 1,6 см, это повреждение не ушито. Далее — сквозное повреждение задней части левого купола диафрагмы длиной 1,2 см — по грудинной поверхности и длиной 0,9 см — по брюшинной поверхности. Повреждение не ушито. Данное сквозное повреждение тампонируется фрагментом фартука большого сальника. Раневой канал слепо заканчивается в верхнем этаже брюшной полости. В клетчатке фартука большого сальника, тампонирующего повреждение диафрагмы темно-красное блестящее кровоизлияние. Длина раневого канала — 8,5 см. Стенки раневого канала ровные, с обширными темно-красными блестящими кровоизлияниями. Внутренние органы расположены правильно. В левой плевральной полости около 100 мл красновато-бурой жидкости, в верхнем этаже брюшной полости левее срединной линии следы темной жидкой крови. В трахее, бронхах различного, преимущественно крупного и среднего калибра правого легкого и верхней доли левого легкого имеются единичные белесовато-серые кусочки, напоминающие желудочное содержимое. Левое легкое, особенно нижняя доля значительно уменьшено в размерах. Под легочной плеврой прикорневых отделов легких точечные и мелкопятнистые темно-красные блестящие кровоизлияния. В перикарде, преимущественно по задней поверхности, точечные и мелкопятнистые темно-красные блестящие кровоизлияния.

entry hole is 1 cm, and the length of the exit hole is 0.5 cm. There is dark red brilliant hemorrhage (1×1.5 cm) on the interlobular surface of the lower lobe of the left lung at the projection of the exit hole. The length of the wound tract in the lung tissue is 3 cm. The length of the wound tract from the surgical wound along the mid-clavicle line to the exit hole on the upper lobe of the left lung is 7 cm. Wound tract walls are even, with large dark-red brilliant hemorrhage. The wound tract from the wound on the left posterior-lateral surface of the chest goes from back to front and from left to right. In the wound tract, there is a perforating oblique transverse damage of muscles of the 10th intercostal space along the posterior axillary line. The length of the injury on the parietal pleura is 1.6 cm; this wound is not sutured. Then there is a penetrating injury of the posterior part of the left cupula of the diaphragm 1.2 cm long along the sternal surface and 0.9 cm long along the peritoneal surface. The wound is not sutured. This perforating injury is tamponed with the omental apron. The wound tract ends in the upper part of the abdominal cavity without any exit hole. There is dark-red brilliant hemorrhage in the tissue of the omental apron which tampons the diaphragm injury. The length of the wound tract is 8.5 cm. Wound tract walls are even, with large dark-red brilliant hemorrhage. The internal organs appear regular in location. There is about 100 ml of reddish-brown liquid in the left pleural cavity; there are traces of dark liquid blood in the upper part of the abdominal cavity to the left of the median line. There are solitary whitish-gray pieces resembling gastric contents in the trachea and medium and large bronchi of the right lung and upper lobe of the left lung. The left lung, especially its lower lobe, is significantly reduced in size. There are petechia and purpura under the pulmonary pleura of the root sections of the lungs. There are petechia and purpura in the pericardium, mainly on the posterior surface.

Clinical data, findings of forensic medical examination and histological findings suggest that the patient has died from acute hypoxia due to aspiration of gastric contents into the respiratory tract, complicated by bronchospasm as a result of unsuccessful attempts to intubate the patient.

The following questions were raised before the council of experts:

«Was the medical examination and preoperative preparation sufficient taking into account patient's state and conditions in the healthcare institution?»

«Was the urgent care rendered in a full volume and at due time on patient's admission?»

«Were there errors in anesthesia and intensive care? If there were, what exactly were the organizational, tactical and technical defects?»

The diagnostic tests and examinations carried out on admission were sufficient for diagnosis and selection of the correct treatment strategy.

However, while preparing patient N. to the surgery, no gastric probing was performed for its empty-

Результаты и обсуждение

Клинические данные, результаты судебно-медицинской экспертизы трупа гр. Н и результаты гистологического исследования позволяют заключить, что смерть его наступила от острой гипоксии в связи с аспирацией желудочного содержимого в дыхательные пути, осложнившейся бронхоспазмом в результате неудачных попыток интубации больного.

Перед комиссией экспертов были поставлены следующие вопросы:

«В достаточном ли объеме в лечебном учреждении произведено обследование больного и предоперационная его подготовка с учетом условий, имеющихся в лечебном учреждении и состоянии больного?»

«В полном ли объеме и своевременно ли оказана первая медицинская помощь гр. Н. при его поступлении в больницу?»

«Имелись ли недостатки при даче наркоза и проведении реанимационных мероприятий? Если имелись, то в чем конкретно выразились дефекты организационного, тактического и технического характеров?»

При поступлении гр. Н в лечебное учреждение объем проведенных ему диагностических исследований и обследования был достаточен для постановки диагноза, выработки правильной тактики лечения.

Однако при подготовке гр. Н. к операции не было выполнено показанное в данном случае зондирование желудка для его опорожнения и профилактики осложнений в виде регургитации содержимого желудка в дыхательные пути.

Разработанный хирургом и анестезиологом план оказания медицинской помощи гр. Н в поселковой больнице был правильным и достаточным по объему. Однако при его реализации возникли технические трудности (невозможность проведения интубации трахеи). Операция была проведена под общей анестезией и масочной искусственной вентилицией легких.

Масочная вентиляция с тотальной мышечной релаксацией, длившаяся около 1,5 часов, при проведении наркоза гр. Н. при отсутствии зонда в желудке, привела к осложнению — регургитации с последующим развитием у пострадавшего рефлексаторной остановки сердца.

Имевшиеся у гр. Н. два проникающих ранения левой половины грудной клетки с повреждением левого легкого и купола диафрагмы, сопровождавшиеся кровопотерей (объемом не менее 500 мл), острой дыхательной недостаточностью, геморрагическим и плевропульмональным шоком квалифицируются как тяжкий вред здоровью по признаку опасности для жизни.

Причиной смерти гр. Н. явилась рефлексаторная остановка сердца на фоне развившейся острой

инг and prevention of complications in the form of regurgitation of the gastric contents into the respiratory tract, although it was indicated in this case.

The plan of medical care of patient N. in the village hospital developed by the surgeon and anesthesiologist was correct and sufficient. However, there were technical difficulties (impossibility of tracheal intubation) during its implementation. The surgery was performed under general anesthesia and mask lung ventilation.

The mask ventilation with total muscle relaxation, which lasted about 1.5 hours, during anesthesia without a gastric tube resulted in a complication, i.e. regurgitation with subsequent reflex cardiac arrest.

Two penetrating wounds of the left half of the chest with an injury of the left lung and the cupula of the diaphragm accompanied by blood loss (not less than 500 ml), acute respiratory failure, hemorrhagic and pleuropulmonary shock are classified as a serious life-threatening damage.

It was a reflex cardiac arrest due to acute respiratory failure caused by aspiration of the gastric contents into the upper respiratory tract that became the cause of death of patient N., and not the injuries he had. These complications are mainly due to the defect of preoperative (anesthetic) preparation of patient N. to the surgery.

Patient N. was admitted 25–30 minutes after the injury, i.e. he was hospitalized at due time.

No errors in anesthesia were found in medical records. However, the description of the intensive care in the medical records presented for examination is omitted, which objectively does not allow the council of experts to determine the adequacy of their extend and completeness [9–11].

«Organizational, tactical and technical defects» include the lack of serviceable equipment for tracheal intubation in the operating room.

Conclusion

The descriptive analysis of an iatrogenic case helped to link the revealed errors in medical care and a need in improving the medical care quality at the ICU level.

дыхательной недостаточности, вследствие аспирации желудочного содержимого в верхние дыхательные пути, а не имевшиеся у него повреждения. Указанные осложнения обусловлены, главным образом, дефектом предоперационной (анестезиологической) подготовки гр. Н. к операции.

Поступление гр. Н. в лечебное учреждение через 25–30 минут после причинения ему травмы, свидетельствует о своевременной его доставке в стационар.

Недостатки в проведении непосредственно наркоза в медицинской документации не выявляе-

ны. Однако описание проведенных реанимационных мероприятий в представленной на экспертизу истории болезни отсутствует, что объективно не позволяет экспертной комиссии определить достаточность их объема и полноту [9–11].

К «дефектам организационного, тактического и технического характера» можно отнести отсут-

ствие в операционной исправного оборудования для интубации трахеи.

Заключение

Проведенное исследование способствует предотвращению ятрогений и вносит вклад в улучшение качества оказания медицинской помощи.

Литература

1. Марков А.А., Збруева Ю.В., Джувалыков П.Г. Структура и причины дефектов в оказании хирургической помощи различными специалистами. *Мед. экспертиза и право*. 2017; 2: 21–26.
2. Марков А.А., Збруева Ю.В. Содержание судебно-медицинского исследования в случаях причинения вреда здоровью при оказании медицинской помощи. *Международ. науч.-исследов. журнал*. 2017; 11-3 (65): 30–39.
3. Збруева Ю.В., Джувалыков П.Г., Богомолов Д.В. Роль ятрогении в танатогенезе. *Мед. право: теория и практика*. 2017; 3 (1): 243–248.
4. Баринов 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
5. Боровских Н.А., Быховская О.А., Лаврентюк Г.П. Ошибки в диагностике и лечении острой дыхательной недостаточности (по данным судебно-медицинской экспертизы). *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2014; 11 (6): 58–65.
6. Гаврилова Е.Г., Глушченко В.А. Дефекты анестезиолого-реанимационной помощи (по материалам судебно-медицинской экспертизы). *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 2: 70–75. PMID: 25055499
7. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О., Косухина О.И. Правовая оценка выводов судебно-медицинской экспертизы по делам, связанным с оказанием медицинской помощи. *Судебная медицина*. 2016; 2 (2): 64–66.
8. Дац А.В., Горбачева С.М., Дац Л.С., Прокопчук С.В. Структура врачебных ошибок и выживаемость пациентов отделений интенсивной терапии. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 12 (4): 44–49.
9. Дац А.В., Дац Л.С., Хмельницкий И.В. Дефекты оказания медицинской помощи пациентам с острой дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 64–72. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-64-72
10. Каченкова Е.С., Кривичкая Е.И., Германов Г.И. Комплексное применение средств лечебно-оздоровительной физической культуры в реабилитации мужчин 50–60 лет с аденомой предстательной железы. *Леч. физ. культура и спорт. медицина*. 2016; 5 (137): 24–31.
11. Ройтберг Г.Е., Креймер В.Д., Смирнов И.В., Малова О.Б., Ларина Н.Е., Тарабарин С.А., Хомякова И.А. Комплексная бронхофиброскопия в диагностике осложнений у реанимационных больных. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 23–29. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-23

Поступила 04.05.18

References

1. Markov A.A., Zbrueva Yu.V., Dzhuvalyakov P.G. Structure and causes of defects in surgical care of various specialists. *Meditsinskaya Ekspertiza i Pravo*. 2017; 2: 21–26. [In Russ.]
2. Markov A.A., Zbrueva Yu.V. Content of the forensic medical expert investigation in cases harmful to health in the provision of medical care. *Mezhdunarodnyi Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal*. 2017; 11-3 (65): 30–39. [In Russ.]
3. Zbrueva Yu.V., Dzhuvalyakov P.G., Bogomolov D.V. The role of iatrogeny in tanatogenesis. *Meditsinskoe Pravo: Teoriya i Praktika*. 2017; 3 (1): 243–248. [In Russ.]
4. 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.]
5. Borovskikh N.A., Bykhovskaya O.A., Lavrentyuk G.P. Errors in the diagnosis and treatment of acute respiratory failure (according to the data of forensic examination). *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2014; 11 (6): 58–65. [In Russ.]
6. 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.]
7. Barinov E.Kh., Romodanovsky P.O., Kosukhina O.I. Legal assessment of the findings of a forensic medical examination in healthcare. *Sudebnaya Meditsina*. 2016; 2 (2): 64–66. [In Russ.]
8. Dats A.V., Gorbacheva S.M., Dats L.S., Prokopchuk S.V. The structure of medical errors and patient survival in intensive care units. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2015; 12 (4): 44–49. [In Russ.]
9. Dats A.V., Dats L.S., Khmel'nitskiy I.V. Insufficiency of medical care for patients with acute respiratory failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 64–72. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-64-72. [In Russ., In Engl.]
10. Kachenkova E.S., Krivitskaya E.I., Germanov G.I. Integrated use of physical therapy in rehabilitation of 50–60 males with prostatic adenoma. *Lechebnaya Fizkultura i Sportivnaya Meditsina*. 2016; 5 (137): 24–31. [In Russ.]
11. Roitberg G.E., Kreimer V.D., Smirnov I.V., Malova O.B., Larina N.E., Tarabarin S.A., Khomyakova I.A. Complex bronchofibroscopy in the diagnosis of pulmonary complications in intensive care unit patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (1): 23–29. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-23. [In Russ., In Engl.]

Received 04.05.18

Трансплантация пластов мезенхимальных прогениторных клеток сердца для васкуляризации миокарда после инфаркта

К. В. Дергилев¹, З. И. Цоколаева^{1,2}, И. А. Рыжков², Е. В. Парфенова^{1,3}

¹ Институт экспериментальной кардиологии,
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России,
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

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

³ Факультет Фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 31-5

Transplantation of Cardiac Mesenchymal Progenitor Cell Sheets for Myocardial Vascularization after an Infarction (Experimental Study)

Konstantin V. Dergilev¹, Zoya I. Tsokolaeva^{1,2}, Ivan A. Ryzhkov², Elena V. Parfenova^{1,3}

¹ Institute of Experimental Cardiology,
National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia,
15a 3rd Cherepkovskaya Str., 121552 Moscow, Russia

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

³ Laboratory of Postgenomic Technologies in Medicine, Department of Fundamental Medicine,
M. V. Lomonosov Moscow State University,
1 Universitetskaya Plaza, 119234 Moscow, Russia

Цель. Разработать способ получения тканеинженерных конструкций (ТИК), на основе резидентных мезенхимальных прогениторных клеток (МПК) сердца человека и оценить влияние трансплантации ТИК на регенеративные процессы в сердце на модели инфаркта миокарда крысы.

Материалы и методы. Резидентные МПК человека выделяли из ушка правого предсердия пациентов с ИБС. По аналогичному протоколу выделяли МПК крысы линии Wistar. Методом проточной цитофлуориметрии определяли иммунофенотип МПК. На основе пластов МПК сердца человека и крыс получали соответствующие ТИК. Инфаркт миокарда у крыс был индуцирован путем перевязки передней нисходящей коронарной артерии, после чего проводили трансплантацию ТИК. Через 30 дней после трансплантации выполняли эвтаназию. Проводили гистологическую оценку состояния клеток имплантата и васкуляризации, морфометрический анализ, трекинг дифференцировочной способности МПК, определение содержания ростовых факторов методом твердофазного ИФА. Статистическую оценку достоверности различий проводили с использованием программного пакета Statistica 8.0.

Результаты. Анализ полученных клеточных конструкций показал, что они состоят из нескольких слоев клеток, взаимодействующих между собой при помощи коннексин-43, и характеризуются хорошей жизнеспособностью клеток в составе ТИК. Количество сосудов в перинфарктной области под трансплантатом из МПК было значительно больше, чем в контрольной группе, с признаками дифференцировки трансплантированных МПК сердца в эндотелиальные клетки сосудов.

Увеличение васкуляризации сочеталось с увеличением площади участков жизнеспособного миокарда, уменьшением дилатации полости ЛЖ. Анализ продуктов секреции МПК сердца показал, что они продуцируют важнейшие факторы роста и цитокины, регулирующие ангиогенез и миграцию стволовых клеток.

Заключение. Стратегия использования эпикардальной трансплантации ТИК на основе пластов из МПК представляется рациональным подходом для эффективной доставки жизнеспособных стволовых/прогениторных клеток в поврежденный миокард. Применение ТИК способствует уменьшению или временному исключению действия факторов, способствующих прогрессирующей дисфункции сердца, путем локального паракринного воздействия и активации процессов реваскуляризации зоны повреждения.

Ключевые слова: мезенхимальные прогениторные клетки; инфаркт миокарда; васкуляризация; тканеинженерная конструкция из пласта клеток

Purpose. To develop a method of producing tissue-engineered constructs (TECs) on the basis of resident mesenchymal progenitor cells (MPC) of the human heart and to assess the effect of TECs transplantation on regenerative processes in the heart using a model of myocardial infarction in rats.

Адрес для корреспонденции:

Константин Дергилев
E-mail: doctorkote@gmail.com

Correspondence to:

Konstantin V. Dergilev
E-mail: doctorkote@gmail.com

Materials and methods. Human resident MPCs were isolated from the right atrial auricle of CAD patients. A similar protocol was used to obtain MPCs from Wistar rats. The MPC immunophenotype was determined by cytofluorometry. Corresponding TECs were obtained on the basis of MPC sheets of human and rats' hearts. Myocardial infarction in rats was induced by ligation of the anterior descending coronary artery followed by TEC transplantation. Euthanasia was performed 30 days after the transplantation. Histological examination of the implant and vascularization cells, morphometric analysis, tracking of the MPC differentiation ability, determination of the content of growth factors by solid-phase ELISA were carried out. Statistical evaluation of the significance of differences was performed using the Statistica 8.0 software package.

Results. The analysis of the obtained cell constructs showed that they consisted of several layers of cells interacting with each other by means of connexin 43 and were characterized by good cell viability as a part TECs. The number of vessels in the peri-infarction area under the transplant from the MPC was significantly higher than that in the reference group with signs of differentiation of cardiac MPCs transplanted into endothelial vascular cells.

The increased vascularization was combined with an increase in the area of viable myocardial sites and a decrease in LV cavity dilation. Analysis of the cardiac MPC secretion products showed that they produce the most important growth factors and cytokines that regulate angiogenesis and migration of stem cells.

Conclusion. The strategy of using epicardial TEC transplantation based on MPC sheets seems to be a rational approach for effective delivery of viable stem/progenitor cells to the damaged myocardium. The use of TEC helps to reduce or temporarily eliminate the effect of factors that contribute to progressive heart dysfunction by local paracrine exposure and activation of the revascularization processes in the affected zone.

Keywords: *mesenchymal progenitor cells; myocardial infarction; vascularization; tissue engineering constructs from a cell sheet*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-28-40

Введение

За последние полвека методика пересадки сердца сохраняет свои позиции в качестве единственной возможности повышения качества жизни пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, возникшей вследствие ишемической болезни сердца или кардиомиопатий. Однако, выраженный дефицит донорских органов для проведения трансплантации существенно ограничивает ее широкое применение [1, 2]. Новым направлением исследований в этой области является регенеративная медицина, которая открывает альтернативные возможности для восстановления поврежденного сердца. Было показано, что интрамиокардиальные инъекции аутологичных мезенхимальных прогениторных клеток (МПК) могут активировать регенеративные процессы и способствовать восстановлению систолической функции сердца. Однако доставка клеток инъекцией в виде суспензии приводит к гибели значительного их числа (до 90%) как за счет механического повреждения при введении через иглу, так и за счет апоптоза (аноиксис), вызванного нарушением межклеточных контактов при переводе клеток из адгезионной культуры в суспензию. Это также создает сложности в плане дозирования, определения целевой области введения и распределения в миокарде. Альтернативой инъекциям клеточной суспензии может являться трансплантация клеток в виде уже сформированных различных тканеинженерных конструкций (ТИК). Особого внимания заслуживают наиболее простые ТИК, состоящие из пластов клеток (англ. *cell sheets*) — своеобразные «клеточные заплатки», представляющие собой одно- или многослойные структуры из одного или нескольких видов клеток

Introduction

Over the past fifty years, heart transplantation has maintained its position as the only option to improve the quality of life of patients with severe heart failure caused by coronary heart disease or cardiomyopathy. However, marked shortage of donor organs for transplantation significantly limits the wide use of this treatment method [1, 2]. The regenerative medicine is a new area of research in this area, which opens up alternative possibilities for the restoration of a damaged heart. It has been shown that intramyocardial injections of autologous mesenchymal progenitor cells (MPCs) can activate regenerative processes and contribute to the restoration of systolic heart function. However, the delivery of cells by injection in the form of a suspension leads to the death of a significant number of them (up to 90%) both due to mechanical damage when administered through a needle and due to apoptosis (anoikis) caused by impairment of intercellular contacts when transferring cells from the adhesive culture into the suspension. This also creates difficulties for dosing, determining the target area of administration and distribution in the myocardium. Transplantation of cells in the form of already generated various tissue-engineered constructs (TECs) may be an alternative to the injection of the cell suspension. Special attention should be paid to the most simple TECs consisting of cell sheets, a kind of «cell patches», which are single- or multi-layer structures of one or more cell types in combination with the accumulated extracellular matrix. The purpose of this study was to develop a method of producing such TECs on the basis of resident MPCs of the human heart, as well as to evaluate of the effect of transplantation of these TECs on regenerative processes in the heart using a model of myocardial infarction in rats.

в комплексе с наработанным ими же внеклеточным матриксом. Целью данного исследования была разработка способа получения подобных ТИК на основе резидентных МПК сердца человека, а также оценка влияния трансплантации таких ТИК на регенеративные процессы в сердце на модели инфаркта миокарда крысы.

Материал и методы

Выделение и культивирование резидентных МПК человека. Для выделения МПК сердца человека использовали образцы ушка правого предсердия, полученные от пациентов с ИБС, которым выполнили аорто–коронарное шунтирование в отделе сердечно–сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ. Получение МПК сердца выполняли с использованием метода эксплантной культуры с последующей иммуномагнитной селекцией в соответствии с протоколом, описанным ранее [3, 4]. Культивирование МПК сердца проводили в среде Cardiac Cellutionstm Media («DV Biologics», США).

Выделение и культивирование резидентных МПК крысы. Для исследования регенеративных эффектов клеточных пластов на модели инфаркта миокарда получали МПК крысы с использованием метода эксплантной культуры и последующей иммуномагнитной селекции в соответствии с протоколом, описанным ранее [5], аналогичным протоколу получения МПК человека. Культивирование клеток проводили в среде DMEM/F12, дополненной 10% фетальной телячьей сывороткой («ATCC», США), 100 ед/мл пенициллина/стрептомицина, 2 мМ L-глутамин, 2% B27, 1х инсулин-трансферин-селинат и факторами роста: 20 нг/мл bFGF, 20 нг/мл EGF, 10 нг/мл LIF.

Анализ иммунофенотипа ПКС методом проточной цитофлуориметрии. Для проведения анализа клетки центрифугировали (200 g, 5 мин), супернатант удаляли, осадок инкубировали в течение 30 мин при +4°C с первично мечеными антителами к маркерам CD 105 FITC («AbD Serotec», США), CD 73 FITC («Biolegend», США), CD90 PeCy5 («BD», США), c-kit PE («Myltenyi biotec», США), CD 45 FITC («Biolegend», США), CD 34 FITC («BD», США) или соответствующими контрольными антителами. После 30-минутной инкубации при +4°C клетки промывали 3 раза, ресуспендировали в фосфатно–солевом буфере (ФСБ) и анализировали с использованием проточного цитофлуориметра FACS Canto II (BD, США).

Получение ТИК на основе пластов МПК сердца человека. Для получения ТИК из МПК человека клетки 3-го пассажа высаживали на культуральные чашки Nunc™ Dishes, имеющих термочувствительное покрытие UpCell™ Surface («Thermo Scientific», США) (210 000/см² площади поверхности). Далее, МПК культивировали в течение 72 часов в среде Cardiac Cellutionstm Media («DV Biologics», США). При температуре 37°C поверхность культуральной чашки с UpCell™ Surface обладает гидрофобными свойствами, способствует адгезии и росту клеточной культуры. При понижении температуры ниже 32°C, поверхность становится гидрофильной, полимер связывает молекулы воды, «набухает», что приводит к откреплению клеточных пластов от поверхности. Перенос

Materials and Methods

Isolation and cultivation of human resident MPCs.

In order to isolate the human heart MPCs, samples of the right atrial auricle were obtained from CAD patients who underwent coronary artery bypass grafting in the department of cardiovascular surgery of the A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology in the National Medical Research Center of Cardiology under the Ministry of Health of the Russian Federation. Cardiac MPCs were obtained using the explant culture technique followed by immunomagnetic separation in accordance with the protocol described earlier [3, 4]. The cardiac MPCs were cultivated in the Cardiac Cellutionstm Media («DV Biologics», USA).

Isolation and cultivation of rat's resident MPCs.

In order to study the regenerative effects of cell sheets in a model of myocardial infarction, rat's MPCs were obtained in accordance with the protocol similar to that of obtaining the human MPCs. Rat's cardiac MPCs were obtained using the explant culture technique followed by immunomagnetic separation in accordance with the protocol described earlier [5]. Cells were cultivated in DMEM / F12 medium supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS «ATCC», USA), 100 U/ml of penicillin / streptomycin, 2 mM of L-glutamine, 2% B27, 1x insulin-transferrin-selinate and the following growth factors: 20 ng/ml of bFGF, 20 ng/ml of EGF, and 10 ng/ml of LIF.

Analysis of the PCCs immunophenotype by flow cytometry.

In order to carry out the analysis, the cells were centrifuged (200 g, 5 min), the supernatant was removed, the precipitate was incubated for 30 min at +4°C with primary labeled antibodies against the following markers: CD 105 FITC («AbD Serotec», USA), CD73-FITC («Biolegend», USA), CD90-PeCy5 («BD», USA), c-kit-PE («Myltenyi Biotec», USA), CD45-FITC («Biolegend», USA), CD34-FITC («BD Pharmingen», USA) or appropriate reference antibodies. The cells were washed 3 times after a 30-minute incubation at +4°C; then they were resuspended in phosphate-buffered saline (PBS) and analyzed using a flow cytometer FACS Canto II (BD, USA).

Obtaining TECs on the basis of human cardiac MPC sheets.

To obtain TECs from human MPC, cells harvested following the 3rd passage were inoculated into culture Nunc™ Dishes with a heat-sensitive coating UpCell™ Surface («Thermo Scientific», USA) (210 000/cm² surface area). Further, MPC was cultivated for 72 hours in the Cardiac Cellutionstm Media («DV Biologics», USA). At a temperature of 37°C, the surface of the culture dish with UpCell™ Surface possessed hydrophobic properties, promoted adhesion and growth of cell culture. When the temperature dropped below 32°C, the surface became hydrophilic, the polymer bound water molecules and begun to «swell», which resulted in detachment of cell sheets from the surface. The detached cell layer was transferred to the epicardial surface of the heart using a low adhesion membrane («Thermo Scientific», USA).

Obtaining TECs on the basis of rat's cardiac MPC sheets.

In order to obtain TECs from the rat's MPC sheets, a protocol developed for TEC production from human MPCs was applied. Nunc™ Dishes with a heat-sensitive coating UpCell™ Surface («Thermo Scientific», USA) were used for assembling and detaching of TECs.

Characteristics of MPC-based TECs. Frozen TEC cryosections were fixed with 3.7% paraformaldehyde (5 min) and then washed with PBS 3 times (5 min). Myocar-

открепленной клеточной накладки на эпикардиальную поверхность сердца осуществляли с помощью низко-адгезионной мембраны («Thermo Scientific», США).

Получение ТИК на основе пластов МПК крысы

Для получения ТИК из пластов МПК крысы использовали протокол, разработанный для ТИК из пластов МПК человека. Для сборки и открепления ТИК использовали культуральные чашки Nunc™ Dishes, имеющих термочувствительное покрытие UpCell™ Surface («Thermo Scientific», США).

Характеристика ТИК на основе МПК. Замороженные криосрезы ТИК фиксировали 3,7% параформальдегидом (5 мин) и затем промывали ФСБ 3 раза по (5 мин). Срезы миокарда блокировали раствором, содержащим 1% БСА, 10% сыворотки донора вторых антител в ФСБ (30 мин). После этого, криосрезы покрывали раствором поликлональных кроличьих антител к маркерам Ki-67 («Abcam», США), cleaved caspase-3 («Cell signaling», США), Connexin43 («ThermoFisher Scientific», USA), коллагену I («Bio-Rad», USA), коллагену 3 («Bio-Rad», USA) и фибронектину («Abcam», USA) в течение 1 часа, затем промывали и покрывали антителами, конъюгированными с флуоресцентной меткой AlexaFluor488 («Invitrogen», США, 1: 800, 1 ч при 37°C).

Оценку диаметра и толщины ТИК проводили с помощью микроскопа Zeiss Axiovert 200 M (Carl Zeiss, Германия) и программного обеспечения Axiovision 3.1 (Carl Zeiss, Германия)

Моделирование инфаркта миокарда и трансплантация ТИК. Эксперименты по трансплантации ТИК проводили на крысах линии Wistar, приобретенных в питомнике лабораторных животных «Пушино» (Пушино, Россия). Эвтаназию крыс проводили после ингаляционной наркотизации Изофлюраном с помощью метода дислокации шейного отдела позвоночника. Все необходимые манипуляции выполняли в соответствии с Директивой ЕС 2010/63/ЕС по экспериментам на животных и были одобрены этическим комитетом института (Национальный центр медицинских исследований кардиологии, разрешение № 385.06.2009). Инфаркт миокарда был индуцирован путем перевязки передней нисходящей коронарной артерии крыс Wistar с помощью способа, описанного ранее [6]. Перед трансплантацией МПК метили флуоресцентным красителем CM DIL («Invitrogen», США) в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя реагента. Экспериментальных животных разделили на 2 группы: контрольную ($n=25$) и группу с эпикардиальной трансплантацией МПК ($n=25$). Эвтаназию животных выполнили через 30 дней после трансплантации клеточного пластов.

Морфометрический анализ. Перед забором сердца в полость миокарда ЛЖ вводили 0,1 мл насыщенного раствора KCl, что приводило к остановке сокращений в диастолу. Предсердия и крупные сосуды иссекали, сердца промывали нормальным физиологическим раствором, помещали в криосреду ОСТ и замораживали в жидком азоте. Криосрезы сердец (7 мкм толщина каждого, резали с интервалом 300 мкм между срезами, поперек от верхушки до основания левого желудочка) хранили при -70°C . Все полученные криосрезы окрашивали с помощью метода Маллори с использованием следующих растворов: раствор А (1%-ный кислый фуксин), В (1% фосфомолибденовая кислота) и С (2% оранжевый G, 0,5% метиловый синий, 2% щавелевая кислота). Зафиксированные криосрезы инку-

дировали с раствором, содержащим 1% БСА, 10% сыворотки донора вторых антител в PBS (30 мин). После этого, криосрезы покрывали раствором поликлональных кроличьих антител к маркерам: Ki-67 («Abcam», USA), cleaved caspase-3 («Cell signaling», USA), Connexin43 («ThermoFisher Scientific», USA), collagen I («Bio-Rad», USA), collagen 3 («Bio-Rad», USA) and fibronectin («Abcam», USA) for 1 hour, then they were washed and coated with antibodies conjugated with the fluorescent AlexaFluor488 label («Invitrogen», USA, 1: 800, 1 h at 37°C).

The diameter and thickness of TECs were estimated using a Zeiss Axiovert 200 M microscope (Carl Zeiss, Germany) and Axiovision 3.1 software (Carl Zeiss, Germany)

Modeling of myocardial infarction and TEC transplantation.

Experiments on the TECs transplantation were performed on Wistar rats purchased in the nursery farm of laboratory animals «Pushchino» (Pushchino, Russia). Rats were euthanized after inhalation anesthesia with Isoflurane by means of cervical spine dislocation. All necessary manipulations were performed in accordance with the EU Directive 2010/63/EC on animal experiments and were approved by the Institutional Ethical Committee (National Center for Medical Research in Cardiology, permission No. 385.06.2009). Myocardial infarction was induced by ligation of the anterior descending coronary artery in Wistar rats using a technique described earlier [6]. MPCs were labeled with fluorescent CM-DIL stain («Invitrogen», USA) in accordance with manufacturer's guidelines prior to the transplantation. Experimental animals were divided into 2 groups: the reference group ($n=25$) and the group with epicardial MPC transplantation ($n=25$). The animals were euthanized 30 days after transplantation of cell sheets.

Morphometric analysis. 0.1 ml of KCl saturated solution was injected in the cavity of the LV myocardium before explantation of hearts, which led to diastolic arrest. Atria and large vessels were excised; the hearts were washed with normal saline solution, placed in the OST cryo-medium and frozen in liquid nitrogen. Heart cryosections (each 7 μm thick) were cut with an interval of 300 μm between sections, crosswise from the top to the bottom of the left ventricle) were stored at -70°C . All cryosections were stained by means of the Mallory technique using the following solutions: solution A (1% fuchsin), B (1% phosphomolybdic acid) and C (2% orange G, 0.5% methylene blue, 2% oxalic acid). The fixed cryosections were sequentially incubated in solution A (2 min), solution B (4 min) and solution C (15 min). The slides were washed with distilled water between staining, dehydrated and mounted using a xylene-based medium.

Quantitative analysis of the scar size and other morphometric parameters was performed using MetaMorph® Microscopy Automation & Image Analysis Software (USA). The size of the infarction was estimated based on calculations of the scar area relative to the area of the left ventricle expressed as a percentage.

The modified Hochman method was used for quantification of the LV dilatation degree: dilatation index = (LV cavity area/total LV area) / (average thickness of LV unaffected area/average LV wall thickness at risk zones). LV wall thickness after the infarction was measured in 3 equidistant sections using MetaMorph® Microscopy Automation & Image Analysis Software (USA). The resulting value was averaged.

Histological assessment of implant and vascularization cells. Frozen myocardial cryosections were fixed with 3.7% paraformaldehyde (5 min) and then washed with PBS

бирова́ли последовательно в растворе А (2 мин), растворе В (4 мин) и растворе С (15 мин). Слайды промывали дистиллированной водой между окрашиванием красителями, обезжизивали и монтировали, используя среду на основе ксилола.

Количественный анализ размеров рубца и других морфометрических параметров выполняли с помощью пакета программ MetaMorph® Microscopy Automation & Image Analysis Software (США). Размер инфаркта оценивали на основании подсчета площади рубца по отношению к площади левого желудочка, выраженного в процентах.

Для количественного определения степени дилатации ЛЖ использовали модифицированный метод Хохмана: индекс дилатации = (площадь полости ЛЖ / общая площадь ЛЖ) × (средняя толщина неповрежденной области ЛЖ / средняя толщина стенки ЛЖ в зонах риска). Толщину стенки ЛЖ после инфаркта измеряли в 3-х равноудаленных отделах с помощью программы MetaMorph® Microscopy Automation & Image Analysis Software (США). Полученное значение усредняли.

Гистологическая оценка состояния клеток имплантата и васкуляризации. Замороженные криосрезы миокарда фиксировали 3,7% параформальдегидом (20 мин) и промывали ФСБ (5 мин). Срезы миокарда блокировали раствором, содержащим 1% БСА, 10% сывороткой донора вторых антител в ФСБ (30 мин). После этого криосрезы покрывали раствором антител к маркерам Ki-67 («Abcam», США), cleaved caspase-3 («Cell signaling», США), Pecam (CD31) («Becton Dickinson», США), в течение 1 часа, затем промывали и покрывали антителами, конъюгированными с флуоресцентной меткой, AlexaFluor488 (кат # A11001 и A11008, Invitrogen, США, 1: 800, 1 ч при 37°C).

Анализ плотности сосудистой сети в периинфарктной области включал подсчет CD31-позитивных капилляров без просвета и CD31-позитивных структур с просветом. Подсчет проводили в программе Image J software («National Institute of health», США). Данные представлены в формате количество сосудов на мм² площади стенки левого желудочка.

Количество сохранившихся после трансплантации МПК, содержащих флуоресцентную метку Cell Tracker CM-DIL, оценивали с помощью флуоресцентного микроскопа Zeiss Axiovert 200 M («Carl Zeiss», Германия) и ручного подсчета в программе Image J software («National Institute of health», США).

Отслеживание «судьбы» трансплантированных МПК. Для трекинга (отслеживания) дифференцировочной способности МПК после трансплантации доставляли клетки крыс-самцов в миокард самок-реципиентов. Экспериментальных животных разделили на 2 группы: контрольную ($n=10$) и группу с эпикардальной трансплантацией МПК ($n=12$) (ТИК, сформированная из 100×10^4 клеток, накладывалась на эпикардальную поверхность сердца, над областью повреждения). Эвтаназию животных выполняли через 30 дней после трансплантации клеточного препарата. Детектировали Y-хромосомы в трансплантированных МПК с помощью набора Mouse & Rat IDetect™ Chromosome Paint Probes FISH («Cambio», США) в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя. Дифференцировка трансплантированных МПК в эндотелиальном направлении оценивалась на основании наличия Y-хромосомы и одновременного

(5 min). Myocardial sections were blocked with a solution containing 1% BSA, 10% serum of a donor of second antibodies in the PBS (30 min). After that, cryosections were coated with a solution of antibodies against the following markers: Ki-67 («Abcam», USA), cleaved caspase-3 («Cell signaling», USA), and Pecam (CD31) («Becton Dickinson», USA) for 1 hour, then they were washed and coated with antibodies conjugated with the fluorescent AlexaFluor488 label (cat. # A11001 and A11008, «Invitrogen», USA, 1 800, 1 h at 37°C).

The analysis of vascular network density in the peri-infarction area included the count of CD31-positive capillaries out of the lumen and CD31-positive structures within the lumen. The counting was carried out using the Image J software (National Institutes of Health, USA). The data are presented as the number of vessels per mm² of the LV wall area.

The number of MPCs remaining after transplantation to contain the Cell Tracker CM-DIL fluorescent label was assessed using the Zeiss Axiovert 200 M fluorescence microscope (Carl Zeiss, Germany) and manual counting in the Image J software (National Institute of health, USA).

Tracking the «fate» of transplanted MPCs. Cells of male rats were transferred to the myocardium of female recipients for tracking the differentiation ability of MPCs after the transplantation. Experimental animals were divided into 2 groups: the reference group ($n=10$) and the group with epicardial MPC transplantation ($n=12$) (TEC formed of 100×10^4 cells was placed onto the epicardial surface of the heart, over the affected area). The animals were euthanized 30 days after transplantation of cell sheets. Y-chromosomes were detected in the transplanted MPCs using the Mouse & Rat IDetect™ Chromosome Paint Probes FISH kit («Cambio», USA) in accordance with manufacturer's guidelines. Differentiation of transplanted MPCs in the endothelial direction was assessed on the basis of the presence of the Y-chromosome and simultaneous staining for the PECAM (CD31) endothelial cells marker («Becton Dickinson», USA).

The content of growth factors was determined by solid-phase enzyme immunoassay (ELISA). The quantitative analysis of the accumulation of HGF, VEGF, angiopoietin-1, PDGF BB, TGFβ and uPa in conditioned media obtained during the cultivation of human MPCs was carried out using the corresponding reagent kits: Human VEGF Quantikine Kit («R&D Systems», USA), Human HGF Immunoassay («R&D Systems», USA), Human Angiopoietin-1 Immunoassay («R&D Systems», USA), Human PDGF-BB Immunoassay («R&d systems», USA), Human TGF-β1 Immunoassay («R&D Systems», USA), Human u-Plasminogen Activator/Urokinase Immunoassay («R&d Systems», USA) in strict compliance with manufacturer's protocol.

Microscopy and image analysis. Myocardial cells and cryosections were analyzed using a Zeiss Axiovert 200 M microscope (Carl Zeiss, Germany) and Axiovision 3.1 software (Carl Zeiss, Germany).

The data are presented in the form of mean ± SD. Statistical analysis of the significance of differences was performed using the Mann-Whitney test and Statistica 8.0 software package (Statsoft, USA).

Results and Discussion

The choice of the optimal method of cell transplantation is the most important factor determining

окрашивания на маркер клеток эндотелия PECAM (CD31) («Becton Dickinson», USA).

Определение содержания ростовых факторов методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Количественный анализ накопления HGF, VEGF, ангиопоэтина-1, PDGF BB, TGF β и uPa в кондиционированных средах, полученных при культивировании МПК человека, проводили с использованием соответствующих наборов реагентов Human VEGF Quantikine Kit («R&D Systems», США), Human HGF Immunoassay («R&D Systems», США), Human Angiopoietin-1 Immunoassay («R&D Systems», США), Human PDGF-BB Immunoassay («R&D Systems», США), Human TGF- β 1 Immunoassay («R&D Systems», США), Human u-Plasminogen Activator/Urokinase Immunoassay («R&D Systems», США) в строгом соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Микроскопия и анализ изображений. Анализ клеток и криосрезов миокарда проводили с использованием флуоресцентного микроскопа Zeiss Axiovert 200 M (Carl Zeiss, Германия) и программного обеспечения Axiovision 3.1 (Carl Zeiss, Германия).

Статистический анализ данных. Данные представлены в формате среднее $\pm$ SD. Статистическую оценку достоверности различий проводили с использованием теста Манна–Уитни и программного пакета Statistica 8.0 (Statsoft, США).

Результаты и обсуждение

Наиболее важным фактором, определяющим эффективность клеточной терапии заболеваний сердца, является выбор оптимального способа их трансплантации, что обеспечивает их выживаемость (способность к поддержанию соответствующего фенотипа и выполнению их биологических функций), и регенеративные свойства. Для обеспечения этих характеристик мы разработали ТИК на основе пластов из МПК сердца, выделенных из образцов ушка правого предсердия сердца, полученных во время АКШ. Полученные МПК человека характеризовались присутствием на клеточной поверхности маркеров CD105, CD90, CD73, отсутствием маркеров клеток гематопоэтического ряда и способностью к мультипотентной дифференцировке, что соответствует свойствам резидентных прогениторных клеток сердца мезенхимального ряда [7–9]. Мы показали, что культивирование МПК на чашках с термочувствительным покрытием UpCell™ Surface™, способствует сборке ТИК и ее последующему откреплению без нарушения ее структурной целостности.

Анализ полученных клеточных конструкций с помощью гистологического и иммунофлуоресцентного окрашивания срезов показали, что они состоят из нескольких слоев клеток, взаимодействующих между собой при помощи коннексин-43 содержащих щелевых контактов. Часть клеток в составе ТИК экспрессировала маркер пролиферации Ki-67 ($84,7 \pm 32$ на 1000 клеток), что в совокупности с отсутствием маркеров апоптоза (активированная каспаза 3), указывает на хорошее поддержание жизнеспособности

the effectiveness of cell therapy of heart disease, which ensures cell survival (ability to maintain the corresponding phenotype and perform their biological functions) and regenerative properties. To ensure these parameters to be included, we developed TEC based on sheets from the cardiac MPC isolated from the samples of the right atrial auricle obtained during CABG. The obtained human MPCs were characterized by the presence of CD105, CD90, CD73 markers on the cell surface, the absence of hematopoietic cell markers and the ability to multipotent differentiation, which corresponds to the characteristics of resident cardiac mesenchymal progenitor cells [7–9]. We have demonstrated that the cultivation of MPCs in dishes with heat-sensitive coating UpCell™ Surface™ contributes to TEC production and its subsequent detachment without impairing its structural integrity.

Analysis of the obtained cell structures by histological and immunofluorescent staining of sections showed that they consisted of several layers of cells interacting with each other by means of connexin-43-containing gap junctions). Some of the cells in the TEC expressed Ki-67 proliferation marker (84.7 ± 32 per 1000 cells), which together with the absence of apoptosis markers (activated caspase 3), indicated good maintenance of viability of cells in the TEC (Fig. 1). Extracellular matrix proteins (fibronectin, collagen 1 and collagen 3) produced by cells (fig. 1 c, d, e) were in the TEC composition. The diameter of the obtained TEC was 0.99 ± 0.24 cm². The average TEC thickness was 101.9 ± 17 μ m.

Since the obtained TEC was made of human cells, thus making it very difficult to test it *in vivo*, the strategy of «homologous tissue engineering design» was used. It is based on the use of MPCs obtained in the same way as human cells to produce TEC by cultivation in culture dishes Nunc™ Dishes with heat-sensitive coating. The TECs obtained from rat and human cells had similar size, thickness, and proliferation/apoptosis levels. In addition, they included components of ECM (fibronectin, collagen 1, and collagen 3), which were contained in the constructs of human cells. To assess the state of TEC cells after transplantation, they were labeled with the vital membrane Cell Tracker CM-DIL stain («Invitrogen») (fig. 2 a, b, c). It was found that the number of proliferating cells (CM-DIL+ Ki67+ cells) was 521.3 ± 112 per mm² of the TEC area 30 days after TEC transplantation onto the infarction zone; at that, only a few CM-DIL+ cells containing the apoptosis marker (activated caspase 3) were found in the composition of the graft, thus indicating a low level of apoptosis in the cell graft with preserved ability to proliferation.

The number of vessels in the peri-infarction area under the transplant from MPCs was significantly higher than that in the reference group, thus indicating stimulation of vascularization under the cell graft (fig. 3 a, b). At that, a small number of vascular cells co-expressed two markers (CM Dil and CD31), which indi-

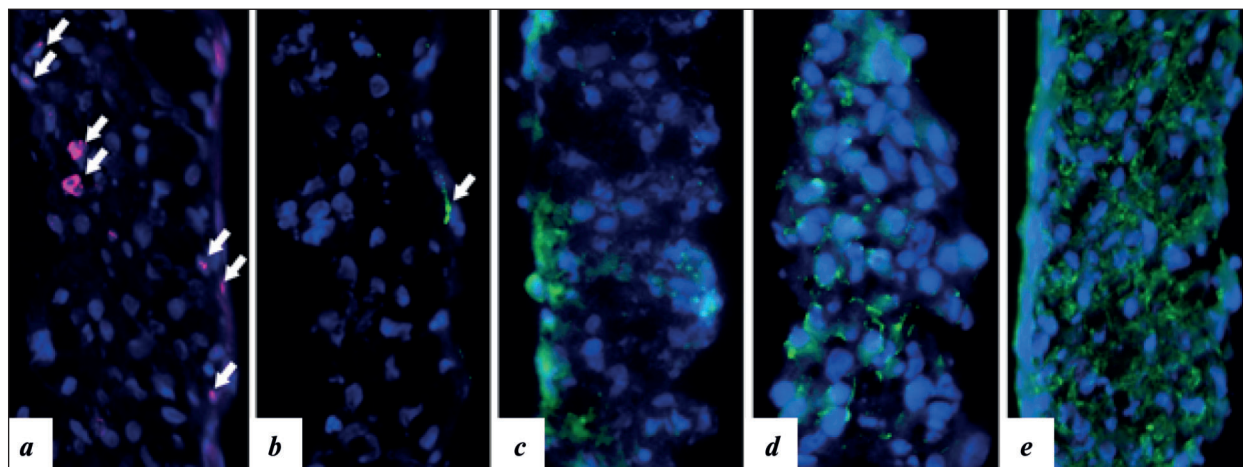


Рис. 1. Характеристика ТИК на основе МПК сердца человека.
Fig. 1. Parameters of TECs based on MPCs from the human heart.

Note. Representative images of TEC staining with antibodies against proliferation markers (Ki67 (*a*; red)), apoptosis (activated caspase 3 (*b*; green)), extracellular matrix proteins: collagen 1 (*c*; green), collagen 3 (*d*; green) and fibronectin (*e*; green). Arrows point to cells with positive staining for the respective markers. Cell nuclei are stained with DAPI. Magnification: *a, b, c, e* $\times 63$; *d* $\times 100$.

Примечание. Репрезентативные изображения окрашивания ТИК антителами к маркерам пролиферации (Ki67 (*a*; красный)), апоптоза (активированная каспаза 3 (*b*; зеленый)), белкам внеклеточного матрикса: коллаген 1 (*c*; зеленый), коллаген 3 (*d*; зеленый) и фибронектин (*e*; зеленый). Стрелки указывают на клетки, имеющие позитивное окрашивание на соответствующие маркеры. Ядра клеток окрашены DAPI. Увеличение: *a, b, c, e* $\times 63$; *d* $\times 100$.

неспособности клеток в составе ТИК (рис. 1). В состав ТИК входили белки внеклеточного матрикса (фибронектин, коллаген 1 и коллаген 3), нарабатываемые клетками (рис. 1 *c, d, e*). Диаметр сформированной ТИК составлял $0,99 \pm 0,24 \text{ см}^2$. Средняя толщина ТИК составляла $101,9 \pm 17 \text{ мкм}$.

Учитывая, что разработанная ТИК изготовлена из клеток человека, что вызывает значительные трудности для ее тестирования *in vivo*, была использована стратегия «гомологичной тканеинженерной конструкции». В ее основе лежит использование МПК, полученных тем же способом, что и клетки человека, для сборки ТИК путем культивирования на культуральных чашках Nunc™ Dishes с термочувствительным покрытием. Полученные ТИК из клеток крысы и человека имели сходный размер, толщину и показатели уровня пролиферации/апоптоза. Кроме того, в их состав входили компоненты ВКМ (фибронектин, коллаген 1, коллаген 3), которые содержались в конструкциях из клеток человека. Для оценки состояния клеток ТИК после трансплантации они были помечены витальным мембранным красителем Cell Tracker CM-DIL («Invitrogen») (рис. 2 *a, b, c*). Было обнаружено, что через 30 дней после трансплантации ТИК на область инфаркта количество пролиферирующих клеток (CM-DIL+

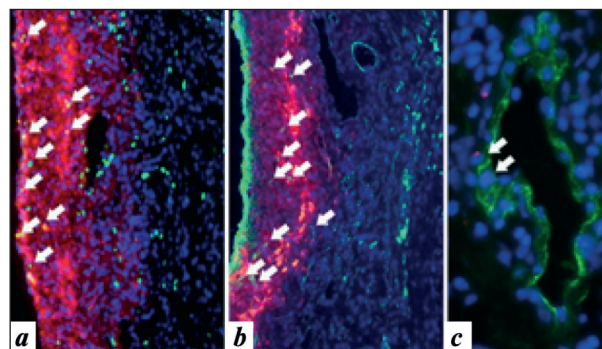


Рис. 2. Проплиферация МПК и формирование сосудистых структур в составе ТИК, трансплантированной на эпикардальную поверхность сердца через 30 дней после инфаркта миокарда.

Fig. 2. Proliferation of MPCs and formation of vascular structures in the composition of TECs transplanted onto the epicardial surface of the heart 30 days after myocardial infarction.

Note. *a* – Immunofluorescent staining of heart tissue with antibodies against Ki67 proliferation marker. MPCs marked with fluorescent Cell Tracker CM-DIL stain (red) transplanted as TECs. Arrows point to proliferating cells (Ki67+CM Dil+); *b* – Immunofluorescent staining of myocardial tissue with antibodies against the CD31 vascular marker. MPCs marked with fluorescent Cell Tracker CM-DIL stain (red) transplanted as TECs. Arrows point to CD31+CM Dil+ MPCs integrated in the composition of newly formed vessels; *c* – Immunofluorescent staining of heart tissue with antibodies against the CD31 vascular marker and Y-chromosome. Arrows point to CD31+Y chromosome+ cells in the vessels vascularizing the graft, which confirms the endothelial differentiation of transplanted MPCs. Magnification: *a, b* $\times 20$; *c* $\times 40$.

Примечание. *a* – иммунофлуоресцентное окрашивание ткани сердца антителами к маркеру пролиферации Ki67. Трансплантированные в виде ТИК МПК помечены флуоресцентным красителем Cell Tracker CM-DIL (красный). Стрелки указывают на пролиферирующие клетки (Ki67+CM Dil+); *b* – иммунофлуоресцентное окрашивание ткани миокарда антителами к маркеру сосудов CD31. Трансплантированные в виде ТИК МПК помечены флуоресцентным красителем Cell Tracker CM-DIL (красный). Стрелки указывают на CD31+CM Dil+ МПК, интегрированные в состав новообразованных сосудов; *c* – иммунофлуоресцентное окрашивание ткани сердца антителами к маркеру сосудов CD31 и Y-хромосоме. Стрелки указывают на CD31+Y-хромосома+ клетки в сосудах, васкуляризирующих трансплантат, что подтверждает эндотелиальную дифференцировку трансплантированных МПК. Увеличение: *a, b* $\times 20$; *c* $\times 40$.

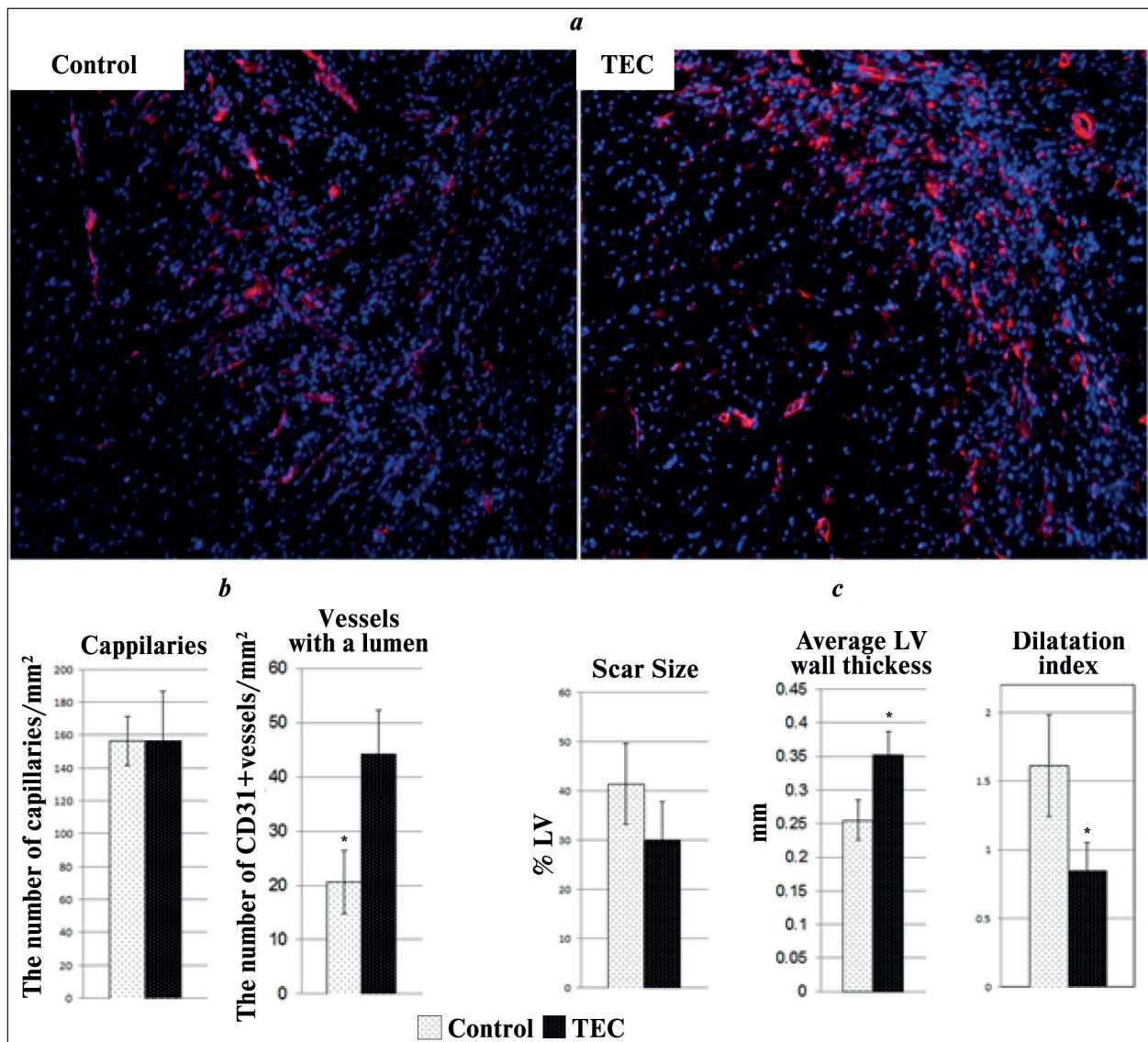


Рис. 3. Проплиерация МПК и формирование сосудистых структур в составе ТИК, трансплантированной на эпикардальную поверхность сердца через 30 дней после инфаркта миокарда.

Fig. 3. Proliferation of MPCs and formation of vascular structures in TEC' composition transplanted onto the epicardial surface of the heart 30 days after myocardial infarction.

Note. *a* – Immunofluorescent staining of heart tissue with antibodies against Ki67 proliferation marker. MPCs marked with fluorescent Cell Tracker CM-DIL stain (red) transplanted as TECs. Magnification: *a* ×10. *b*, *c* – study parameters. * – statistical significance in relation to the control, $P < 0.05$.

Примечание. ТЕС – ТИК; the number of capillaries – число капилляров; vessels with a lumen – сосуды с просветом; scar size – размер рубца; LV – ЛЖ; average LV wall thickness – средняя толщина стенки; dilatation index – индекс дилатации. *a* – иммунофлуоресцентное окрашивание ткани сердца антителами к маркеру пролиферации Ki67. Трансплантированные в виде ТИК МПК помечены флуоресцентным красителем Cell Tracker CM-DIL (красный). Увеличение: *a* ×10. *b*, *c* – исследуемые параметры. * – различия достоверны по сравнению с контролем, $p < 0.05$.

Ki67+клеток) составляло $521,3 \pm 112$ на мм² площади ТИК, при этом в составе трансплантата выявлялись лишь единичные CM-DIL+ клетки, содержащие маркер апоптоза – активированную каспазу 3, что указывает на низкий уровень апоптоза в клеточном графте при сохраненной способности к пролиферации.

Количество сосудов в периинфарктной области под трансплантатом из МПК было значительно большим, чем в контрольной группе, что указывало на стимуляцию васкуляризации под клеточным графтом (рис. 3 *a*, *b*). При этом небольшая часть

correctly indicates the differentiation of the transplanted cardiac MPCs of the heart in endothelial cells of blood vessels. The possibility of endothelial differentiation of cardiac MPCs was also confirmed by transplantation TECs made of male cardiac MPCs to females with subsequent test for the Y-chromosome. It was found that $0.4 \pm 0.3\%$ of the total number of endothelial cells in the vessels carry the Y-chromosome in their nuclei, which indicates the differentiation of a number of transplanted MPCs in the endothelial direction.

The increase in vascularization of the post-infarction scar zone and the peri-infarction zone was

клеток сосудов коэкспрессировала два маркера CM DiI и CD31, что косвенно указывает на дифференцировку трансплантированных МПК сердца в эндотелиальные клетки сосудов. Возможность эндотелиальной дифференцировки МПК сердца была подтверждена и с помощью трансплантации ТИК из МПК самцов в сердце самок с последующим анализом клеток на Y-хромосому. Оказалось, что $0,4 \pm 0,3\%$ от общего количества эндотелиальных клеток в сосудах несут Y-хромосому в ядре, что указывает на дифференцировку части трансплантированных МПК в эндотелиальном направлении.

Увеличение васкуляризации зоны постинфарктного рубца и перинфарктной зоны сочеталось с увеличением толщины стенки левого желудочка в области постинфарктного рубца и увеличением площади участков жизнеспособного миокарда в этой области, что, вероятно, является следствием улучшения тканевой перфузии. Хотя обнаружили тенденцию к уменьшению размера постинфарктного рубца, достоверных отличий этого показателя не выявили. Тем не менее, мы обнаружили статистически достоверное уменьшение дилатации полости ЛЖ, что является хорошим прогностическим маркером и может служить важным индикатором снижения риска прогрессирования сердечной недостаточности. Поскольку только ограниченное число трансплантированных МПК демонстрировало признаки дифференцировки в эндотелиальном направлении и большинство сосудов формировалось из клеток животного-реципиента, можно предположить, что благоприятное влияние трансплантата на постинфарктное ремоделирование сердца, скорее всего обусловлено паракринным действием трансплантированных клеток. Анализ продуктов секреции МПК сердца показал, что они продуцируют практически все важнейшие факторы роста и цитокины, регулирующие ангиогенез и миграцию стволовых клеток (VEGF, HGF, SDF1 и uPA), что может способствовать их привлечению из кровотока в зону повреждения (рис. 4). Следует также отметить, что урокиназа (uPA), секретируемая клетками ТИК,

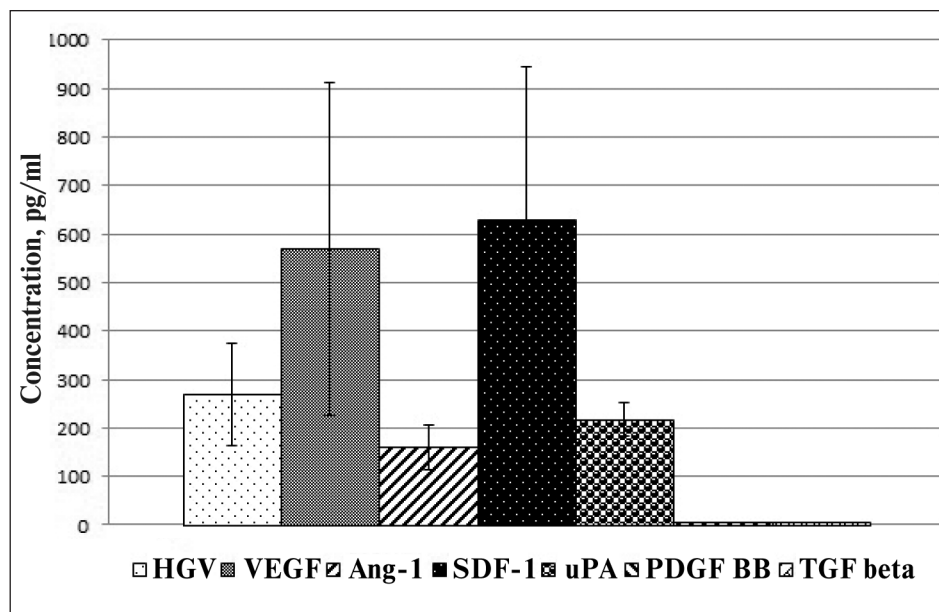


Рис. 4. Количественная оценка содержания ростовых факторов в среде культивирования МПК человек, определенная методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Fig. 4. Concentration of growth factors in the human MPC culture medium by solid-phase enzyme immunoassay.

Note. HGF — hepatocyte growth factor; VEGF — vascular endothelial growth factor; Ang-1 — angiopoietin 1; SDF-1 — stroma cell-derived factor 1; uPA — urokinase-type plasminogen activator.

Примечание. HGF — фактор роста гепатоцитов; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; Ang-1 — ангиопоэтин 1; SDF1 — фактор клеток стромы 1; uPA — активатор плазминогена урокиназного типа.

combined with an increase in the left ventricular wall thickness in the post-infarction scar zone and an increase in the area of viable myocardial sites in this zone, which is probably a result of improved tissue perfusion. Although there was a tendency toward reduction in the size of the post-infarction scar, there were no significant differences in this parameter. However, we found a statistically significant decrease in LV cavity dilation, which is a good prognostic marker and can serve as an important indicator of reducing the risk of heart failure progression. Since only a limited number of transplanted MPCs showed signs of differentiation in the endothelial direction and most vessels were formed from the cells of the recipient animal, it can be assumed that the favorable effect of the transplant on post-infarction cardiac remodeling is likely due to the paracrine effect of the transplanted cells. Analysis of cardiac MPC secretion products showed that they produce almost major growth factors and cytokines that regulate angiogenesis and migration of stem cells (VEGF, HGF, SDF1 and uPA), which can help to attract them from the circulation to the affected zone (fig. 4). It should also be noted that urokinase (uPA) secreted by TEC cells is a factor contributing to extracellular proteolysis facilitating cell migration, release/activation of growth factors and modulation of the status of extracellular matrix proteins, i.e. the main stages of regenerative processes. In addition, MPCs produced major proangiogenic growth factors (VEGF, HGF, angiopoietin-1), which are important both at the initiation stage and at the stage of maturation of

является фактором, обеспечивающим внеклеточный протеолиз, способствующий миграции клеток, высвобождению/активации факторов роста и модуляции состояния белков внеклеточного матрикса, т. е. основных этапов регенеративных процессов. В дополнении к этому, МПК продуцировали основные проангиогенные факторы роста (VEGF, HGF, ангиопоэтин-1), которые важны как на стадии инициации, так и на стадии созревания новообразованных сосудов. Устойчивая секреция этих факторов клетками ТИК, может способствовать формированию градиента, обеспечивающего направленное формирование новых компонентов сосудистой сети поврежденного сердца.

Острое нарушение коронарного кровообращения вызывает гибель значительного количества кардиомиоцитов сердечной стенки, которая в совокупности с гемодинамическими и нейрогуморальными факторами вызывает развитие тяжелой сердечной недостаточности. При этом состоянии взаимодополняющее воздействие патологических факторов ведет к ремоделированию полости сердца и развитию тяжелых функциональных нарушений. Использование клеточной терапии в виде внутрикоронарного или внутримиекардиального введения стволовых/прогениторных клеток для лечения инфаркта миокарда и постинфарктной сердечной недостаточности показали весьма умеренную эффективность, что в значительной степени обусловлено гибелью большей части клеток после трансплантации [10–12]. В данной работе мы оценивали на модели инфаркта у крысы эффективность альтернативного способа трансплантации клеток в виде сформированных *in vitro* тканеинженерных конструкций, состоящих из клеточных пластов, образованных мезенхимальными прогениторными клетками сердца. ТИК были успешно получены как из МПК ушка правого предсердия человека, которое иссекается в ходе операции аорто-коронарного шунтирования, так и из МПК, выделенных по аналогичному протоколу из сердца крысы. В сформированных ТИК МПК образуют несколько слоев, формируют специфическое микроокружение за счет межклеточного взаимодействия (коннексин-содержащие контакты) и формируют контакты с компонентами межклеточного матрикса (коллаген 1, коллаген 3 и фибронектином), которые обеспечивают оптимальные механические и биологические характеристики, способствующие выживаемости клеток в составе конструкции после трансплантации. Фибронектин способен активировать пролиферацию МПК, индуцировать дифференцировку в кардиомиоцитарном и эндотелиальном направлениях *in vivo* путем активации сигнализации через $\alpha 5\beta 1$ интегриновые рецепторы [13]. Кроме того, именно состояние белков матрикса определяет регенеративные свойства прогениторных клеток разных типов [14]. Мы показали, что клеточный графт

newly formed vessels. Stable secretion of these factors by TEC cells may contribute to formation of a gradient that provides directed formation of new components of the vascular network of the affected heart.

Acute coronary circulation impairment causes the death of a significant number of cardiomyocytes of the heart wall, which causes severe heart failure together with hemodynamic and neurohumoral factors. At that, the complementary effect of these pathological factors leads to remodeling of the heart cavity and development of severe functional disorders. The use of cell therapy in the form of intracoronary or intramyocardial administration of stem/progenitor cells for the treatment of myocardial infarction and post-infarction heart failure showed very moderate effectiveness, which is largely due to the death of most cells after transplantation [10–12]. In this paper, we evaluated the efficiency of an alternative method of cell transplantation in the form of tissue-engineering constructs formed *in vitro*, consisting of cell sheets formed by cardiac mesenchymal progenitor cells, in a rat's model of myocardial infarction. TECs were successfully obtained both from MPCs of the human right atrial auricle, which was excised during coronary artery bypass surgery and MPCs obtained from rat's heart according to the same protocol. MPCs form several layers in TECs; they create a specific microenvironment due to intercellular interaction (connexin-containing gaps) and form contacts with the components of the intercellular matrix (collagen 1, collagen 3 and fibronectin), which provide optimal mechanical and biological characteristics that contribute to cell survival in the constructs after transplantation. Fibronectin is able to activate the proliferation of MPCs, induce *in vivo* differentiation in cardiomyocytic and endothelial directions by activating signaling via $\alpha 5\beta 1$ integrin receptors [13]. In addition, it is the state of matrix proteins that determines regenerative properties of different types of progenitor cells [14]. We demonstrated that the cell graft persisted for 30 days of observation. Transplanted TECs are integrated into the damaged heart tissue of the recipient animal; TEC cells are not subjected to apoptosis, retain proliferative potential, partially differentiate in the vascular direction, and participate in the formation of blood vessels. In addition, transplanted TEC affects both the area of the underlying myocardium, and the peri-infarction area, where a significant activation of new vessel formation takes place, which may be the basis for limiting of negative remodeling. This effect can be explained by the paracrine mechanism of action of transplanted cells that secrete a set of angiogenic growth factors and cytokines that complement each other in influencing the vascularization process. It is well known that formation of functionally mature vessels requires combined or consistent actions of several growth factors [15]. For example, endogenous VEGF-A triggers angiogenesis, but its combination with Ang-1 is necessary for stabi-

сохраняется на протяжении 30 дней наблюдения. Трансплантированные ТИК интегрируются в поврежденную ткань сердца животного—реципиента, клетки ТИК не подвергаются апоптозу, сохраняют пролиферативный потенциал, и частично дифференцируются в сосудистом направлении, участвуют в формировании сосудов. Кроме того, трансплантированная ТИК оказывает воздействие как непосредственно на зону «подлежащего» миокарда, так и на перинфарктную область, где происходит значительная активация формирования новых сосудов, что может лежать в основе ограничения негативного ремоделирования. Этот эффект может быть объяснен паракринным механизмом действия трансплантированных клеток, секретирующих набор ангиогенных факторов роста и цитокинов, взаимодополняющих друг друга по влиянию на процесс васкуляризации. Хорошо известно, что для формирования зрелых функционально полноценных сосудов необходимо совместное или последовательное действие нескольких ростовых факторов [15]. Так эндогенный VEGF-A запускает ангиогенез, но для стабилизации/созревания новых сосудов, необходима его комбинация с Ang-1 [16]. Результаты наших предыдущих исследований, а также работ других научных групп, также указывают на необходимость совместного влияния ангиогенных факторов для эффективной стимуляции васкуляризации миокарда и скелетных мышц [17, 18]. В данном исследовании было продемонстрировано, что МПК в составе клеточных пластов секретируют практически оптимальный набор факторов для стимуляции всех этапов формирования сосудистой сети от запуска процесса ангиогенеза (VEGF, uPA) до созревания/стабилизации новообразованных сосудов (HGF, Ang-1) [19–22]. МПК секретируют факторы, привлекающие из кровотока стволовые клетки, включая эндотелиальные предшественники (SDF-1, VEGF) и факторы, в зону повреждения (SDF-1) [23], а также привлекающие эндогенные стволовые клетки сердца (HGF) [24]. HGF — важнейший регулятор направленной миграции МПК, несущих на своей поверхности рецептор к этому фактору — c-met. Секреция HGF прогениторными клетками сердца является важной частью механизма их аутокринной регуляции. HGF обладает антифибротическим эффектом и подавляет продукцию коллагенов фибробластами, препятствуя негативному ремоделированию ЛЖ после инфаркта миокарда [22]. Помимо этих факторов ключевая роль в обеспечении регенеративного процесса в сердце принадлежит системе протеаз, прежде всего урокиназной системе, включающей урокиназу (uPA), ее рецептор (uPAR) и ингибитор (PAI-1). Эта система обеспечивает запуск локализованного внеклеточного протеолиза, необходимого для направленной миграции клеток в ткани, а также активации

лизации/maturation of new vessels [16]. Results of our previous studies, as well as the work of other research teams, also indicate the need in the joint influence of angiogenic factors for effective stimulation of myocardial and skeletal muscle vascularization [17, 18]. In this study, we demonstrated that MPCs in the composition of cell sheets secreted an almost optimal set of factors for stimulation of all stages of vascular network formation from the start of the angiogenesis (VEGF, uPA) to maturation/stabilization of newly formed vessels (HGF, Ang-1) [19–22]. MPC secretes factors that attract stem cells from the bloodstream, including endothelial precursors (SDF-1, VEGF) and factors, to the affected zone (SDF-1) [23], as well as attract endogenous cardiac stem cells (HGF) [24]. HGF is the most important regulator of directed MPC migration carrying a c-met receptor on its surface. HGF secretion by cardiac progenitor cells is an important part of the mechanism of their autocrine regulation. HGF has an antifibrotic effect and inhibits collagen production by fibroblasts, preventing negative LV remodeling after myocardial infarction [22]. In addition to these factors, a protease system, primarily the urokinase system, including urokinase (uPA), its receptor (uPAR) and inhibitor (PAI-1), plays a key role in ensuring the regenerative process in the heart. This system enables the initiation of localized extracellular proteolysis required for directed cell migration into tissues, as well as activation of growth factors required for successful vascularization. In general, epicardial TEC transplantation onto the epicardial surface in the infarction zone ensures the MPC survival for a sufficiently long time, maintenance of their proliferative potential, and probably their paracrine properties, which stimulate the repair/regeneration of damaged myocardium.

Conclusion

In general, the strategy of using epicardial TEC transplantation based on MPC sheets seems to be a rational approach for effective delivery of viable stem/progenitor cells to the damaged myocardium. The use of TEC helps to reduce or temporarily eliminate the effect of factors that contribute to progressive heart dysfunction by local paracrine exposure and activation of the revascularization processes in the affected zone.

Acknowledgements. The work was carried out with a financial support of Russian Science Foundation Grant No. 17-15-01368.

факторов роста, необходимых для успешной васкуляризации. В целом, эпикардальная трансплантация ТИК на эпикардальную поверхность сердца в области инфаркта обеспечивает выживание МПК в течение достаточно длительного времени, поддержание их пролиферативного потен-

циала, и, вероятно, их паракринных свойств, которые стимулируют процессы репарации/регенерации поврежденного миокарда.

Заключение

В целом, стратегия использования эпикардиальной трансплантации ТИК на основе пластов из прогениторных клеток представляется рациональным подходом для эффективной доставки жизнеспособных стволовых/прогениторных клеток в

Литература

1. Лихванцев В.В., Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Сунгунов 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
2. Мороз В.В., Марченко Д.Н., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Овезов А.М., Лихванцев В.В. Периперационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 6–12. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12
3. Дергилев К.В., Рубина К.А., Цоколаева З.И., Сысоева В.Ю., Гмызина А.И., Калинина Н.И., Белявская Т.М., Акчурун Р.С., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Аневризма левого желудочка — возможный источник резидентных стволовых клеток сердца. *Цитология*. 2010; 52 (11): 921–930. PMID: 21268851
4. Дергилев К.В., Цоколаева З.И., Рубина К.А., Сысоева В.Ю., Макаревич П.И., Болдырева М.А., Белоглазова И.Б., Зубкова Е.С., Шаронов Г.В., Акчурун Р.С. Выделение и характеристика прогениторных клеток сердца из миокарда ушка правого предсердия. *Цитология*. 2016; 58 (5): 340–348.
5. Dergilev K.V., Makarevich P.I., Tsokolaeva Z.I., Boldyreva M.A., Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Menshikov M.Yu., Parfyonova Y.V. Comparison of cardiac stem cell sheets detached by Versene solution and from thermoresponsive dishes reveals similar properties of constructs. *Tissue Cell*. 2017; 49 (1): 64–71. DOI: 10.1016/j.tice.2016.12.001. PMID: 28041835
6. Traktuev D.O., Tsokolaeva Z.I., Shevelev A.A., Talitskiy K.A., Stepanova V.V., Johnstone B.H., Rahmat-Zade T.M., Kapustin A.N., Tkachuk V.A., March K.L., Parfyonova Y.V. Urokinase gene transfer augments angiogenesis in ischemic skeletal and myocardial muscle. *Mol. Ther.* 2007; 15 (11): 1939–1946. DOI: 10.1038/sj.mt.6300262. PMID: 17653104
7. Zhang Y., Sivakumaran P., Newcomb A.E., Hernandez D., Harris N., Khanabadi R., Liu G.S., Kelly D.J., Pébay A., Hewitt A.W., Boyle A., Harvey R., Morrison W.A., Elliott D.A., Disting G.J., Lim S.Y. Cardiac repair with a novel population of mesenchymal stem cells resident in the human heart. *Stem Cells*. 2015; 33 (10): 3100–3113. DOI: 10.1002/stem.2101. PMID: 26184084
8. Taghavi S., Sharp T.E.3rd, Duran J.M., Makarewich C.A., Berretta R.M., Starosta T., Kubo H., Barbe M., Houser S.R. Autologous c-Kit+ mesenchymal stem cell injections provide superior therapeutic benefit as compared to c-Kit+ cardiac-derived stem cells in a feline model of isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Clin. Transl. Sci.* 2015; 8 (5): 425–431. DOI: 10.1111/cts.12251. PMID: 25684108
9. Di Meglio F., Castaldo C., Nurzynska D., Miraglia R., Romano V., Russolillo V., Giuseppina L., Vosa C., Montagnani S. Localization and origin of cardiac CD117-positive cells: identification of a population of epicardially-derived cells in adult human heart. *Ital. J. Anat. Embryol.* 2010; 115 (1–2): 71–78. PMID: 21072993
10. Karantalis V., Hare J.M. Use of mesenchymal stem cells for therapy of cardiac disease. *Circ. Res.* 2015; 116 (8): 1413–1430. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303614. PMID: 25858066
11. Terashvili M., Bosnjak Z.J. Stem cell therapies in cardiovascular disease. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2018; pii: S1053-0770(18)30281-7. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.048. PMID: 30029992
12. Дергилев К.В., Рубина К.А., Парфенова Е.В. Резидентные стволовые клетки сердца. *Кардиология*. 2011; 51 (4): 84–92. PMID: 21623726
13. Konstantin M.H., Völkers M., Collins B., Quijada P., Quintana M., De La Torre A., Ormachea L., Din S., Gude N., Toko H., Sussman M.A. Fibronectin contributes to pathological cardiac hypertrophy but not physiological growth. *Basic Res. Cardiol.* 2013; 108 (5): 375. DOI: 10.1007/s00395-013-0375-8. PMID: 23912225
14. Muncie J.M., Weaver V.M. The physical and biochemical properties of the extracellular matrix regulate cell fate. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2018; 130: 1–37. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2018.02.002. PMID: 29853174
15. Lai H.J., Kuan C.H., Wu H.C., Tsai J.C., Chen T.M., Hsieh D.J., Wang T.W. Tailored design of electrospun composite nanofibers with staged release of multiple angiogenic growth factors for chronic wound healing. *Acta*

поврежденный миокард. Применение ТИК способствует уменьшению или временному исключению действия факторов, способствующих прогрессирующей дисфункции сердца, путем локального паракринного воздействия и активации процессов ревакуляризации зоны повреждения.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта российского научного фонда №17-15-01368.

References

1. 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.]
2. Moroz V.V., Marchenko D.N., Skripkin Y.V., Zabelina T.S., Ovezov A.M., Likhvantsev V.V. Perioperative predictors of unfavorable outcome of vascular surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 6–12. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12. [In Russ., In Engl.]
3. Dergilev K.V., Rubina K.A., Tsokolaeva Z.I., Sysoeva V.Yu., Gmyzina A.I., Kalinina N.I., Belyavskaya T.M., Akchurin R.S., Parfenova E.V., Tkachuk V.A. Left ventricular heart aneurism-a new source of resident cardiac stem cells. *Tsitologiya*. 2010; 52 (11): 921–930. PMID: 21268851. [In Russ.]
4. Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Rubina K.A., Sysoeva V.Y., Makarevich P.I., Boldyreva M.A., Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Sharonov G.V., Akchurin R.S., Parfyonova Y.V. Isolation and characterization of cardiac progenitor cells obtaining from myocardial right atrial appendage tissue. *Tsitologiya*. 2016; 58 (5): 340–348. PMID: 30188625. [In Russ.]
5. Dergilev K.V., Makarevich P.I., Tsokolaeva Z.I., Boldyreva M.A., Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Menshikov M.Yu., Parfyonova Y.V. Comparison of cardiac stem cell sheets detached by Versene solution and from thermoresponsive dishes reveals similar properties of constructs. *Tissue Cell*. 2017; 49 (1): 64–71. DOI: 10.1016/j.tice.2016.12.001. PMID: 28041835
6. Traktuev D.O., Tsokolaeva Z.I., Shevelev A.A., Talitskiy K.A., Stepanova V.V., Johnstone B.H., Rahmat-Zade T.M., Kapustin A.N., Tkachuk V.A., March K.L., Parfyonova Y.V. Urokinase gene transfer augments angiogenesis in ischemic skeletal and myocardial muscle. *Mol. Ther.* 2007; 15 (11): 1939–1946. DOI: 10.1038/sj.mt.6300262. PMID: 17653104
7. Zhang Y., Sivakumaran P., Newcomb A.E., Hernandez D., Harris N., Khanabadi R., Liu G.S., Kelly D.J., Pébay A., Hewitt A.W., Boyle A., Harvey R., Morrison W.A., Elliott D.A., Disting G.J., Lim S.Y. Cardiac repair with a novel population of mesenchymal stem cells resident in the human heart. *Stem Cells*. 2015; 33 (10): 3100–3113. DOI: 10.1002/stem.2101. PMID: 26184084
8. Taghavi S., Sharp T.E.3rd, Duran J.M., Makarewich C.A., Berretta R.M., Starosta T., Kubo H., Barbe M., Houser S.R. Autologous c-Kit+ mesenchymal stem cell injections provide superior therapeutic benefit as compared to c-Kit+ cardiac-derived stem cells in a feline model of isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Clin. Transl. Sci.* 2015; 8 (5): 425–431. DOI: 10.1111/cts.12251. PMID: 25684108
9. Di Meglio F., Castaldo C., Nurzynska D., Miraglia R., Romano V., Russolillo V., Giuseppina L., Vosa C., Montagnani S. Localization and origin of cardiac CD117-positive cells: identification of a population of epicardially-derived cells in adult human heart. *Ital. J. Anat. Embryol.* 2010; 115 (1–2): 71–78. PMID: 21072993
10. Karantalis V., Hare J.M. Use of mesenchymal stem cells for therapy of cardiac disease. *Circ. Res.* 2015; 116 (8): 1413–1430. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303614. PMID: 25858066
11. Terashvili M., Bosnjak Z.J. Stem cell therapies in cardiovascular disease. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2018; pii: S1053-0770(18)30281-7. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.048. PMID: 30029992
12. Dergilev K.V., Rubina K.A., Parfenova E.V. Resident cardiac stem cells. *Kardiologiya*. 2011; 51 (4): 84–92. PMID: 21623726. [In Russ.]
13. Konstantin M.H., Völkers M., Collins B., Quijada P., Quintana M., De La Torre A., Ormachea L., Din S., Gude N., Toko H., Sussman M.A. Fibronectin contributes to pathological cardiac hypertrophy but not physiological growth. *Basic Res. Cardiol.* 2013; 108 (5): 375. DOI: 10.1007/s00395-013-0375-8. PMID: 23912225
14. Muncie J.M., Weaver V.M. The physical and biochemical properties of the extracellular matrix regulate cell fate. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2018; 130: 1–37. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2018.02.002. PMID: 29853174
15. Lai H.J., Kuan C.H., Wu H.C., Tsai J.C., Chen T.M., Hsieh D.J., Wang T.W. Tailored design of electrospun composite nanofibers with staged release of multiple angiogenic growth factors for chronic wound healing. *Acta Biomater.* 2014; 10 (10): 4156–4166. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.05.001. PMID: 24814882

- Biomater.* 2014; 10 (10): 4156–4166. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.05.001. PMID: 24814882
16. Stone O.A., Carter J.G., Lin P.C., Paleolog E., Machado M.J., Bates D.O. Differential regulation of blood flow-induced neovascularization and mural cell recruitment by vascular endothelial growth factor and angio-pietin signalling. *J. Physiol.* 2017; 595 (5): 1575–1591. DOI: 10.1113/JP273430. PMID: 27868196
 17. Brudno Y., Ennett-Shepard A.B., Chen R.R., Aizenberg M., Mooney D.J. Enhancing microvascular formation and vessel maturation through temporal control over multiple pro-angiogenic and pro-maturation factors. *Biomaterials.* 2013; 34 (36): 9201–9209. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.007. PMID: 23972477
 18. Makarevich P.I., Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Boldyreva M.A., Shevchenko E.K., Gluhanyuk E.V., Gallinger J.O., Menshikov M.Y., Parfyonova Y.V. Angiogenic and pleiotropic effects of VEGF165 and HGF combined gene therapy in a rat model of myocardial infarction. *PLoS One.* 2018; 13 (5): e0197566. DOI: 10.1371/journal.pone.0197566. PMID: 29787588
 19. Szade A., Grochot-Przeczek A., Florczyk U., Jozkowicz A., Dulak J. Cellular and molecular mechanisms of inflammation-induced angiogenesis. *IUBMB Life.* 2015; 67 (3): 145–159. DOI: 10.1002/iub.1358. PMID: 25899846
 20. Karaman S., Leppänen V.M., Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Development.* 2018; 145 (14): pii: dev151019. DOI: 10.1242/dev.151019. PMID: 30030240
 21. Morishita R., Aoki M., Hashiya N., Yamasaki K., Kurinami H., Shimizu S., Makino H., Takesya Y., Azuma J., Ogihara T. Therapeutic angiogenesis using hepatocyte growth factor (HGF). *Curr. Gene Ther.* 2004; 4 (2): 199–206. DOI: 10.2174/1566523043346453. PMID: 15180586
 22. Morishita R., Nakamura S., Hayashi S., Taniyama Y., Moriguchi A., Nagano T., Taiji M., Noguchi H., Takeshita S., Matsumoto K., Nakamura T., Higaki J., Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as cytokine supplement therapy. *Hypertension.* 1999; 33 (6): 1379–1384. DOI: 10.1161/01.HYP.33.6.1379. PMID: 10373220
 23. Yu J., Li M., Qu Z., Yan D., Li D., Ruan Q. SDF-1/CXCR4-mediated migration of transplanted bone marrow stromal cells toward areas of heart myocardial infarction through activation of PI3K/Akt. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 55 (5): 496–505. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181d7a384. PMID: 20179608
 24. Linke A., Müller P., Nurzynska D., Casarsa C., Torella D., Nascimbene A., Castaldo C., Cascapera S., Böhm M., Quaini F., Urbanek K., Leri A., Hintze T.H., Kajstura J., Anversa P. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (25): 8966–8971. DOI: 10.1073/pnas.0502678102. PMID: 15951423
 16. Stone O.A., Carter J.G., Lin P.C., Paleolog E., Machado M.J., Bates D.O. Differential regulation of blood flow-induced neovascularization and mural cell recruitment by vascular endothelial growth factor and angio-pietin signalling. *J. Physiol.* 2017; 595 (5): 1575–1591. DOI: 10.1113/JP273430. PMID: 27868196
 17. Brudno Y., Ennett-Shepard A.B., Chen R.R., Aizenberg M., Mooney D.J. Enhancing microvascular formation and vessel maturation through temporal control over multiple pro-angiogenic and pro-maturation factors. *Biomaterials.* 2013; 34 (36): 9201–9209. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.007. PMID: 23972477
 18. Makarevich P.I., Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Boldyreva M.A., Shevchenko E.K., Gluhanyuk E.V., Gallinger J.O., Menshikov M.Y., Parfyonova Y.V. Angiogenic and pleiotropic effects of VEGF165 and HGF combined gene therapy in a rat model of myocardial infarction. *PLoS One.* 2018; 13 (5): e0197566. DOI: 10.1371/journal.pone.0197566. PMID: 29787588
 19. Szade A., Grochot-Przeczek A., Florczyk U., Jozkowicz A., Dulak J. Cellular and molecular mechanisms of inflammation-induced angiogenesis. *IUBMB Life.* 2015; 67 (3): 145–159. DOI: 10.1002/iub.1358. PMID: 25899846
 20. Karaman S., Leppänen V.M., Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Development.* 2018; 145 (14): pii: dev151019. DOI: 10.1242/dev.151019. PMID: 30030240
 21. Morishita R., Aoki M., Hashiya N., Yamasaki K., Kurinami H., Shimizu S., Makino H., Takesya Y., Azuma J., Ogihara T. Therapeutic angiogenesis using hepatocyte growth factor (HGF). *Curr. Gene Ther.* 2004; 4 (2): 199–206. DOI: 10.2174/1566523043346453. PMID: 15180586
 22. Morishita R., Nakamura S., Hayashi S., Taniyama Y., Moriguchi A., Nagano T., Taiji M., Noguchi H., Takeshita S., Matsumoto K., Nakamura T., Higaki J., Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as cytokine supplement therapy. *Hypertension.* 1999; 33 (6): 1379–1384. DOI: 10.1161/01.HYP.33.6.1379. PMID: 10373220
 23. Yu J., Li M., Qu Z., Yan D., Li D., Ruan Q. SDF-1/CXCR4-mediated migration of transplanted bone marrow stromal cells toward areas of heart myocardial infarction through activation of PI3K/Akt. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 55 (5): 496–505. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181d7a384. PMID: 20179608
 24. Linke A., Müller P., Nurzynska D., Casarsa C., Torella D., Nascimbene A., Castaldo C., Cascapera S., Böhm M., Quaini F., Urbanek K., Leri A., Hintze T.H., Kajstura J., Anversa P. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (25): 8966–8971. DOI: 10.1073/pnas.0502678102. PMID: 15951423

Received 06.09.18

Поступила 06.09.18

Роль мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в устойчивости нейронов гиппокампа к ишемии-реперфузии (экспериментальное исследование)

И. В. Острова, М. Ш. Аврущенко, А. М. Голубев, Н. В. Голубева

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

The Contribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and its TrkB Receptor to Hippocampal Neuron Resistance to Ischemia-Reperfusion (Experimental Study)

Irina V. Ostrova, Maria Sh. Avrushchenko, Arkady M. Golubev, Nataliya V. Golubeva

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

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и его рецептор TrkB играют важную роль в восстановлении функции мозга при различных патологических воздействиях, включая ишемию.

Цель исследования: оценка содержания BDNF и его рецептора TrkB в популяциях пирамидных нейронов гиппокампа в постреанимационном периоде и выявление роли этих факторов в устойчивости нейронов к ишемии.

Материал и методы. У белых половозрелых крыс-самцов, перенесших 10-минутную остановку сердца, на разных сроках постреанимационного периода (1-е, 4-е, 7-е, 14-е сутки) исследовали состояние популяций пирамидных нейронов полей CA1 и CA4 гиппокампа. Контролем служили ложнооперированные животные. С помощью иммуноцитохимических методов выявляли иммунореактивность к белкам BDNF и TrkB. На основании визуальной оценки и анализа оптической плотности выделяли типы нейронов с разной интенсивностью окраски: слабой (BDNF⁻, TrkB⁻), умеренной (BDNF⁺, TrkB⁺) и сильной (BDNF⁺⁺, TrkB⁺⁺). Определяли общую плотность нейронов и число клеток с разной иммунореактивностью к исследуемым белкам на 1 мм длины. В работе использовали микроскоп Olympus BX-41, программы Image Scope M, ImageJ 1.48v, MS Excel. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0.

Результаты. У реанимированных животных в сравнении с контролем в обоих исследованных полях гиппокампа наблюдали снижение общей плотности популяции пирамидных нейронов: в поле CA1 — на 4-е сутки после остановки сердца (на 26%), в поле CA4 — на 7-е сутки (на 38,5%). Выявили, что в поле CA4 на 4-е сутки в 2 раза возрастало число BDNF⁺-нейронов, а число BDNF⁺⁺-нейронов снижалось. На 7-е сутки резко снижалось число BDNF⁻-клеток, число BDNF⁺-клеток уменьшалось до контрольного уровня, а число BDNF⁺⁺-нейронов оставалось сниженным относительно контроля. В поле CA1 на 4-е сутки наблюдали снижение числа BDNF⁻ и BDNF⁺-клеток при сохранении числа BDNF⁺⁺-нейронов. На 14-е сутки выявленные изменения сохранялись.

При анализе иммунореактивности к белку TrkB в поле CA4 на 7-е сутки постреанимационного периода выявили уменьшение числа TrkB⁻-клеток по сравнению с контролем. К 14-м суткам было снижено число не только TrkB⁻-нейронов, но и TrkB⁺-клеток при сохранении числа TrkB⁺⁺-нейронов на уровне контроля. В поле CA1 на 4-е сутки после реанимации наблюдали уменьшение числа TrkB⁺-нейронов, на 7-е сутки — уменьшение числа как TrkB⁺, так и TrkB⁻-нейронов. К 14-м суткам число TrkB⁻-нейронов оставалось сниженным. Число TrkB⁺⁺-нейронов при этом сохранялось на контрольном уровне за все время наблюдения.

Заключение. Полученные результаты указывают на то, что устойчивость нейронов к ишемии-реперфузии ассоциирована с содержанием в них белков BDNF и TrkB. Снижение общей плотности нейронов в постреанимационном периоде происходило как в поле CA1, так и в поле CA4 гиппокампа, при этом гибели подвергались только клетки с минимальным и умеренным содержанием исследуемых белков. Нейроны с наибольшим содержанием белков BDNF и TrkB выживали.

Ключевые слова: гиппокамп; пирамидные нейроны; поле CA1; поле CA4; остановка сердца; постреанимационный период; ишемия; иммуногистохимия; BDNF; TrkB; нейротрофикация

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its TrkB receptor contribute greatly to restoration of brain function in various pathological conditions, including ischemia.

Адресс для корреспонденции:

Ирина Острова
E-mail: irinaostrova@mail.ru

Correspondence to:

Irina V. Ostrova
E-mail: irinaostrova@mail.ru

The purpose of the study: to assess the content of BDNF and its TrkB receptor in the populations of hippocampal pyramidal neurons in the post-resuscitation period and to identify the contribution of these factors to the neuron resistance to ischemia.

Material and methods. The condition of populations of pyramidal neurons of the CA1 and CA4 hippocampus fields was investigated in white mature male rats that underwent a 10-minute cardiac arrest at different periods of the post-resuscitation period (1st, 4th, 7th, 14th day). Animals after a sham surgery served as a reference group. Immunocytochemical methods were used to determine immunoreactivity to BDNF and TrkB proteins. Based on the visual inspection and analysis of the optical density, the following types of neurons with different color intensity were distinguished: weak (BDNF⁻, TrkB⁻), moderate (BDNF⁺, TrkB⁺) and strong (BDNF⁺⁺, TrkB⁺⁺). The total density of neurons and the number of cells with different immunoreactivity to the studied proteins per 1 mm of length were determined. We used the Olympus BX-41 microscope and Image Scope M, ImageJ 1.48 v, MS Excel software. Statistical data processing was performed using Statistica 7.0 software.

Results. There was a decrease in the overall density of the population of pyramidal neurons in both studied fields of the hippocampus of the resuscitated animals as compared to the reference group: in the CA1 field, on the 4th day after cardiac arrest (26%); in the CA4 field, on the 7th day (38.5%). It was found that the number of BDNF⁺ neurons doubled in the CA4 field on the 4th day, and the number of BDNF⁺⁺ neurons decreased. On the 7th day, the number of BDNF⁻ cells decreased sharply, the number of BDNF⁺ cells decreased to the reference level, and the number of BDNF⁺⁺ neurons remained reduced vs. the reference group. There was a decrease in the number of BDNF⁻ and BDNF⁺ cells in the CA1 field on the 4th day, while the number of BDNF⁺⁺ neurons remained the same. The observed changes remained on Day 14.

The analysis TrkB protein expression in the CA4 field on the 7th day of the post-resuscitation period as revealed by reactivity with anti-TrkB antibody demonstrated a decrease in the number of TrkB⁻ cells as compared to the reference group. By the 14th day, the number of not only TrkB⁻ neurons, but also TrkB⁺ cells was reduced, while the number of TrkB⁺⁺ neurons remained at the level of the reference group. There was a decrease in the number of TrkB⁺ neurons was observed in the CA1 field on the 4th day after resuscitation. On day 7, there was a decreased numbers of both TrkB⁺ and TrkB⁻ neurones. The number of TrkB⁻ neurones remained decreased up to day 14. At that, the number of TrkB⁺⁺ neurons persisted at the reference level throughout the observation period.

Conclusion. The obtained results demonstrate that the resistance of neurons to ischemia-reperfusion is associated with the intracellular expression of BDNF and TrkB proteins. The reduction of the overall density of neurons in the post-resuscitation period was observed both in hippocampal fields CA1 and CA4; only cells with minimal and moderate content of the studied proteins died. Neurons with the highest BDNF and TrkB protein content survived.

Keywords: hippocampus; pyramidal neurons; CA1 field; CA4 field; cardiac arrest; post-resuscitation period; ischemia; immunohistochemistry; BDNF; TrkB; neuroprotection

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-41-50

Введение

В последние годы значительно вырос интерес к ростовым факторам как потенциальным терапевтическим агентам для борьбы с постишемическими нарушениями мозга [1, 2]. Активно изучается эффективность терапии, которая стимулирует локальную выработку этих факторов и их рецепторов в поврежденной ткани мозга [3, 4].

Нейротрофические факторы — это полипептиды, которые играют важную роль в поддержании функции нейронов, участвуя в процессах выживания, роста, дифференцировки клеток нервной системы, а также в механизмах нейрональной пластичности, обучения и памяти. Среди членов этого семейства наиболее изученным является мозговой нейротрофический фактор (BDNF), который обладает свойствами нейротропектора и играет важную роль в восстановлении функции мозга при различных нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорea Гентингтона [3, 5].

BDNF опосредует свое положительное действие через тропомиозинкиназный рецептор — TrkB [6], связывание с которым запускает каскады внутриклеточных сигнальных молекул, направлен-

Introduction

The interest in growth factors as potential therapeutic agents to combat post-ischemic brain disorders has increased significantly over recent years [1, 2]. The efficacy of a therapy that stimulates local production of these factors and their receptors in the damaged brain tissue is actively studied [3, 4].

Neurotrophic factors are polypeptides that play an important role in maintaining the function of neurons that are involved in the survival processes, growth, differentiation of neurons, as well as in the mechanisms of neural plasticity, learning and memory. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is the most studied member of this group, which has neuroprotective properties and plays an important role in restoring brain function in various neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's chorea [3, 5].

BDNF mediates its positive action through a tropomyosin receptor called TrkB [6], binding to which triggers cascades of intracellular signaling molecules aimed to the proliferation, neuron survival and the maintenance of normal synaptic plasticity. TrkB signaling is considered to be the most important pro-

ные на пролиферацию, выживание нейронов и поддержание нормальной синаптической пластичности. TrkB-сигналинг рассматривают в качестве важнейшего защитного механизма, запускаемого повреждением мозга, и ключевого регулятора выживания нейронов [7, 8].

Однако, в литературе недостаточно сведений об уровне и характере экспрессии TrkB в наиболее чувствительных к гипоксии областях головного мозга, в частности, в гиппокампе, в норме и при ишемии, вызванной временной остановкой сердца. Учитывая тот факт, что нейропротективный эффект BDNF и его миметиков опосредован именно TrkB, и его тесную взаимосвязь с функциональным состоянием ЦНС, целесообразно исследовать динамику содержания BDNF и TrkB в нейрональных популяциях головного мозга в постреанимационном периоде. Это даст возможность оценить, как реализуются нейропротективные свойства BDNF в высокочувствительных к гипоксии нервных клетках. Известно, что пирамидные нейроны гиппокампа — отдела мозга, связанного с процессами обучения и памяти, — в наибольшей степени подвержены действию ишемии [9].

Цель исследования — оценка содержания BDNF и его рецептора TrkB в популяциях пирамидных нейронов гиппокампа в постреанимационном периоде и выявление роли этих факторов в устойчивости нейронов к ишемии-реперфузии.

Материал и методы

Исследовали мозг белых нелинейных половозрелых крыс-самцов массой 190–250 г, перенесших 10-минутную остановку сердца ($n=21$) (внутрибрюшное пережатие сосудистого пучка сердца) [10]. Через 1, 4, 7, 14 суток 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 ложнопериоперированные крысы ($n=5$). Эксперименты проводили согласно рекомендациям Этического комитета ФГБНУ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР №755 от 12.08.1977).

Сразу после декапитации выделяли мозг и фиксировали его в 4% растворе параформальдегида на 0,1 М фосфатном буфере pH 7,4 (PBS) 1 сутки при 4°C. После стандартной обработки образцы мозга заливали в парафин. С парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм. Исследовали постреанимационные изменения нейрональных популяций пирамидных нейронов полей CA1 и CA4 гиппокампа.

Депарафинизированные срезы обрабатывали 1% перекисью водорода в течение 15 минут для блокирования эндогенной пероксидазной активности. Затем срезы промывали в дистиллированной воде и проводили демаскирование антигенов в цитратном буфере pH 6.0

protective mechanism triggered by brain damage and a key regulator of neuronal survival [7, 8].

However, the literature lacks data on the level and nature of TrkB protein expression in areas of the brain that are most sensitive to hypoxia, in particular, in the hippocampus, under normal conditions and in ischemia caused by temporary cardiac arrest. Since the neuroprotective effect of BDNF and its mimetics is mediated by TrkB and there is a close relationship with the functional state of the central nervous system, it is recommended to study the dynamics of the BDNF and TrkB content in neuronal populations of the brain in the post-resuscitation period. This will provide an opportunity to assess how neuroprotective properties of BDNF are implemented in neurons with high sensitivity to hypoxia. It is known that the pyramidal neurons of the hippocampus, the part of the brain associated with learning and memory, are most susceptible to ischemia [9].

The purpose of this study is to assess the content of BDNF and its TrkB receptor in the populations of hippocampal pyramidal neurons in the post-resuscitation period and to identify the contribution of these factors to the neuron resistance to ischemia.

Materials and Methods

The brains of white nonlinear mature male rats weighing 190–250 g who underwent a 10-minute cardiac arrest ($n=21$) (intra-thoracic clamping of the vascular bundle) were studied [10]. 1, 4, 7, 14 days after resuscitation (indirect cardiac massage in combination with mechanical ventilation in the hyperventilation mode using «Animal Respirator» device manufactured by «SMT Geratehandel», with intra-tracheal injection of epinephrine solution at a dose of 0.1 mg/kg), the animals were withdrawn from the experiment by decapitation under anesthesia (5–7 animals for each term of the post-resuscitation period). Rats after a sham surgery served as a reference group ($n=5$). Experiments were carried out in accordance with the recommendations of the Ethics Committee of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, in accordance with the «Guidelines for works involving experimental animals» (Order No. 755 of the Ministry of Health of the USSR dated 12.08.1977).

Immediately after decapitation, the brain was isolated and fixed in 4% paraformaldehyde solution in 0.1 M phosphate buffer pH 7.4 (PBS) for 1 day at 4°C. After standard treatment, brain samples were embedded into paraffin. 5–6 µm sections were made from paraffin blocks. Post-resuscitation changes in populations of pyramidal neurons of the CA1 and CA4 hippocampal fields were investigated.

The deparaffinized tissue section were treated with 1% hydrogen peroxide for 15 minutes to block endogenous peroxidase activity. Then the sections were washed in distilled water and antigens were unmasked in citrate buffer pH 6.0 (DAKO, Glostrup, Denmark) in a water bath for 15 minutes to block endogenous peroxidase activity. The sections were cooled for a half an hour, washed in water and PBS; Protein Block Serum-free (DAKO, Glostrup, Denmark) was used to prevent nonspecific binding of primary or secondary antibodies to tissue proteins for 15 minutes. After washing in the phosphate buffer, the slices were incubated at room temper-

(DAKO, Glostrup, Denmark) на водяной бане 15 минут. Срезы охлаждали полчаса, промывали в воде и PBS, для предотвращения неспецифического связывания первичных или вторичных антител с белками ткани использовали Protein Block Serum-free (DAKO, Glostrup, Denmark) в течение 15 минут. После промывания в фосфатном буфере срезы инкубировали 1 ч при комнатной температуре с первичными поликлональными антителами против BDNF (разведение 1:50) (Santa Cruz, USA) или против TrkB (разведение 1:100) (Santa Cruz, USA). Промыв срезы в фосфатном буфере (5 минут), их инкубировали 1 час при комнатной температуре с вторичными антителами LSAB Kit (LSAB (DAKO, Glostrup, Denmark)). Далее срезы промывали в фосфатном буфере. Иммунохимическую реакцию выявляли после 10-минутной инкубации в растворе 3,3-диаминобензидина (DAKO, Glostrup, Denmark). После промывки срезов в фосфатном буфере их докрашивали гематоксилином (Shandon, Pittsburgh, PA, USA) и заключали в водорастворимую среду ImmuMount (Shandon, Pittsburgh, PA, USA). Иммуногистохимическую реакцию контролировали инкубацией срезов со всеми реагентами кроме первичных антител.

С помощью микроскопа Olympus BX-41 и программы ImageScopeM получали изображения. Интенсивность иммуногистохимической реакции в цитоплазме нейронов оценивали с помощью программы анализа изображений ImageJ 1.48v. 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 окрашивания срезы докрашивали гематоксилином. На основании анализа гистограмм распределения нейронов по их оптической плотности и визуальной оценки выделяли соответствующие ранги для нейронов с разной степенью окраски: слабой, умеренной и сильной (рис. 1). Ранги оптической плотности были следующими: для TrkB-слабопозитивных клеток (TrkB⁻) — $OD < 0,3$; для TrkB-умереннопозитивных (TrkB⁺) — $0,30 \leq OD < 0,34$; для TrkB-сильнопозитивных (TrkB⁺⁺) — $OD \geq 0,34$; для BDNF-слабопозитивных клеток (BDNF⁻) — $OD < 0,24$; для BDNF-умереннопозитивных (BDNF⁺) — $0,24 \leq OD < 0,28$; BDNF-сильнопозитивных (BDNF⁺⁺) — $OD \geq 0,28$. Определяли общую плотность популяции нейронов, а также число нейронов с разной иммунореактивностью к исследуемым белкам на 1 мм длины клеточного слоя.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 с использованием метода ANOVA для множественных сравнений (Post-hoc comparisons of means).

Результаты и обсуждение

Установили, что 10-мин остановка сердца приводит к снижению общей плотности нейронов: в поле CA4 — на 7-е сутки после реанимации (на 38,5% в сравнении с контролем), в поле CA1 — на 4-е сутки (на 26% в сравнении с контролем), что свидетельствует о гибели пирамидных клеток (рис. 2). Таким образом, выпадение нейронов в поле CA1 происходит раньше, чем в поле CA4, что согласуется с данными других исследователей о высокой ранимости нейронов CA1 в постишемическом периоде [9, 11]. На 14-е сутки постреани-

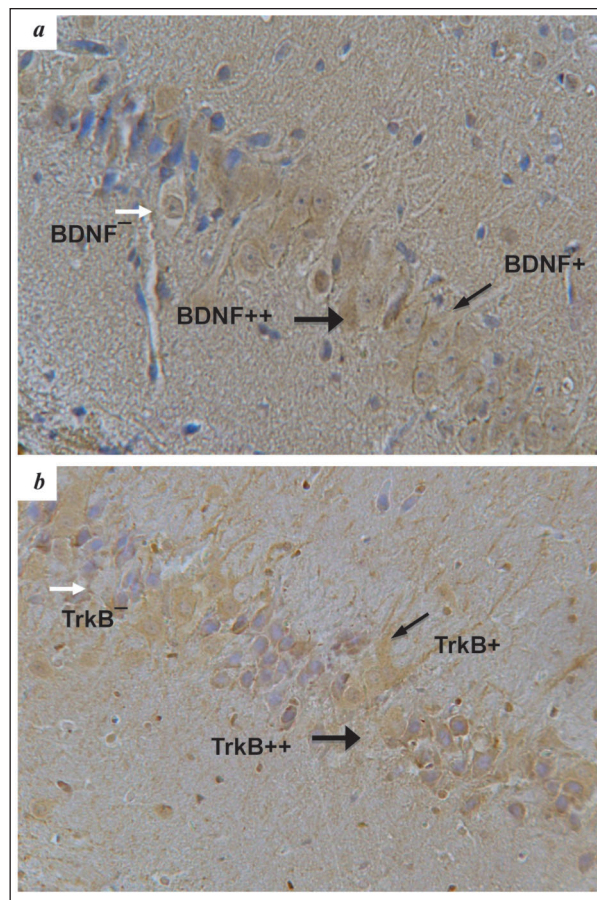


Рис. 1. Нейроны поля CA4 с разной иммунореактивностью к BDNF (a) и TrkB (b).

Fig. 1a. Neurons of the CA4 field with different immunoreactivity to BDNF (a) and TrkB (b).

Note. For Fig. 1, 3: the immunoreactivity to BDNF and TrkB — ⁻mild positive, ⁺moderately positive, ⁺⁺strongly positive. Indirect peroxidase-antiperoxidase method, additional staining with hematoxylin. $\times 400$ (a), $\times 200$ (b).

Примечание. Для рис. 1, 3: иммунореактивность к белкам BDNF и TrkB — ⁻слабая, ⁺умеренная, ⁺⁺сильная. Непрямой пероксидазно-антипероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 400$ (a), $\times 200$ (b).

ature with primary polyclonal antibodies against BDNF (dilution 1:50) (Santa Cruz, USA) or against TrkB (dilution 1:100) (Santa Cruz, USA) for 1 h. After washing the sections in phosphate buffer (5 minutes), they were incubated at room temperature with secondary LSAB Kit antibodies (LSAB (DAKO, Glostrup, Denmark)) for 1 h. Then the sections were washed in phosphate buffer. The immune response was detected after a 10-minute incubation in 3,3-diaminobenzidine solution (DAKO, Glostrup, Denmark). After washing the sections in the phosphate buffer, they were stained with hematoxylin (Shandon, Pittsburgh, PA, USA) and enclosed in a water-soluble medium ImmuMount (Shandon, Pittsburgh, PA, USA). The immunohistochemical reaction was controlled by incubation of sections with all reagents except primary antibodies.

Images were obtained using the Olympus BX-41 microscope and ImageScopeM software. The intensity of the immunohistochemical reaction in the neuronal cytoplasm was evaluated using the ImageJ 1.48 v imaging software. The «Mean Gray Value» was determined and the optical density

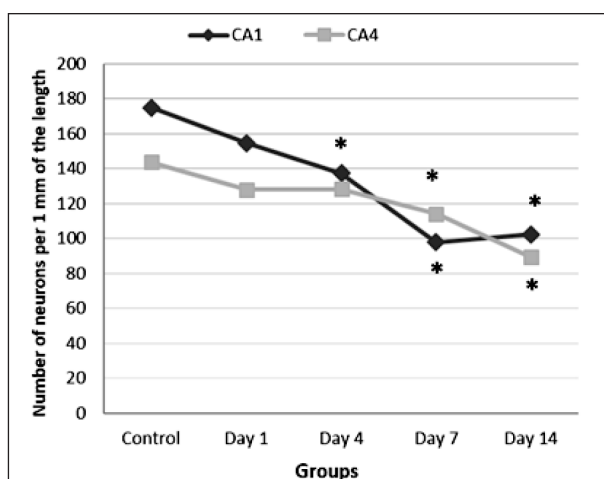


Рис. 2. Изменение общей плотности популяций пирамидных нейронов полей CA1 и CA4 гиппокампа в постреанимационном периоде.

Fig. 2. The change in the total density of pyramidal neuron populations in hippocampal fields CA1 and CA4 in the post-resuscitation period.

Note. * — $P < 0.05$ c vs. the reference group.

Примечание. Для рис. 2, 3: Groups — группы; Number of neurons per 1 mm of the length — число нейронов на 1 мм длины. * — $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

мационного периода общая плотность обеих нейрональных популяций оставалась сниженной.

Иммуногистохимическое исследование показало, что в норме (у контрольных животных) в поле CA4 преобладают нейроны с умеренной и сильной иммунореактивностью к белку BDNF (рис. 3, а), а в поле CA1 — нейроны с умеренной иммунореактивностью к белку BDNF (рис. 3, б).

Установили, что в поле CA4 на 4-е сутки после реанимации число BDNF⁺-нейронов возрастало, число BDNF⁺⁺ клеток снижалось, а число BDNF⁻ нейронов не изменялось по сравнению с контролем (рис. 3, а). Полученные данные свидетельствуют о снижении иммунореактивности к BDNF в данной нейрональной популяции.

На 7-е сутки постреанимационного периода в поле CA4 резко уменьшилось число BDNF⁻-нейронов, число BDNF⁺-нейронов снизилось до контрольного уровня, а число BDNF⁺⁺-нейронов оставалось сниженным относительно контроля (рис. 3, а). Поскольку именно к 7-м суткам развивался процесс гибели нейронов в данной области, можно полагать, что дегенерации подвергались клетки со слабой и умеренной иммунореактивностью к BDNF. В дальнейшем между 7-ми и 14-ми сутками постреанимационного периода изменений числа нейронов с разной BDNF-иммунореактивностью в поле CA4 не выявлено.

В поле CA1 гиппокампа на 4-е сутки после реанимации наблюдалось уменьшение числа как BDNF⁻-нейронов, так и BDNF⁺-нейронов по сравнению с контрольным уровнем, при сохранении числа BDNF⁺⁺-клеток. Учитывая тот факт, что

(in arbitrary units) was calculated according to the formula: $OD = \log_{10} (255 / \text{Mean Gray Value})$. The sections were additionally stained with hematoxylin for visual inspection of the staining intensity. Based on the analysis of histograms of the distribution of neurons by their optical density and visual assessment, the corresponding ranks for neurons with different degrees of staining were distinguished: weak, moderate and strong (fig. 1). Optical density grades were as follows: for TrkB mild positive cells (TrkB⁻), $OD < 0.3$; for TrkB moderately positive cells (TrkB⁺), $0.30 \leq OD < 0.34$; for TrkB strongly positive cells (TrkB⁺⁺), $OD \geq 0.34$; for BDNF mild positive cells (BDNF⁻), $OD < 0.24$; for BDNF moderately positive cells (BDNF⁺), $0.24 \leq OD < 0.28$; BDNF strongly positive cells (BDNF⁺⁺) — $OD \geq 0.28$. The total density of neurons and the number of cells with different immunoreactivity to the studied proteins per 1 mm of cellular layer length were determined.

Statistical data processing was performed in the Statistica 7.0 software using the ANOVA method for multiple comparisons (post-hoc comparisons of means).

Results and Discussion

It was found that a 10-minute cardiac arrest resulted in a decrease in the total density of neurons in the CA4 field (on 7th day after resuscitation, 38.5% vs. the reference group) and in the CA1 field (on 4th day post-resuscitation, 26% vs. the reference group), indicating the death of pyramidal cells (fig. 2). Therefore, neuronal loss in the CA1 field occurs earlier than in the CA4 field, which is consistent with the data of other researchers on the high vulnerability of CA1 neurons in the post-ischemic period [9, 11]. On the 14th day of the post-resuscitation period, the total density of both neuronal populations remained reduced.

The immunohistochemical assay showed that neurons with moderate and strong immunoreactivity to the BDNF protein prevail in the CA4 field (fig. 3, а), and neurons with moderate immunoreactivity to the BDNF protein prevail in the CA1 field under normal conditions (in the reference group animals) (fig. 3, б).

It was found that the number of BDNF⁺ neurons increased in the CA4 field on the 4th day after resuscitation; the number of BDNF⁺⁺ cells decreased, and the number of BDNF⁻ neurons did not change compared to the reference group (fig. 3, а). The data indicate a decreased BDNF protein expression in this neuronal population.

On the 7th day of the post-resuscitation period, the number of BDNF⁻ neurons decreased sharply in the CA4 field; the number of BDNF⁺ neurons decreased to the reference level, and the number of BDNF⁺⁺ neurons remained reduced vs. the reference group (fig. 3, а). Since the process of neuronal death in this area developed on the 7th day, it can be assumed that cells with mild and moderate expression of BDNF protein were exposed to degeneration. Then no changes in the number of neurons with different BDNF-immunoreactivity in the CA4 field were detected between 7 and 14 days of the post-resuscitation period.

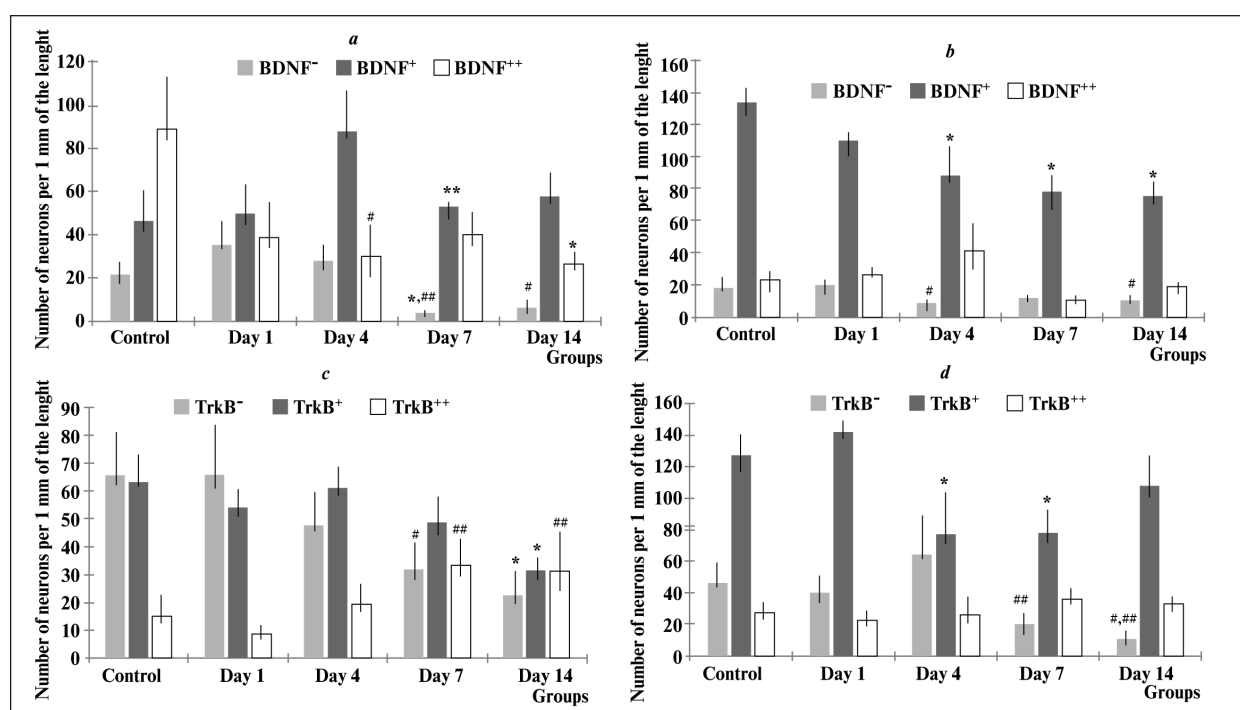


Рис. 3. Изменение числа нейронов с разным уровнем экспрессии BDNF (a, b) и TrkB (c, d) в популяции пирамидных нейронов поля CA4 и CA1 гиппокампа в постреанимационном периоде, $M \pm m$.

Fig. 3. Changes in the number of neurons with different levels of BDNF (a, b) and TrkB (c, d) protein expression in the population of pyramidal neurons of the CA4 and CA1 hippocampal fields in the post-resuscitation period, $M \pm m$.

Note. a, b — the data for the CA4 field; c, d — the data for the CA1 field.

Примечание. a, b — данные для поля CA4; c, d — данные для поля CA1.

в поле CA1 снижение общей плотности нейрональной популяции происходило именно на 4-е сутки постреанимационного периода, можно говорить о гибели пирамидных клеток со слабой и умеренной BDNF-иммунореактивностью. На 7-е и 14-е сутки выявленные изменения сохранялись (рис. 3, b).

Анализ содержания белка TrkB показал, что у контрольных животных в обоих исследованных полях гиппокампа преобладают нейроны со слабой и умеренной иммунореактивностью (рис. 3, c, d).

В поле CA4 в постреанимационном периоде происходило уменьшение числа TrkB⁻-клеток на 7-е сутки. При этом число TrkB⁺- и TrkB⁺⁺-нейронов не изменялось по сравнению с контролем. К 14-м суткам было снижено число не только TrkB⁻-нейронов, но и TrkB⁺-клеток при сохранении числа TrkB⁺⁺-нейронов (рис. 3, c). Очевидно, что гибнут клетки, характеризующихся слабой и умеренной иммунореактивностью к TrkB.

В поле CA1 у реанимированных крыс наблюдали уменьшение числа TrkB⁺-клеток на 4-е сутки после реанимации по сравнению с группой контрольных животных. При этом не выявлено достоверных отличий от контроля по числу TrkB⁻- и TrkB⁺⁺-нейронов. Полученные данные свидетельствуют о гибели нейронов с умеренной иммунореактивностью к TrkB. На 7-е сутки после реанимации было выявлено снижение числа не только TrkB⁺-клеток, но и TrkB⁻-нейронов. На 14-е сутки

There was a decrease in the number of both BDNF⁻ neurons and BDNF⁺ neurons in the CA1 field of the hippocampus on the 4th day after resuscitation compared to the reference level, while the number of BDNF⁺⁺ cells remained the same. Since the total density of the neuronal population in the CA1 field decreased on the 4th day of the post-resuscitation period, we can conclude on the death of pyramidal cells with mild and moderate expression of BDNF protein. The changes persisted on the 7th and 14th days (fig. 3, b).

Analysis of the TrkB protein content showed that neurons with mild and moderate immunoreactivity prevail in the reference group animals in both studied hippocampal fields (fig. 3 c, d).

There was a decrease in the number of TrkB⁻ cells in the CA4 field on the 7th day of the post-resuscitation period. At that, the number of TrkB⁺ and TrkB⁺⁺ neurons did not change in comparison with the reference group. By the 14th day, the number of not only TrkB⁻ neurons, but also TrkB⁺ cells was reduced, while the number of TrkB⁺⁺ neurons remained unchanged (fig. 3, c). It is obvious that cells with mild and moderate immunoreactivity to TrkB die.

In the CA1 field, the number of TrkB⁺ cells decreased on the 4th day after resuscitation in the resuscitated rats compared to the reference group animals. There were no significant differences from the reference group in the number of TrkB⁻ and TrkB⁺⁺ neurons. The obtained data indicate the death of neurons

число TrkB⁺-нейронов оставалось сниженным. Число нейронов с сильной иммунореактивностью к TrkB сохранялось на контрольном уровне в течение всего исследованного периода (рис. 3, *d*). Очевидно, что, также как и в CA4, в поле CA1 гиппокампа гибели подвергаются только нейроны со слабой и умеренной иммунореактивностью к TrkB.

Таким образом, уменьшение общей плотности популяций пирамидных нейронов гиппокампа в исследованном постреанимационном периоде (в течение 14-ти суток) происходило за счет клеток с низким и умеренным содержанием как белка TrkB, так и BDNF.

Согласно полученным результатам, в нейрональных популяциях гиппокампа происходило снижение иммунореактивности к белкам BDNF и TrkB на 4–7 сутки после остановки сердца, что, возможно, связано с уменьшением уровня их экспрессии в постишемическом периоде. Это предположение подтверждается рядом исследований. Так, уменьшение экспрессии BDNF и его рецептора TrkB выявлено в поле CA1 гиппокампа через 4 часа – 1 сутки после изолированной ишемии мозга у песчанок [12], а также в коре мозга и гиппокампе через 1 день после окклюзии средней мозговой артерии у мышей [13]. В экспериментах *in vitro* было показано, что гипоксия–гипогликемия вызывает снижение экспрессии BDNF и TrkB в гиппокампальных нейронах [14]. С помощью методов ПЦР-анализа и ELISA было показано, что после временной окклюзии средней мозговой артерии у крыс происходит снижение содержания BDNF мРНК и белка в области CA1 гиппокампа, что сопровождается нейрональной дегенерацией [9]. На модели глобальной ишемии головного мозга наблюдали аналогичные изменения в гиппокампе [15]. Несколько иные данные были получены в исследовании Ferrer et al., 1998 [16]. Так, 5 мин ишемия мозга у песчанок приводила к снижению числа BDNF-иммунореактивных нейронов в области CA1, однако TrkB-иммунореактивные клетки выживали. При этом авторы отмечали, что 95% выживших нейронов, экспрессирующих BDNF, вырабатывали также и TrkB [16].

Существенное значение TrkB для нейропротекции подтверждено на модели ишемического инсульта *in vitro* [11]. Так, на переживающих срезах гиппокампа было показано, что кислородная глюкозная депривация повышает уровень фосфорилирования TrkB в поле CA3, но не в более чувствительной области CA1, где ишемия приводила к угнетению электрической активности нейронов [11]. Предполагается, что активация TrkB представляет эндогенный механизм, отвечающий за устойчивость нейронов к ишемическому повреждению. В эксперименте Huang W. et al, 2017 было показано, что экзогенный BDNF значительно усиливает экспрессию TrkB, что приводило к повышению выживаемости нейронов, а также к снижению уровня

with moderate immunoreactivity to TrkB. On the 7th day after resuscitation, a decrease in the number of not only TrkB⁺ cells, but also TrkB⁺ neurons was found. On the 14th day, the number of TrkB⁺ neurons remained reduced. The number of neurons with strong immunoreactivity to TrkB remained at the reference level throughout the study period (fig. 3, *d*). As with CA4 field, data show that only neurons with mild and moderate expression of TrkB protein die in the CA1 field of the hippocampus.

Therefore, the decrease in the total density of hippocampal pyramidal neurons in the post-resuscitation period (within 14 days) was due to cells with low and moderate content of both TrkB and BDNF protein.

According to the obtained results, there was a decrease in expression of both BDNF and TrkB proteins in the neuronal populations of the hippocampus 4–7 days after the cardiac arrest, which was probably related to the decrease in the their expression level in the post-ischemic period. This assumption is confirmed by a number of studies. For instance, a decrease in the expression of BDNF and its TrkB receptor was found in the CA1 field of the hippocampus 4 hours to 1 day after isolated cerebral ischemia in gerbils [12], as well as in the cerebral cortex and hippocampus 1 day after occlusion of the middle cerebral artery in mice [13]. *In vitro* experiments demonstrated that hypoxia-hypoglycemia caused a decrease in the BDNF and TrkB expression in hippocampal neurons [14]. By means of PCR-analysis and ELISA techniques it was shown that there was a decrease in the content of BDNF mRNA and protein in the CA1 hippocampal field after temporary occlusion of the middle cerebral artery in rats, which was accompanied by neuronal degeneration [9]. Similar changes in the hippocampus were observed on the model of global cerebral ischemia [15]. Slightly different data were obtained in a study by Ferrer et al., 1998 [16]. For instance, a 5-minute brain ischemia in gerbils led to a decrease in the number of BDNF-immunoreactive neurons in the CA1 field, but TrkB-immunoreactive cells survived. At that, the authors noted that 95% of surviving neurons expressing BDNF also produced TrkB [16].

The significant value of TrkB for neuroprotection was confirmed on the *in vitro* model of ischemic stroke [11]. For instance, it was shown on survivors' sections of the hippocampus that oxygen glucose deprivation increases the level of TrkB phosphorylation in the CA3 field, but not in the more sensitive area of CA1, where ischemia led to inhibition of neuronal electrical activity [11]. It is assumed that the TrkB activation is an endogenous mechanism responsible for the resistance of neurons to ischemic damage. In the experiment carried out by Huang W. et al, 2017, it was shown that exogenous BDNF significantly increased TrkB expression, leading to increased neuronal survival as well as decreased apoptosis. At that, the TrkB inhibition weakened the neuroprotective effect of BDNF [14].

апоптоза. При этом ингибирование TrkB ослабляло нейропротективное действие BDNF [14].

Мы обнаружили, что в норме только небольшая часть пирамидных нейронов гиппокампа крыс характеризовалась сильной иммунореактивностью к белку TrkB. Это наблюдение было характерно как для поля CA1, так и для CA4. В отношении содержания BDNF выявили некоторые отличия между этими областями. Так, если в поле CA1 у контрольных животных число нейронов с высоким содержанием BDNF (BDNF⁺⁺) было относительно невелико, то в поле CA4 таких клеток — значительно больше, чем нейронов с низким и умеренным содержанием BDNF (BDNF⁻ и BDNF⁺). В исследованиях на песчанках было также обнаружено незначительное содержание TrkB-иммунореактивных нейронов в поле CA1 в норме, однако большинство клеток экспрессировало BDNF [16]. Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что в процесс постреанимационной гибели нейронов в поле CA1 развивается несколько раньше, чем в поле CA4. Возможно, это связано с разницей в начальном уровне экспрессии BDNF.

Во многих исследованиях было показано, что BDNF является потенциальным терапевтическим агентом для борьбы с ишемическим повреждением головного мозга [1, 3, 4]. Одно из наиболее перспективных направлений при разработке методов защиты мозга — активация эндогенных нейротрофических факторов и их рецепторов [2]. В настоящее время предложены самые разные способы стимуляции эндогенной выработки BDNF [4, 9, 12]. Например, в работе Mokhtary 2017 показано, что внутрижелудочковая инъекция трийодтиронина через 24 часа после ишемии мозга приводит к повышению содержания BDNF в гиппокампе [9]. Получены положительные результаты в экспериментальных работах по исследованию нейропротективного действия миметиков BDNF синтетического и растительного происхождения, агонистов TrkB рецептора [7, 17–19]. В качестве способов повышения уровня содержания BDNF рассматривают физические упражнения [4, 20], а также методы неинвазивной стимуляции головного мозга переменными токами [21].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что устойчивость нейронов к ишемии-реперфузии ассоциирована с содержанием в них белков BDNF и TrkB. Наименьшей устойчивостью к гибели в течение 14 дней после остановки сердца обладали нейроны с минимальным и умеренным содержанием исследуемых белков. При этом лучшую выживаемость продемонстрировали нейроны с наибольшим содержанием BDNF и TrkB. Выявленные факты раскрывают перспективность исследо-

We found that normally only a small number of the pyramidal neurons in rat's hippocampus highly express the TrkB protein. This observation was typical for both CA1 and CA4 fields. Some differences between these areas were found in the BDNF content. For instance, while the number of neurons with a high BDNF content (BDNF⁺⁺) was relatively small in the CA1 field of the reference group animals, the number of such cells in the CA4 field was much higher than that of neurons with a low and moderate BDNF content (BDNF⁻ and BDNF⁺). In gerbil studies, a small content of TrkB immunoreactive neurons in the CA1 field was also found under normal conditions, but most cells expressed BDNF [16]. Data obtained in this study show that the process the post-resuscitation neuronal death in field CA1 develops a little bit earlier than in field CA4. It may be due to the difference in the baseline level of BDNF expression.

Many studies have shown that BDNF is a potential therapeutic agent for managing the ischemic brain damage [1, 3, 4]. Activation of endogenous neurotrophic factors and their receptors is one of the most promising areas in the development of brain protection techniques [2]. At present, a variety of ways to stimulate endogenous BDNF production are proposed [4, 9, 12]. For example, Mokhtary (2017) showed that intraventricular injection of triiodothyronine 24 hours after brain ischemia led to an increase in the BDNF content in the hippocampus [9]. Positive results were obtained in experimental studies of neuroprotective action of synthetic and herbal BDNF mimetics and TrkB receptor agonists [7, 17–19]. Physical exercises [4, 20], as well as methods of non-invasive stimulation of the brain by alternating currents are also considered as ways to increase the BDNF level [21].

Conclusion

The obtained results indicate that the resistance of neurons to ischemia-reperfusion is associated with the expression of BDNF and TrkB proteins. Neurons with minimal and moderate content of the studied proteins had the least resistance to death within 14 days after cardiac arrest. At the same time, neurons with the highest expression of BDNF and TrkB demonstrated the best survival rate. These facts demonstrate that studies of various ways to increase the BDNF expression and the activation of its TrkB receptor in neurons for its protection against ischemic damage are promising.

ваний различных способов повышения экспрессии BDNF и активации его рецептора TrkB в нервных клетках головного для его защиты ишемического повреждения.

Литература

1. *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
2. *Zhao H., Alam A., San C.Y., Eguchi S., Chen Q., Lian Q., Ma D.* Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: recent developments. *Brain Res.* 2017; 1665: 1–21. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.029. PMID: 28396009
3. *Chen A., Xiong L.J., Tong Y., 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
4. *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
5. *Дмитриева В.Г., Ставчанский В.В., Поварова О.В., Скворцова В.И., Лимборская С.А., Дергунова Л.В.* Влияние ишемии на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов в структурах мозга крыс вне очага повреждения, включая противоположное полушарие. *Молекулярная биология.* 2016; 50 (5): 775–784. DOI: 10.7868/S002689841603006X. PMID: 27830679
6. *Kimura A., Namekata K., Guo X., Harada C., Harada T.* Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signaling in retinal degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1584. PMID: 27657046. DOI: 10.3390/ijms17091584. PMID: 27657046
7. *Wu C.H., Hung T.H., Chen C.C., Ke C.H., Lee C.Y., Wang P.Y., Chen S.F.* Post-injury treatment with 7,8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, protects against experimental traumatic brain injury via PI3K/Akt signaling. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e113397. DOI: 10.1371/journal.pone.0113397. PMID: 25415296
8. *Vilar M., Mira H.* Regulation of neurogenesis by neurotrophins during adulthood: expected and unexpected roles. *Front Neurosci.* 2016; 10: 26. DOI: 10.3389/fnins.2016.00026. PMID: 26903794
9. *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
10. *Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З.* Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиол. и экстрем. терапия.* 1982; 26 (3): 78–80. PMID: 7122145
11. *Tecuatl C., Herrera-López G., Martín-Ávila A., Yin B., Weber S., Barrionuevo G., Galván E.J.* TrkB-mediated activation of the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt cascade reduces the damage inflicted by oxygen-glucose deprivation in area CA3 of the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 2018; 47 (9): 1096–1109. DOI: 10.1111/ejn.13880. PMID: 29480936
12. *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
13. *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
14. *Huang W., Meng F., Cao J., Liu X., Zhang J., Li M.* Neuroprotective role of exogenous brain-derived neurotrophic factor in hypoxia-hypoglycemia-induced hippocampal neuron injury via regulating TrkB/MiR134 signaling. *J. Mol. Neurosci.* 2017; 62 (1): 35–42. DOI: 10.1007/s12031-017-0907-z. PMID: 28343294
15. *de la Tremblaye P.B., Benoit S.M., Schock S., Plamondon H.* CRHR1 exacerbates the glial inflammatory response and alters BDNF/TrkB/pCREB signaling in a rat model of global cerebral ischemia: implications for neuroprotection and cognitive recovery. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2017; 79 (Pt B): 234–248. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.021. PMID: 28647536
16. *Ferrer I., López E., Pozas E., Ballabriga J., Martí E.* Multiple neurotrophic signals converge in surviving CA1 neurons of the gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia. *J. Comp. Neurol.* 1998; 394 (4): 416–430. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19980518)394:4<416::AID-CNE2>3.0.CO;2-4. PMID: 9590552
17. *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
18. *Povarnina P., Gudasheva T.A., Seredenin S.B.* Dimeric dipeptide mimetics of NGF and BDNF are promising agents for post-stroke therapy. *JBSE.* 2018; 11 (5): 100–107. DOI: 10.4236/jbise.2018.115009
19. *Sangiovanni E., Brivio P., Dell'Agli M., Calabrese F.* Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF. *Neural. Plast.* 2017; 2017: 5965371. DOI: 10.1155/2017/5965371. PMID: 29464125

References

1. *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
2. *Zhao H., Alam A., San C.Y., Eguchi S., Chen Q., Lian Q., Ma D.* Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: recent developments. *Brain Res.* 2017; 1665: 1–21. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.029. PMID: 28396009
3. *Chen A., Xiong L.J., Tong Y., 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
4. *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
5. *Dmitrieva V.G., Stavchansky V.V., Povarova O.V., Skvortsova V.I., Limborska S.A., Dergunova L.V.* Effects of ischemia on the expression of neurotrophins and their receptors in rat brain structures outside the lesion site, including on the opposite hemisphere. *Mol. Biol. (Mosk.).* 2016; 50 (5): 775–784. DOI: 10.7868/S002689841603006X. PMID: 27830679. [In Russ.]
6. *Kimura A., Namekata K., Guo X., Harada C., Harada T.* Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signaling in retinal degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1584. PMID: 27657046. DOI: 10.3390/ijms17091584. PMID: 27657046
7. *Wu C.H., Hung T.H., Chen C.C., Ke C.H., Lee C.Y., Wang P.Y., Chen S.F.* Post-injury treatment with 7,8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, protects against experimental traumatic brain injury via PI3K/Akt signaling. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e113397. DOI: 10.1371/journal.pone.0113397. PMID: 25415296
8. *Vilar M., Mira H.* Regulation of neurogenesis by neurotrophins during adulthood: expected and unexpected roles. *Front Neurosci.* 2016; 10: 26. DOI: 10.3389/fnins.2016.00026. PMID: 26903794
9. *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
10. *Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tel L.Z.* Modeling clinical death and postresuscitation disease in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 1982; 26 (3): 78–80. PMID: 7122145. [In Russ.]
11. *Tecuatl C., Herrera-López G., Martín-Ávila A., Yin B., Weber S., Barrionuevo G., Galván E.J.* TrkB-mediated activation of the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt cascade reduces the damage inflicted by oxygen-glucose deprivation in area CA3 of the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 2018; 47 (9): 1096–1109. DOI: 10.1111/ejn.13880. PMID: 29480936
12. *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
13. *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
14. *Huang W., Meng F., Cao J., Liu X., Zhang J., Li M.* Neuroprotective role of exogenous brain-derived neurotrophic factor in hypoxia-hypoglycemia-induced hippocampal neuron injury via regulating TrkB/MiR134 signaling. *J. Mol. Neurosci.* 2017; 62 (1): 35–42. DOI: 10.1007/s12031-017-0907-z. PMID: 28343294
15. *de la Tremblaye P.B., Benoit S.M., Schock S., Plamondon H.* CRHR1 exacerbates the glial inflammatory response and alters BDNF/TrkB/pCREB signaling in a rat model of global cerebral ischemia: implications for neuroprotection and cognitive recovery. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2017; 79 (Pt B): 234–248. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.021. PMID: 28647536
16. *Ferrer I., López E., Pozas E., Ballabriga J., Martí E.* Multiple neurotrophic signals converge in surviving CA1 neurons of the gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia. *J. Comp. Neurol.* 1998; 394 (4): 416–430. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19980518)394:4<416::AID-CNE2>3.0.CO;2-4. PMID: 9590552
17. *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
18. *Povarnina P., Gudasheva T.A., Seredenin S.B.* Dimeric dipeptide mimetics of NGF and BDNF are promising agents for post-stroke therapy. *JBSE.* 2018; 11 (5): 100–107. DOI: 10.4236/jbise.2018.115009
19. *Sangiovanni E., Brivio P., Dell'Agli M., Calabrese F.* Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF. *Neural. Plast.* 2017; 2017: 5965371. DOI: 10.1155/2017/5965371. PMID: 29464125

20. 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
21. Luo J., Zheng H., Zhang L., Zhang Q., Li L., Pei Zh., Hu X. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): pii: E455. DOI: 10.3390/ijms18020455. PMID: 28230741

Поступила 28.09.18

20. 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
21. Luo J., Zheng H., Zhang L., Zhang Q., Li L., Pei Zh., Hu X. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): pii: E455. DOI: 10.3390/ijms18020455. PMID: 28230741

Received 28.09.18

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЛЕНДАРЬ КОНФЕРЕНЦИЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 2019

20–25 января

The 37th Annual International Symposium:
Clinical Update in Anesthesiology, Surgery and Perioperative Medicine
Oranjestad, Aruba • icahn.mssm.edu

Март

XX Выездная Сессия Московского Научного Общества Анестезиологов-Реаниматологов (МНОАР)
Голицино, Московская обл. • mnoar.med.ru

19–22 марта

39th ISICEM

Международный симпозиум по интенсивной терапии и экстренной помощи
Брюссель, Бельгия • intensive.org

14–16 апреля

ESICM: 3rd EuroAsia ConferenceТайпей • esicm.org

14–16 апреля

ESICM Live: 32nd Annual CongressБерлин, Германия • esicm.org

13–17 мая

Anesthesiology Update 2019

Бостон, США • anesthesiology.hmscme.com

Уважаемые Авторы журнала «Общая реаниматология»!

Обращаем ваше внимание на обновление Правил для авторов.

Обновленные Правила для авторов в редакции 25 сентября 2018 г. содержат разъяснения по оформлению аффилиации авторов, рисунков и таблиц; дополнения в разделах «правовые и этические аспекты публикации рукописи», «отправка материалов для публикации», «структурные разделы статей и рекомендации по их описанию», «библиография».

Обновленные Правила для авторов размещены на сайте журнала: www.reanimatology.com

Эффективность и безопасность нового изделия для ЛПС-селективной гемосорбции (экспериментальное исследование)

С. Е. Хорошилов^{1,2}, А. В. Никулин^{1,2}, И. В. Бессонов³, А. С. Морозов³, И. В. Ярема⁴

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ФНКИЦ РР
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко Минобороны России
Россия, 105229, Москва, Госпитальная пл., д. 3

³ ЗАО «Эфферон», Россия, 143026, Москва, Сколково, ул. Нобеля, д. 7

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

Efficacy and Safety of a Novel Adsorber for LPS-Selective Hemosorption (Experimental Study)

Sergey E. Khoroshilov^{1,2}, Artem V. Nikulin^{1,2}, Ivan V. Bessonov³, Alexander S. Morozov³, Ivan V. Yarema⁴

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² N. N. Burdenko Central Military Clinical Hospital, 3 Gospitalnaya Square, 105229 Moscow, Russia

³ Efferon, JSC, 7 Nobel Str., Skolkovo, 143026 Moscow, Russia

⁴ A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia
20 Delegatskaya Str., Bldg 1, 127473 Moscow, Russia

Цель работы — оценка эффективности и безопасности нового мультимодального гемосорбента для экстракорпорального очищения крови *in vitro* и *ex vivo*.

Материалы и методы. Изучили сорбционные свойства и безопасность перфузии на сорбционной колонке с мультимодальным гемосорбентом на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера в трех различных моделях:

- 1) раствор эндотоксина *Escherichia coli* в водном 0,9% NaCl с оценкой эффективности сорбции эндотоксина;
- 2) донорская эритроцитная взвесь с оценкой безопасности гемоперфузии для клеток крови;
- 3) цельная донорская кровь с оценкой эффективности гемосорбции и безопасности гемоперфузии.

Результаты. Наблюдали снижение концентрации эндотоксина в растворе натрия хлорида 0,9% за 2 часа перфузии — в 18,5 раз по сравнению с исходным значением, с сохранением остаточной сорбционной емкости колонки. При перфузии через исследуемый гемосорбент эритроцитной взвеси и свежеприготовленной донорской крови не выявили роста цитолитических маркеров, напротив, отметили двукратное снижение концентрации исходно присутствовавшего в эритроцитной взвеси свободного гемоглобина. Получили двукратное снижение концентрации витамина B12, в 3,54 раза — β_2 -микроглобулина, в 2,5 раза — креатинина. При атомно-силовой микроскопии не обнаружили критических нарушений морфологии эритроцитарных мембран.

Заключение. В испытаниях *in vitro* и *ex vivo* получены убедительные данные, демонстрирующие эффективность и безопасность нового устройства для ЛПС-селективной гемосорбции, не уступающие используемым в клинической практике аналогам.

Ключевые слова: сорбция липополисахарида; полимерный мультимодальный гемосорбент; эндотоксинемия

The purpose of the study is to evaluate the *in vitro* and *ex vivo* effectiveness and safety of a new device for extracorporeal blood purification.

Materials and methods. The sorption properties and safety of hemoperfusion using the LPS sorption column that employs hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer.

were studied using three different models:

- 1) *Escherichia coli* endotoxin solution in aqueous 0.9% NaCl solution with an assessment of the efficacy of endotoxin elimination,
- 2) donor erythrocyte suspension with assessment of the hemoperfusion column safety for blood cells,
- 3) whole donor blood with assessment of hemosorption efficacy and hemoperfusion safety of the new column.

Results. There was a 18.5-fold decrease in the endotoxin concentration in 0.9% sodium chloride solution over 2 hours of perfusion vs. the baseline, while maintaining the residual sorption capacity of the column. Perfusion of RBC suspension and freshly prepared donor blood through the new LPS column did not demonstrate the emergence and growth of cytolytic markers; on the contrary, a two-fold decrease in the concentration of free hemoglobin con-

Адресс для корреспонденции:

Сергей Хорошилов
E-mail: intensive@list.ru

Correspondence to:

Sergey E. Khoroshilov
E-mail: intensive@list.ru

taining in the RBC suspension was observed. There was a two-fold decrease in the vitamin B12 concentration, a 3.54-fold decrease in β_2 -microglobulin and a 2.5-fold decrease in creatinine levels. The atomic force microscopy did not find critical impairment of the morphology of erythrocyte membranes.

Conclusion. *In vitro* and *ex vivo* tests demonstrated reliable experimental data on the effectiveness and safety of the device that employs a hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer for LPS-selective hemosorption, which was not inferior to one of analogues for hemosorption currently employed in clinical practice.

Key words: *lipopolysaccharide adsorption; polymeric multimodal adsorbent; endotoxemia*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-51-60

Введение

Сепсис является одной из наиболее сложных проблем современной медицины, которая определяется большим количеством больных и стабильно высокой летальностью. Ежегодно в мире сепсис (тяжелый сепсис согласно дефиниции SSC-2014) диагностируется у 19 млн. человек, из них погибает около 5 млн. Сепсис — самая частая причина летальных исходов в отделениях реаниматологии Европы и Северной Америки. У 20,2% больных с инфекцией любой локализации и тяжести, находящихся в отделениях реаниматологии, развивается септический шок [1], при этом полугодовая летальность после перенесенного септического шока составляет 45% [2].

Эндотоксин — мощный индуктор локальной воспалительной реакции и системных проявлений инфекции, которые составляют основные клинические проявления сепсиса [3, 4]. Активация медиаторного каскада при сепсисе приводит к повреждению эндотелия и значимым нарушениям микро- и макрогемодинамики: увеличению, а затем и снижению сердечного выброса, снижению периферического сосудистого сопротивления, повышению проницаемости эндотелия, легочной гипертензии, перераспределению органного кровотока и снижению сократительной способности миокарда. Патологические эффекты, реализуемые на микроциркуляторном уровне, ведут к тому, что у значительной части больных сепсис осложняется развитием септического шока и полиорганной недостаточности, которая является основной причиной гибели этих больных. Лечение сепсиса предусматривает хирургическую санацию инфекционного очага и антимикробную химиотерапию, однако интенсивное лечение должно дополняться методами экстракорпоральной детоксикации с целью коррекции клеточного метаболизма, восстановления тканевой перфузии и снижения степени эндотоксинемии.

Широкая распространенность сепсиса у больных реанимационного профиля, неудовлетворительная эффективность применяющихся в настоящее время методов консервативного лечения сепсиса требует разработки и внедрения инновационных методик экстракорпоральной детоксикации с детальным изучением их биологической совместимости и эффективности.

Перспективным направлением решения проблемы экстракорпорального очищения крови при

Introduction

Sepsis is one of the most difficult, still unsolved problems of contemporary medicine, which is continuing to be diagnosed in a large number of patients with high rate of mortality. Every year, sepsis (according to SEPSIS-3, 2016, or severe sepsis according to the SSC-2014 definitions) is diagnosed in 19 million people worldwide, about 5 million of whom die. Sepsis is the most common cause of deaths in the intensive care units of Europe and North America. Septic shock develops in 20.2% of ICU patients with infections of any localization and severity [1]; at that, the semiannual mortality after septic shock is 45% [2].

Bacterial endotoxin (lipopolysaccharide) is a potent inducer of the local inflammatory response and systemic manifestations of infection, which constitute main clinical manifestations of sepsis [3, 4]. Activation of the mediator cascade in sepsis leads to endothelial damage and significant micro- and macrohemodynamic disorders: an increase and then a decrease in cardiac output, a decrease in peripheral vascular resistance, an increase in endothelium permeability, pulmonary hypertension, a redistribution of organ blood flow and a decrease in myocardial contractility. In a significant number of septic patients, the pathophysiological effects at the microcirculatory level lead to such complications of sepsis as septic shock and multiple organ failure, which are the main cause of death in these patients. Treatment of sepsis involves surgical debridement of the infectious focus and antimicrobial chemotherapy. However, damage to anti-endotoxin immunity and natural detoxification mechanisms leads to the need to supplement intensive treatment with extracorporeal detoxification methods.

The prevalence of sepsis in ICU patients and unsatisfactory effectiveness of existing methods of conservative treatment of sepsis requires development and implementation of innovative methods of extracorporeal detoxification with detailed study of their biological compatibility and effectiveness.

The use of new highly effective biocompatible sorbents that selectively remove the primary pathogenesis of sepsis from the blood, i.e. bacterial endotoxin (lipopolysaccharide, LPS) is a promising way for solving the problem of extracorporeal blood purification in septic conditions.

Currently, several different types of products are used in clinical practice for LPS-selective hemosorption. Toraymyxin (Toray Medical Co., Ltd. Japan) is the

гнойно-септических состояниях является использование новых высокоэффективных биосовместимых сорбентов, избирательно удаляющих из крови первичное звено патогенеза сепсиса — бактериальный эндотоксин (липополисахарид, ЛПС).

На настоящий момент в клинической практике используется несколько различных типов изделий для ЛПС-селективной гемосорбции как отечественного, так и импортного производства. Исторически первой колонкой для экстракорпоральной терапии сепсиса является *Toraymyxin* (Toray Medical Co., Ltd Япония), которая применяется в Японии для лечения сепсиса с 1994 года [5]. К 2014 г. в мире эти колонки были использованы с низкой частотой неблагоприятных эффектов (менее 1%) при лечении более 100 000 больных с сепсисом. Картридж построен следующим образом: полимиксин В ковалентно иммобилизован на нитях из полистирола/полиэтилена, что позволяет селективно удалять эндотоксин без вымывания лиганда. Иммобилизация осуществляется благодаря реакции между аминогруппой фрагмента диаминоасляной кислоты; при этом содержание полимиксина В составляет 5 мг на 1 г полистирола. Механизм действия устройства заключается в удалении эндотоксина, при этом наблюдается снижение содержания в крови и провоспалительных цитокинов, например, фактора некроза опухоли α [6]. Колонка «позволяла» удалять путем гемоперфузии до 64 мкг (640000 ЕЭ) эндотоксина из бычьей плазмы. Эффективность использования колонки была исследована также и *in vivo* на собаках для лечения *E.coli*-индуцированного сепсиса. Существуют и другие колонки для гемосорбции, адаптированные для лечения септических больных: LPS Adsorber (Alteco Medical AB, Швеция) [7], гемофильтр oXiris (Gambro Lundia AB, Швеция) [8], сорбционная колонка Токсипак (ЗАО «Научно-производственная фирма ПОКАРД», Москва) [9] и т. д.

Тем не менее, стратегия детоксикации, основанная исключительно на создании ЛПС-специфичных сорбентов для гемосорбции, не всегда позволяет достигнуть стабилизации состояния больных при критических состояниях вследствие многообразия «условных эндотоксикантов» — веществ, избыточное содержание которых в циркулирующей крови может быть существенным фактором нарушения целостности эндотелия сосудов, структуры и функции эритроцитов, клеток иммунной системы, клеток жизненно важных органов. Такие циркулирующие молекулы (провоспалительные цитокины, продукты гибнущих клеток — в частности, HMGB1, хемокины, иммуносупрессорные молекулы, митохондриальная ДНК, циркулирующая ДНК и ее окисленные формы) могут вносить существенный вклад в развитие полиорганной недостаточности и иммунокомпрометации. Последнее состояние, чреватое усилением бактериальной

first ever column for extracorporeal therapy of sepsis, which has been used in Japan for the treatment of sepsis since 1994 [5]. By 2014, these columns were used worldwide in the treatment of more than 100,000 patients with sepsis with a low incidence of adverse effects (less than 1%). The cartridge is constructed as follows: polymyxin B is covalently immobilized on polystyrene / polyethylene filaments, which allows for the selective removal of endotoxin and does not elute the ligand. Immobilization is carried out due to the reaction between the amino group of the diaminobutyric acid fragment; at that, the content of polymyxin B is 5 mg per 1 g of polystyrene. The mechanism of action of the device is based on the endotoxin elimination; at that, there is also a decrease in blood levels of proinflammatory cytokines, for example, tumor necrosis factor α [6]. The column made it possible to remove up to 64 μ g (640,000 EU) of bovine plasma endotoxin by hemoperfusion. The effectiveness of the column was also investigated *in vivo* in dogs for the treatment of *E. coli*-induced sepsis. There are also other columns for hemosorption adapted for the treatment of septic patients: LPS Adsorber (Alteco Medical AB, Sweden) [7], oXiris hemofilter (Gambro Lundia AB, Sweden) [8], Toxipack sorption column (CJSC Scientific Research Production Company POKARD, Moscow) [9], etc.

However, a detoxification strategy based solely on the creation of LPS-specific sorbents for hemosorption does not always allow stabilization of clinical parameters of critically ill patients due to a variety of «conditional endotoxins», i.e. substances whose excessive content in the circulating blood may damage the vascular endothelium, structure and function of red blood cells, cells of the immune system, and cells of vital organs. Such circulating molecules (proinflammatory cytokines, products of dying cells, in particular, HMGB1, chemokines, immunosuppressive molecules, mitochondrial DNA, circulating DNA and its oxidized forms) can make a significant contribution to development of multiple organ failure and immunocompromising. The latter state is associated with increased bacterial load and, as a consequence, an increase in the content of bacterial endotoxins; it can eliminate positive, but short-term effects of LPS-specific hemosorption.

On the other hand, non-specific hemosorption is ineffective in reducing the level of bacterial endotoxins. Pro-inflammatory factors, bacterial products that are toxic to cells, and immunosuppressive factors co-exist and support each other's products, so it's difficult to hope that removal of only one of these groups can break this vicious circle. Sorbents with unique physicochemical properties and structure are required for simultaneous directional removal of several types of clinically significant targets.

Thus, the optimal hemosorbent must combine the properties of LPS-selective and non-selective sorbent, i.e. be multimodal. The development of such multimodal sorbents is possible due to methods of sur-

нагрузки и, как следствие, увеличением содержания бактериальных эндотоксинов, может «сводить на нет» положительные, но кратковременные, эффекты ЛПС-специфической гемосорбции.

С другой стороны, неспецифическая гемосорбция малоэффективна для снижения уровня бактериальных эндотоксинов. Провоспалительные факторы, токсичные для клеток бактериальные продукты и иммуносупрессорные факторы сосуществуют и поддерживают продукцию друг друга, поэтому трудно надеяться на то, что разорвать порочный круг может лишь удаление какой-либо одной из этих групп. Для одновременного направленного удаления нескольких типов клинически значимых мишеней требуются сорбенты с уникальными физико-химическими свойствами и строением.

Таким образом, оптимальный гемосорбент должен сочетать в себе свойства ЛПС-селективного и неселективного сорбента, т. е. являться мультимодальным. Создание таких мультимодальных сорбентов возможно за счет методов поверхностной модификации пористых полимерных материалов биоспецифическими лигандами, не оказывающих негативного влияния на их пористую структуру. Подобным образом устроен сорбент, входящий в состав устройства для экстракорпорального очищения крови Эфферон ЛПС. В качестве матрицы используется сополимер стирола и дивинилбензола, на поверхность которого ковалентно привиты специфичные по отношению к липополисахаридам синтетические лиганды [10]. Эфферон ЛПС является первым представленным устройством для ЛПС-гемосорбции на основе мультимодального сорбента, поэтому оценка эффективности и безопасности его использования представляет несомненную научную и практическую значимость. В связи с этим целью работы стала оценка эффективности и безопасности нового мультимодального гемосорбента для экстракорпорального очищения крови *in vitro* и *ex vivo*.

Материал и методы

Протокол оценки сорбционных свойств и безопасности гемоперфузии *in vitro* на сорбционной колонке Эфферон ЛПС предусматривал проведение испытаний в три этапа, соответствующих поставленным задачам:

- 1) использование раствора эндотоксина в 0,9% NaCl для оценки эффективности сорбции эндотоксина,
- 2) использование донорской эритроцитной взвеси для оценки безопасности гемоперфузии Эфферон ЛПС для клеток крови
- 3) использование цельной донорской крови для оценки эффективности гемосорбции и безопасности гемоперфузии

Реагенты. Контрольный стандарт эндотоксина *Escherichia coli* O55:B5 10.000.000 ЕЭ (Charles River ENDOSAFE, США), ЛАЛ-реактив Pyrochrome® (чувствительность 0,005 ЕЭ/мл) (Cape Cod, США), апиrogenная ЛАЛ-вода (Cape Cod, США), апиrogenные пробирки Pyrotube®-D 12×75 мм (Cape Cod, США), изо-

face modification of porous polymeric materials by biospecific ligands that do not adversely affect their porous structure. The sorbent, which is part of the device for the extracorporeal blood purification Efferon LPS, is arranged in this particular way. A copolymer of styrene and divinylbenzene is used as a matrix, while the synthetic LPS-selective ligands are covalently grafted to its surface [10]. Efferon LPS is the first presented device for LPS-hemosorption on the basis of a multimodal sorbent, therefore, the evaluation of the effectiveness and safety of its use is of undoubted scientific and practical significance.

Materials and Methods

The protocol for assessing the sorption properties and safety of hemoperfusion *in vitro* on the Efferon LPS sorption column was the purpose of this work; it specified three-stage testing related to the study tasks:

- 1) using endotoxin solution in 0.9% NaCl with an assessment of the efficacy of endotoxin elimination,
- 2) using donor RBC suspension with assessment of the Efferon LPS hemoperfusion safety for blood cells
- 3) using whole donor blood with assessment of efficacy of hemosorption and safety of hemoperfusion

Reagents. *Escherichia coli* reference standard O55:B5 10.000.000 EU (Charles River ENDOSAFE, USA), Pyrochrome® LAL-reagent (sensitivity 0.005 EU/ml) (Cape Cod, USA), pyrogen-free LAL-water (Cape Cod, USA), pyrogen-free Pyrotube®-D 12×75 mm test tubes (Cape Cod, USA), isotonic sodium chloride solution (solution for injection, 0.9% NaCl; Grotex LLC, Russia), chemically pure glacial acetic acid (Component-Reactant LLC, Russia).

Equipment. U-2900 Dual Beam UV-Vis Spectrophotometer (Hitachi, Japan), High Precision Cell 100-QS 100-10–40 3500 µl photometric cuvettes with an optical path length of 10 mm (Hellma Analytics, Germany). Magnetic stirrer IKA C-MAG HS7 digital (IKA Werke, Germany) with a thermocouple as a controller. Peristaltic pump LOIP LS-301 (LOIP JSC, Russia). Infusion system with a disposable plastic needle (SFM, Germany). Three-way tap BD Connecta (Becton Dickinson, USA). Device for extracorporeal blood purification Efferon LPS (Efferon JSC, Russia). Scanning probe microscopy was performed using Ntegra PRIMA atomic-force microscope (NT-MDT Spectrum Instruments, Zelenograd, Russia).

Elimination of endotoxin in a sodium chloride isotonic solution by isolated perfusion on a polymeric sorbent.

Description of the experiment 1. The endotoxin reference solution (2 million EU in a vial) was dissolved in 10 ml of pyrogen-free water and added to 2 liters of isotonic sodium chloride solution (0.9%) heated to 37°C. Thus, the initial concentration of endotoxin was 1000 EU/ml. A glass vial with the solution was placed in a water bath with a maintained temperature of 37°C and the solution was mixed using a magnetic stirrer. 30 minutes later, we connected the device for extracorporeal blood purification Efferon LPS using a line from the infusion system and a peristaltic pump so that the solution returns back to the vial after passing through the column. The solution was pumped at a rate of 100±10 ml/min for 2 h at a temperature of 37°C and continuous stirring in the vial using an anchor of the magnetic stirrer (fig. 1).

The sampling was carried out at the entrance and exit from the column through three-way taps in 30 minutes, 1

тонический раствор хлорида натрия (раствор для инъекций, 0,9% NaCl; ООО «Гротекс», Россия), кислота уксусная ледяная химически чистая (ООО «Компонент-Реактив», Россия).

Оборудование. Спектрофотометр двулучевой УФ-видимого диапазона U-2900 (Hitachi, Япония), фотометрические кюветы High Precision Cell 100-QS 100-10-40 с объемом 3500 мкл и длиной оптического пути 10 мм (Hellma Analytics, Германия). Магнитное перемешивающее устройство IKA C-MAG HS7 digital (IKA Werke, Германия) с термопарой в качестве контроллера. Перистальтический насос LOIP LS-301 (АО «ЛОИП», Россия). Система инфузионная с пластиковой иглой однократного применения (SFM, Германия). Кран трехходовой BD Connecta (Becton Dickinson, США). Устройство для экстракорпорального очищения крови Эфферон ЛПС (АО «Эфферон», Россия). Сканирующая зондовая микроскопия выполнялась с помощью атомно-силового микроскопа Ntegra PRIMA (НТ-МДТ Спектрум Инструментс, Зеленоград, Россия).

Элиминация эндотоксина в изотоническом растворе натрия хлорида путем изолированной перфузии на полимерном сорбенте.

Описание эксперимента 1. Контрольный раствор эндотоксина (2 млн ЕЭ в вials) растворили в 10 мл апи-rogenной воды и прибавили к 2 л изотонического раствора хлорида натрия, подогретого до 37°C. Таким образом, исходная концентрация эндотоксина составила 1000 ЕЭ/мл. Стеклообразную колбу с раствором поместили в водяную баню с поддерживаемой температурой 37°C, перемешивание осуществляли с помощью магнитного перемешивающего устройства. Через 30 мин, используя магистраль от инфузионной системы и перистальтический насос, подключили устройство для экстракорпорального очищения крови Эфферон ЛПС таким образом, чтобы раствор после пропускания через колонку возвращался обратно в колбу. Раствор перекачивали со скоростью 100±10 мл/мин в течение 2 ч при термостатировании 37°C и непрерывном перемешивании в колбе с помощью магнитного перемешивающего устройства (рис. 1).

Отбор пробы осуществляли на входе и выходе из колонки через трехходовые краны через 30 мин, 1 ч и 2 ч. Определение содержания ЛПС осуществляли спектрофотометрическим методом хромогенного ЛАЛ-теста по конечной точке, используя реагенты Pyrochrome® по ранее построенной калибровочной прямой.

Результаты и обсуждение

Применяемая методика (исходная концентрация ЛПС 1000 ЕЭ/мл в изотоническом растворе NaCl) аналогична описанным в работах [12, 14], в которых приведены количественные показатели сорбционной активности колонки Toraymyxin PMX-20R. Таким образом, мы имели возможность прямого сравнительного анализа с «золотым стандартом» ЛПС-специфичной гемосорбции. Наблюдали значительное снижение концентрации эндотоксина в растворе: через 30 минут — в 1,7 раза; через 1 ч — в 7,7 раз и через 2 ч — в 18,5 раз по сравнению с исходным значением (табл. 1). Как видно из табл. 1, сходными параметрами сорбции обладала и колонка Toraymyxin.

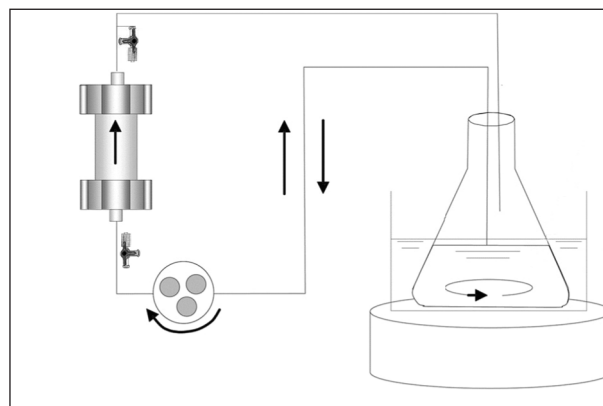


Рис. 1. Схема экспериментальной циркуляции раствора эндотоксина.

Fig. 1. Scheme of an experimental endotoxin solution circulation circuit.

hour and 2 hours. LPS content was determined spectrophotometrically by the end point chromogenic LAL test method using Pyrochrome® reagents according to a previously constructed calibration line.

Results and Discussion

The technique (initial concentration of LPS is 1000 EU/ml in isotonic NaCl solution) is similar to that described in [12, 14], where quantitative parameters of the sorption activity of the Toraymyxin PMX-20R column were published. Thus, we have a possibility of a direct comparative analysis with the “golden standard” of LPS-specific hemosorption. There was a significant decrease in the endotoxin concentration in the solution: 1.7-fold in 30 minutes, 7.7-fold in 1 h, and 18.5-fold in 2 h vs. the baseline (table 1). As can be seen from Table 1, Toraymyxin and Efferon LPS possess similar values for parameters of sorption.

At the same time, an even more noticeable decrease in the LPS concentration was observed at the exit from the column, which indicates a high efficiency of the sorbent for removing bacterial endotoxins from the solution. It should be noted that even after two hours of sorption, a concentration gradient of endotoxin is maintained at the inlet and at the exit of the device, which indicates that the sorption capacity has not been exhausted within the specified time intervals (fig. 2). The data obtained indicate high sorption activity and capacity, not inferior to the «recognized leader» in the field of LPS-selective hemosorption, the comprehensive life-saving technology in sepsis.

Study of the safety of Efferon LPS perfusion on donor RBC suspension.

Description of the experiment 2. An RBC suspension was used in a SAGM resuspending solution (100 ml) with a leukoplatelet layer removed; it was obtained in accordance with the Technical Regulations [13] and collected in a sterile polymeric container Hemocon (Ravimed, Poland). The volume of the RBC suspension was 290 ml; it was donated 17 days ago and its hematocrit was 0.7. After mixing with 210 ml of sterile sodium

Таблица 1. Сравнительные данные по элиминации эндотоксина с помощью колонок.**Table 1. Comparative data on elimination of endotoxin by columns.**

Time, min	Concentration of endotoxin, EU/ml		
	Efferon LPS, Inlet	Efferon LPS, Outlet	Toraymixin*, Inlet
0	1000	—	1000
30	606	245	500
60	130	67	250
120	54	42	180

Note. * — data are given for the column Toraymixin PMX-20R [12].

Примечание. Time — время; Inlet — вход; Outlet — выход (колонок). * — данные приведены для колонки Toraymixin PMX-20R [12].

При этом на выходе из колонки наблюдали еще более заметное снижение концентрации ЛПС, что говорит о высокой эффективности сорбента по удалению бактериальных эндотоксинов из раствора. Следует отметить, что даже после 2-х часов сорбции сохранялся градиент концентраций эндотоксина на входе и на выходе из устройства, что указывает на отсутствие истощения сорбционной емкости за указанные промежутки времени (см. табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о высокой сорбционной активности и емкости разрабатываемой колонки, не уступающей по сорбционной активности колонке Тогаумухин, широко используемой в мировой клинической практике колонки для ЛПС-селективной гемосорбции — современной технологии жизнеобеспечения при сепсисе.

Изучение безопасности перфузии Эфферон ЛПС на донорской эритроцитной взвеси.

Описание эксперимента 2. Использовали эритроцитную взвесь в ресуспендирующем растворе SAGM (100 мл) с удаленным лейкоцитомоноцитарным слоем, полученную в соответствии с нормативными положениями Технического регламента [13] и собранную в стерильный полимерный контейнер Немосон (Ravimed, Польша). Объем эритроцитной взвеси составил 290 мл, с «возрастом» донорской 17 сут и гематокритом 0,7. После смешивания с 210 мл стерильного раствора натрия хлорида (0,9%) полученную среду перфузировали через колонку Эфферон ЛПС на модуле Hospal BSM-21sc с кровотоком 200 мл/мин в безгепариновом режиме с рециркуляцией объема заполнения, замкнутого на гемоконтейнер. Исследовали содержание свободного гемоглобина по контрольным точкам: t_0 — на старте перфузии, t_1 — 97 мин, t_2 — 236 мин, а также определяли морфологические характеристики эритроцитов при помощи атомно-силовой микроскопии в тех же контрольных точках.

Исходное содержание свободного гемоглобина превышало показатели, допущенные Техническим регламентом, что является лабораторным маркером гемолиза (табл. 2). Разрушение красных кровяных телец вызвано достаточно большим сроком хранения трансфузионной среды и закономерным старением форменных элементов.

На 97 мин отметили двукратное снижение уровня свободного гемоглобина, что объясняется неселективной сорбционной активностью напол-

chloride solution (0.9%), the resulting medium was perfused through an Efferon LPS column on a Hospal BSM-21sc module at a blood flow rate of 200 ml/min in non-heparin mode with recirculation of the filling volume looped to the hemocontainer. The free hemoglobin content was studied by control points: t_0 — at the start of perfusion, t_1 — 97 min, t_2 — 236 min; and the morphological characteristics of RBCs were determined using atomic force microscopy at the same control points.

The original concentration of free hemoglobin exceeded the values allowed by the technical regulations, which is a laboratory marker of hemolysis (table 2). The destruction of red blood cells is caused by a rather long shelf life of the transfusion medium and the regular aging of the corpuscles.

At 97 min, a two-fold decrease in the level of free hemoglobin was observed, which is explained by the non-selective sorption activity of the filler. The use of such a high blood flow in the clinical setting is impractical, taking into account the physico-chemical principle of sorbent detoxification and the risk of mechanical damage to blood cells. However, the laboratory hemolytic effect was not registered.

Morphological changes in blood cells do not always lead to cytolysis. Degenerative changes of RBCs under pathological conditions may relate to their size, shape and color. Poikilocytosis (a change in the shape of red blood cells of varying severity) is observed in almost any anemia, intoxication, and injuries. Even under normal conditions, a small part of the cells may have a shape other than discoid.

Atomic force microscopy of a blood smear at the first control point revealed a change in the shape of red blood cells with the emergence of echinocytes, i.e. spherical cells with many spicules on the surface (fig. 2).

At the same time, the ratio of the cell surface to the volume remains unchanged, and the transformation of the cell to the discocyte-echinocyte in the initial stage is reversible. At the second control point, the echinocytes count increased. Despite this, laboratory signs of hemolysis were not recorded, which indicates sufficient hemocompatibility of the polymer sorbent.

Biologically, the preserved components of donor blood are not a perfect replacement. Since the erythrocyte suspension is a more vulnerable medium than blood *in vivo*, a safety assessment at the next stage of the study was performed using fresh whole blood obtained from a healthy volunteer.

Таблица 2. Свободный гемоглобин во время перфузии эритроцитов через колонку Эфферон ЛПС.
Table 2. Free hemoglobin during perfusion of RBC suspension through Efferon LPS column.

Control point	Free hemoglobin concentration (%)
t_0	1.7
t_1	0.9
t_2	0.8

Примечание. Control point — контрольная точка; free hemoglobin concentration — концентрация свободного гемоглобина.

нителя. Применение подобного высокого кровотока в клинических условиях нецелесообразно, учитывая физико-химический принцип детоксикации сорбента и риск механического повреждения клеток крови. Тем не менее, лабораторный гемолитический эффект не был зарегистрирован.

Морфологические изменения клеток крови не всегда приводят к цитолизу. Дегенеративные изменения эритроцитов при патологических состояниях могут касаться их величины, формы и окраски. Пойкилоцитоз наблюдается практически при любых анемиях, интоксикации, травмах. Даже в норме небольшая часть клеток может иметь форму, отличную от дисковидной.

Атомно-силовая микроскопия мазка крови в первой контрольной точке выявила появление эхиноцитов — клеток сферической формы со множеством спикул на поверхности (рис. 2).

Отношение поверхности клеток к объему при этом оставалось нормальным, и трансформация клетки дискоцит-эхиноцит в начальной стадии была обратима. Во второй контрольной точке содержание эхиноцитов увеличилось. Несмотря на это, лабораторных признаков гемолиза не зафиксировали, что говорит о достаточной гемосовместимости полимерного сорбента.

В биологическом отношении консервированные компоненты донорской крови не являются полноценным протезом. Эритроцитная взвесь является более уязвимой средой, чем кровь *in vivo*, в связи с чем на следующем этапе исследования оценку безопасности решили провести на свежеприготовленной донорской крови.

Изучение сорбционных свойств и безопасности гемоперфузии Эфферон ЛПС на цельной донорской крови.

Описание эксперимента 3. В соответствии с требованиями этического комитета ФГБНУ «НИИОР» получили информированное добровольное согласие донора на проведение исследования. Использовали свежеприготовленную цельную кровь объемом 450 мл, 63 мл антикоагулянта СРД. Кровь перфузировали через колонку Эфферон ЛПС на модуле Носпал BSM-21sc с кровотоком 100 мл/мин и рециркуляцией объема заполнения, замкнутого на гемоконтейнер. Выполняли дозированную гепаринизацию через встроенную помпу со скоростью 500 Ед/ч.

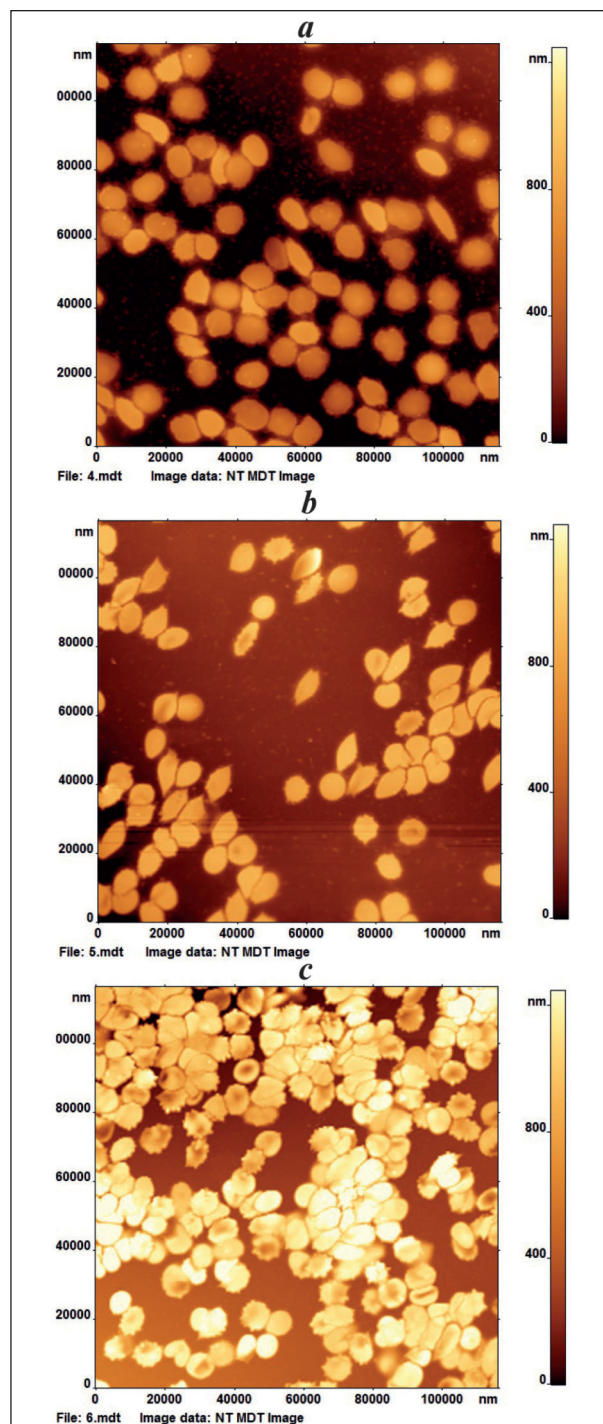


Рис. 2. Микрофотографии эритроцитов, полученные до и после перфузии суспензии эритроцитов через колонку Эфферон ЛПС.
Fig. 2. Microphotographs of red blood cells obtained by perfusion of the donor erythrocyte suspension through the Efferon LPS column.
Note. *a* — before connection; *b* — in 97 minutes; *c* — in 236 minutes. For Fig. 2, 3: Images of RBCs and their membranes were obtained by the staff of the Laboratory of biophysics of cell membranes in critical illness, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Clinical Care Medicine and Rehabilitation.

Примечание. *a* — перед пропусканием эритроцитарной суспензии; *b* — через 97 мин и *c* — через 236 мин от начала перфузии. Для рис. 2, 3: изображения эритроцитов и их мембран получены сотрудниками лаборатории биофизики мембран при критических состояниях Института общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР.

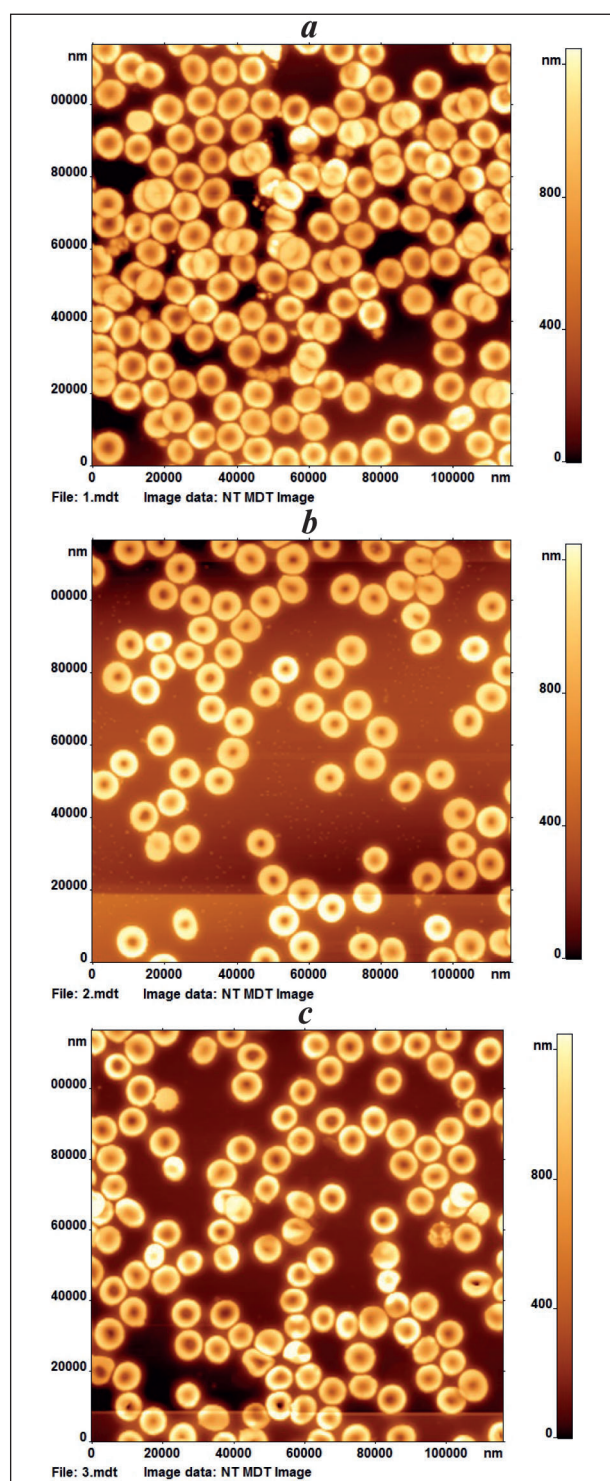


Рис. 3. Микрофотографии эритроцитов, полученные до и после перфузии цельной донорской крови через колонку Эфферон ЛПС.

Fig. 3. Microphotographs of red blood cells obtained before and after perfusion of the whole blood through the Efferon LPS column.

Note. *a* — before connection; *b* — in 30 minutes; *c* — in 90 minutes.

Примечание. *a* — перед пропуском пробы; *b* — через 30 мин.; *c* — через 90 мин.

Исследовали биохимические показатели сыворотки крови по контрольным точкам: t_0 — на старте перфузии, t_1 — 30 мин, t_2 — 90 мин, а также

Study of the sorption properties and safety of hemoperfusion of Efferon LPS on whole donor blood.

Description of the experiment 3. In accordance with the requirements of the Ethical Committee of the Federal Research and Clinical Center of Critical Care Medicine and Rehabilitation, donor's informed consent was obtained. 450 ml of freshly prepared whole blood preserved with 63 ml of CPD anticoagulant was used. Blood was perfused through the Efferon LPS column on a Hospital BSM-21sc module at a blood flow rate of 100 ml/min and recirculation of the filling volume looped to the hemocontainer. A dosed heparinization was performed through the built-in pump at a rate of 500 U/h.

The biochemical parameters of blood serum were studied at following time points: t_0 — start of perfusion, t_1 — 30 min, and t_2 — 90 min after the beginning of the perfusion. Morphological characteristics of erythrocytes were evaluated using atomic force microscopy at the same time points.

A twofold decrease in the vitamin B12 concentration, a traditional marker of medium molecular toxicity, as well as a 3.54-fold decrease in the β_2 -microglobulin level (Table 3) was observed, which may have clinical significance in sepsis, in addition to the main expected effect. The concentration of creatinine, a marker of low molecular weight (uremic) intoxication, decreased by 2.5-fold, however, the clinical significance of this effect remains unknown and requires further studies.

The atomic force microscopy of blood smears demonstrated that the membrane structure turned out to be normal in 98% of red blood cells before connecting to hemosorption and at the first control point (fig. 3).

Discocytes remained the predominant form at the second control point, however, other cellular forms appeared (up to 10% of the cells). Considering the small circulating volume in the experiment, the number of turnovers of the fluid through the sorption column is ten times greater than the blood turnover in actual clinical practice. Thus, data confirm the high hemocompatibility of the polymer sorbent.

Conclusion

The bench tests showed a high efficacy of the Efferon LPS device based on an innovative LPS-selective multimodal sorbent in relation to the elimination of endotoxin from a crystalloid solution. Hemocompatibility of polymeric sorbent for blood cells based on hemogram data, spectrophotometric blood analysis and scanning probe microscopy was demonstrated.

The results demonstrates significant adsorption clearance of substances of the medium molecular weight range, the clinical significance of which will be clarified in further studies.

Таблица 3. Изменения концентрации маркеров интоксикации в результате гемосорбции с использованием колонок «Эфферон ЛПС».**Table 3. Changes in the concentration of intoxication markers as a result of hemosorption by the Efferon LPS column.**

Biochemical parameters	Control point		
	t ₀	t ₁	t ₂
Vitamin B ₁₂ (pmol/l)	85.1	32.9	42.2
β_2 -microglobulin	1.1	0.24	0.31
Creatinine	90	36	36

Примечание. Biochemical parameter — биохимический показатель; control point — временная точка взятия пробы на анализ.

определяли морфологические характеристики эритроцитов при помощи атомно-силовой микроскопии в тех же контрольных точках.

Получили двукратное снижение концентрации традиционного маркера среднемолекулярной интоксикации — витамина B₁₂, а также β_2 -микроглобулина — в 3,54 раза (табл. 3), что может иметь существенное клиническое значение при сепсисе, помимо основного заявленного эффекта. Концентрация креатинина — маркера низкомолекулярной (уремической) интоксикации — снизилась в 2,5 раза, однако клиническое значение этого эффекта требует дальнейших исследований.

При атомно-силовой микроскопии мазков крови выявили, что структура мембран 98% эритроцитов перед подключением гемосорбции и в первой контрольной точке не отличается, т.е. является нормальной (рис. 3).

Преобладающей формой дискоциты оставались и во второй контрольной точке, однако появилось до 10% других клеточных форм. Учитывая

малый ОЦК в эксперименте, число оборотов объема через сорбционную колонку десятикратно превышает оборот крови в реальной клинической практике. Таким образом, можно говорить о высокой гемосовместимости полимерного сорбента.

Заключение

В стендовых испытаниях показали высокую эффективность устройства Эфферон ЛПС на основе инновационного ЛПС-селективного мультимодального сорбента в отношении элиминации эндотоксина из кристаллоидного раствора. На основе данных гемограммы, спектрофотометрического анализа крови и сканирующей зондовой микроскопии продемонстрировали гемосовместимость полимерного сорбента для форменных элементов крови.

Полученные данные свидетельствуют о сорбционном клиренсе веществ среднемолекулярного диапазона, клиническое значение которого будет установлено в последующих исследованиях.

Литература

1. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., Матвеев А.С., Гиевская О.Л., Дрозд А.В., Фесенко А.А., Малкова О.Г., Черкасов Г.В., Багин В.А., Бельский Д.В., Пионтек А.Э., Носков И.Ю., Колмаков В.В., Лопушов Д.В., Григорьев Е.В., Мацкевич В.А., Бочанова Е.Н., Кучеренко И.В., Гельфанд Б.Р., Попов Т.В., Фридкин В.И., Бережанский Б.В., Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., Кулабухов В.В., Ярустовский М.Б., Векслер Н.Ю., Климова Е.А., Фёдорова О.Б., Белоцерковский Б.З., Чурадзе Б.Т., Ширяев М.И., Бельский В.А., Стрельцова Е.И., Лашенкова Е.В., Саматов И.Ю., Верещинский А.М., Белоцкая Т.Г., Макиёнок И.В., Латышев П.Э., Толкач А.Б., Зубарева Н.А., Ляпустин С.Б., Стародубцева Н.В., Перепелин Р.В., Волкова Ю.В., Федотов Ю.Н., Бузанов Д.В., Паньчек М.М., Горюхов С.Ю., Дудников В.Ф., Пятаев Н.А., Зверков А.В., Бурдянская Ю.В., Зузов С.А., Николаев С.В., Семенкова Г.В., Мухачева С.Ю., Сивков О.Г., Кухтерин А.А., Шень Н.П., Шевченко М.В., Берестов А.Л., Ишмухаметов И.Х., Золотухин К.Н., Лешкова В.Е., Абубакирова А.И., Лыков А.В., Насретдинова С.М., Миронов П.И., Ушаков В.А., Слободецкий Е.В., Гороховский В.С., Кокарев Е.А., Плоткин Л.Л., Палютин Ш.Х., Матвеев А.С. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия*. 2011; 13 (4): 294–303.
2. Nesseler N., Defontaine A., Launey Y., Morcet J., Mallédant Y., Seguin P. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (5): 881–888. DOI: 10.1007/s00134-013-2815-1. PMID: 23358541
3. Голязин Н.М., Белая О.Ф., Малов В.А., Пак С.Г., Волчкова Е.В. Липополисахариды/эндотоксины грамотрицательных бактерий: роль в развитии интоксикации. *Эпидемиология и инфекц. болезни*. 2014; 2: 11–16.
4. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления (лекция). *Клин. лаб. диагностика*. 2010; 4: 21–37. PMID: 20527077
5. Shimizu T., Miyake T., Kitamura N., Tani M., Endo Y. Endotoxin adsorption: direct hemoperfusion with the polymyxin B-immobilized fiber column (PMX). *Transfus. Apher. Sci.* 2017; 56 (5): 682–688. DOI: 10.1016/j.transci.2017.08.015. PMID: 28923774

References

1. Rudnov V.A., Belsky D.V., Dekhnich A.V., Matveyev A.S., Gievskaia O.L., Drozd A.V., Fesenko A.A., Malkova O.G., Cherkasov G.V., Bagin V.A., Belsky D.V., Piontek A.E., Noskov I.Yu., Kolmakov V.V., Lopushov D.V., Grigoryev E.V., Matskevich V.A., Bochanova E.N., Kucherenko I.V., Gelfand B.R., Popov T.V., Fridkin V.I., Berezhansky B.V., Protsenko D.N., Ignatenko O.V., Kulabukhov V.V., Yarusovsky M.B., Veksler N.Yu., Klimova E.A., Fedorova O.B., Belotserkovsky B.Z., Churadze B.T., Shiryaev M.I., Belsky V.A., Streltsova E.I., Lashchenko E.V., Samatov I.Yu., Vereshchinsky A.M., Belotskaya T.G., Makienok I.V., Latyshev P.E., Tolkach A.B., Zubareva N.A., Lyapustin S.B., Starodubtseva N.V., Perepelin R.V., Volkova Yu.V., Fedotov Yu.N., Buzanov D.V., Panychek M.M., Gorodkov S.Yu., Dudnikov V.F., Pyataev N.A., Zverkov A.V., Burdyanskaya Yu.V., Zuzov S.A., Nikolaev S.V., Semenkova G.V., Mukhacheva S.Yu., Sivkov O.G., Kukhterin A.A., Shen N.P., Shochkova M.V., Berestov A.L., Ishmukhametov I.Kh., Zolotukhin K.N., Leshkova V.E., Abubakirova A.I., Lykov A.V., Nasretidina S.M., Mironov P.I., Ushakov V.A., Slobodenyuk E.V., Gorokhovskiy V.S., Kokarev E.A., Plotkin L.L., Palyutin Sh.Kh., Matveyev A.S. Infections in Russian ICUs: results of the nationwide multicenter study. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2011; 13 (4): 294–303. [In Russ.]
2. Nesseler N., Defontaine A., Launey Y., Morcet J., Mallédant Y., Seguin P. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (5): 881–888. DOI: 10.1007/s00134-013-2815-1. PMID: 23358541
3. Gyulazyan N.M., Belaya O.F., Malov V.A., Pak S.G., Volchkova E.V. Lipopolysaccharides/endotoxins of gram-negative bacteria: their role in the development of intoxication. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2014; 2: 11–16. [In Russ.]
4. Titov V.N., Dugin S.F. Translocation syndrome, bacterial lipopolysaccharides, impaired biological inflammatory reactions and blood pressure disorders (a lecture). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2010; 4: 21–37. PMID: 20527077. [In Russ.]
5. Shimizu T., Miyake T., Kitamura N., Tani M., Endo Y. Endotoxin adsorption: direct hemoperfusion with the polymyxin B-immobilized fiber column (PMX). *Transfus. Apher. Sci.* 2017; 56 (5): 682v688. DOI: 10.1016/j.transci.2017.08.015. PMID: 28923774

6. Bauquier J.R., Tennent-Brown B.S., Tudor E., Bailey S.R. Effects of polymyxin-B on TNF- production in equine whole blood stimulated with three different bacterial toxins. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2018; 41 (1): e35-e39. DOI: 10.1111/jvp.12445. PMID: 28804940
7. Lipcsey M., Tenhunen J., Sjölin J., Frithiof R., Bendel S., Flaatten H., Kawati R., Kuitunen A., Tønnessen T.I., Rubertsson S. Abdominal Septic Shock — Endotoxin Adsorption Treatment (ASSET) — endotoxin removal in abdominal and urogenital septic shock with the Altec® LPS Adsorber: study protocol for a double-blinded, randomized placebo-controlled trial. *Trials.* 2016; 17 (1): 587. DOI: 10.1186/s13063-016-1723-4. PMID: 27931259
8. Malard B., Lambert C., Kellum J.A. *In vitro* comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med.* 2018; 6 (1): 12. DOI: 10.1186/s40635-018-0177-2. PMID: 29728790
9. Гендель Л.Л., Соколов А.А., Губанова С.Н., Адамова И.Ю., Левашов П.А. Первый клинический опыт применения колонок для ЛПС-адсорбции «Токсипак» в лечении пациентов с сепсисом. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии.* 2017; 14 (5): 42-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50
10. Морозов А.С., Копицына М.Н., Бессонов И.В., Карелина Н.В., Нурждина А.В., Саркисов И.Ю., Павлова Л.А., Цюрупа М.П., Блиникова З.К., Даванков В.А. Селективный сорбент для удаления из крови бактериальных эндотоксинов. *Журнал физ. химии.* 2016; 90 (12): 1876–1882. DOI: 10.7868/S0044453716120165
11. Морозов А.С., Бессонов И.В., Нурждина А.В., Писарев В.М. Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор). *Общая реаниматология.* 2016; 12 (6): 82-107. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-82-107
12. Shoji H., Minaga M., Sakai Y., Kunitomo T., Takeyama T., Tani T., Kodama M. Design and development of endotoxin detoxifying column PMX and its clinical application. *Japan. J. Artif. Organs.* 1993; 22 (1): 204-211.
13. Постановление Правительства РФ от 26.01.2010 N 29 (ред. от 04.09.2012) «Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии». <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=135176&fld=134&dst=100178,0&rnd=0.5630885760251418#04564728471827679>
6. Bauquier J.R., Tennent-Brown B.S., Tudor E., Bailey S.R. Effects of polymyxin-B on TNF- production in equine whole blood stimulated with three different bacterial toxins. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2018; 41 (1): e35-e39. DOI: 10.1111/jvp.12445. PMID: 28804940
7. Lipcsey M., Tenhunen J., Sjölin J., Frithiof R., Bendel S., Flaatten H., Kawati R., Kuitunen A., Tønnessen T.I., Rubertsson S. Abdominal Septic Shock — Endotoxin Adsorption Treatment (ASSET) — endotoxin removal in abdominal and urogenital septic shock with the Altec® LPS Adsorber: study protocol for a double-blinded, randomized placebo-controlled trial. *Trials.* 2016; 17 (1): 587. DOI: 10.1186/s13063-016-1723-4. PMID: 27931259
8. Malard B., Lambert C., Kellum J.A. *In vitro* comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med.* 2018; 6 (1): 12. DOI: 10.1186/s40635-018-0177-2. PMID: 29728790
9. Gendel L.L., Sokolov A.A., Gubanov S.N., Adamova I.Yu., Levashov P.A. First clinical experience of using column for LPS-adsorption of Toxipak in treatment of sepsis patients. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2017; 14 (5): 42-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50. [In Russ.]
10. Morozov A.S., Kopitsyna M.N., Bessonov I.V., Karelin N.V., Nuzhdina A.V., Sarkisov I.Y., Pavlova L.A., Tsyurupa M.P., Blinnikova Z.K., Davankov V.A. A selective sorbent for removing bacterial endotoxins from blood. *Rus. J. Physic. Chem. A.* 2016; 90 (12): 2465-2470. DOI: 10.7868/S0044453716120165. [In Russ., In Engl.]
11. Morozov A.S., Bessonov I.V., Nuzhdina A.V., Pisarev V.M. Sorbents for extracorporeal removal of toxic substances and molecules with adverse biological activity (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (6): 82-107. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-82-107. [In Russ., In Engl.]
12. Shoji H., Minaga M., Sakai Y., Kunitomo T., Takeyama T., Tani T., Kodama M. Design and development of endotoxin detoxifying column PMX and its clinical application. *Japan. J. Artif. Organs.* 1993; 22 (1): 204-211.
13. Decree of the Government of the Russian Federation, January 26, 2010 No. 29 (ed. September 4, 2012) «On approval of technical regulations on safety requirements for blood, its products, blood-substituting solutions and technical means used for transfusions and infusions». <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=135176&fld=134&dst=100178,0&rnd=0.5630885760251418#04564728471827679>. [In Russ.]

Поступила 15.11.18

Received 15.11.18

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЛЕНДАРЬ КОНФЕРЕНЦИЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 2019

17–19 мая

XVI Всероссийская научно-образовательная конференция
«Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии»
Геленджик, Россия • www.conf-airkuban.ru

1–3 июня

ЕВРОАНЕСТЕЗИЯ 2019 — Euroanaesthesia 2019 (Европейский анестезиологический конгресс)
Вена, Австрия • www.esahq.org

22–23 июня

Беломорский симпозиум VIII Всероссийская конференция с международным участием
Архангельск, Россия • www.anesth.ru

4–6 сентября

ЕАСТА Annual Congress 2019
Гент, Бельгия • www.eacta.org

4–6 октября

III съезд анестезиологов-реаниматологов северо-запада с участием медицинских сестер анестезистов
и IX Балтийский форум «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии»
Санкт-Петербург, Россия • www.anesth.ru

ноябрь

XI Euro Neuro
www.euroneuro2019.org

Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор)

Е. В. Кугаевская, Т. А. Гуреева, О. С. Тимошенко, Н. И. Соловьева

НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,
Россия, 19121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10

Urokinase-Type Plasminogen Activator System in Norm and in Life-Threatening Processes (Review)

Elena V. Kugaevskaya, Tatiana A. Gureeva, Olga S. Timoshenko, Nina I. Solovyeva

V. N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya Str., 19121 Moscow, Russia

Многофункциональная система активатора плазминогена урокиназного типа (uPA-система) включает сериновую протеиназу — uPA или урокиназу, ее рецептор — uPAR и два ингибитора — PAI-1 и PAI-2. В обзоре рассмотрены структурные особенности и участие компонентов системы в развитии таких жизнеугрожающих процессов, как канцерогенез, воспаление, нейрогенез и фибринолиз, в регуляции которых решающую роль играют деструкция соединительнотканного матрикса (СТМ) и мобильность клеток, а также индукция сигнальных путей внутри и вне клетки. uPA запускает процессы, осуществляемые uPA-системой, путем активации плазминогена и превращения его в плазмин, который, помимо регуляции фибринолиза, вовлечен в активацию матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП могут гидролизовать все основные компоненты СТМ и тем самым выполнять ключевую роль в развитии процессов инвазии, метастазирования, мобильности клеток, а также активировать и освобождать из СТМ ряд биологически активных регуляторных молекул. uPAR, PAI-1 и PAI-2 отвечают за регуляцию активности uPA. Кроме того, uPAR, который является сигнальным рецептором, наряду с ММП приводят к стимуляции целый ряд сигнальных путей, которые связаны с регуляцией процессов пролиферации, апоптоза, адгезии, роста и миграции клеток, определяющих развитие таких процессов, как прогрессия опухолей, воспаление, хемотаксис, ангиогенез. Эффективное участие uPA-системы в деструкции СТМ и регуляции внутри- и внеклеточных сигнальных путей, свидетельствует о том, что эта система является важнейшим регулятором физиологических и патологических процессов.

Ключевые слова: uPA; uPAR; PAI-1; PAI-2; матриксные металлопротеиназы; канцерогенез; воспаление; нейрогенез; фибринолиз

The multifunctional urokinase-type plasminogen activator system (uPA-system) includes serine proteinase — uPA or urokinase, its receptor (uPAR) and two inhibitors (PAI-1 and PAI-2). The review discusses the structural features and involvement of the system components in the development of life-threatening processes including carcinogenesis, inflammation, neurogenesis and fibrinolysis, in regulation of which the destruction of extracellular matrix (ECM), cell mobility and signaling inside and outside the cell play a decisive role. uPA triggers the processes by activating the plasminogen and its conversion into plasmin involved in the activation of matrix metalloproteinases (MMPs) in addition to the regulation of fibrinolysis. MMPs can hydrolyze all the major ECM components and therefore play a key role in invasion, metastasis, and cell mobility. MMPs activates a cassette of biologically active regulatory molecules and release them from ECM. uPAR, PAI-1 and PAI-2 are responsible for regulation of the uPA activity. In addition, being a signaling receptor, uPAR along with MMPs lead to the stimulation of a number of signaling pathways that are associated with the regulation of proliferation, apoptosis, adhesion, growth and migration of cells contributing to tumor progression, inflammation, chemotaxis, and angiogenesis. Effective participation of the uPA system components in ECM destruction and regulation of intracellular and extracellular signaling pathways demonstrates that the system significantly contributes to the regulation of various physiological and pathological processes.

Keywords: uPA; uPAR; PAI-1; PAI-2; matrix metalloproteinases; carcinogenesis; inflammation; neurogenesis; fibrinolysis

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-61-79

Адресс для корреспонденции:

Нина Соловьева
E-mail: Nina.Solovyeva@ibmc.msk.ru

Correspondence to:

Nina I. Soloveva
E-mail: Nina.Solovyeva@ibmc.msk.ru

Введение

Полифункциональная система активатора плазминогена урокиназного типа (uPA-система) выполняет как протеолитические, так и регуляторные функции в развитии физиологических и патологических процессов. Протеолитическая функция направлена на активацию плазминогена и превращения его в плазмин, который отвечает за регуляцию фибринолитической системы, а также играет ведущую роль в активации предшественников матриксных металлопротеиназ (ММП), которые обеспечивают деструкцию соединительнотканного матрикса (СТМ). Система-uPA отвечает и за важные регуляторные функции в процессах инвазии, метастазирования, а также пролиферации, апоптоза, роста и подвижности клеток в нормальных и патологических условиях. uPA-система включает высокоспецифическую сериновую протеиназу — uPA или урокиназу (КФ 3.4.21.31), ее рецептор — uPAR и два эндогенных ингибитора — PAI-1 и PAI-2 [1–5] (рис. 1).

Действие uPA-системы направлено на превращение неактивного плазминогена в плазмин (КФ 3.4.21.7) — сериновую полифункциональную протеиназу широкого спектра действия [1–3, 6], которая, кроме участия в процессе фибринолиза, гидролизует ряд белков СТМ и активирует предшественники секретируемых ММП, которые в совокупности способны гидролизовать все основные компоненты СТМ [7–9]. ММП выполняют также важные регуляторные функции, активируя, инактивируя и модифицируя свойства целого ряда биологически активных молекул, таких как факторы роста, цитокины, интерлейкины и др., что приводит к стимуляции роста, пролиферации и миграции клеток, развитию инвазивных процессов [10, 11] (рис. 2).

Кроме протеолитических функций, которые uPA-система осуществляет через uPA, она выполняет и регуляторные функции через рецептор uPAR, который является сигнальным рецептором и принимает участие в активации ряда киназ [12–14], а также взаимодействует с интегринами и витронектином и тем самым активирует определенные сигнальные пути [4]. Активность uPA регулируется эндогенными ингибиторами активаторов плазминогена типов 1 и 2 — PAI-1 и PAI-2, важнейшим из которых является PAI-1. Компоненты uPA-системы — uPA, uPAR и ингибиторы PAI-1 и PAI-2 участвуют в процессах адгезии, пролиферации, апоптозе, хемотаксисе и миграции клеток, а также могут быть вовлечены в активацию путей эпителиально-мезенхимального перехода и экспрессию генов (рис. 2) [15–17]. Все эти процессы происходят как в нормальных физиологических условиях, таких как рост и ремоделирование сосудов и направлены на поддержание гомеостаза, так и в патологических условиях, которые наиболее ярко

Introduction

The multifunctional urokinase-type plasminogen activator system (uPA-system) performs both proteolytic and regulatory functions in the development of physiological and pathological processes. The proteolytic function is aimed at activation of plasminogen and its conversion into plasmin. The latter regulates the fibrinolytic system, and also plays a key role in activation of precursors of matrix metalloproteinases (MMPs), which provide destruction of extracellular matrix (ECM). The uPA system contributes to the regulation of invasion, metastasis, cell proliferation, apoptosis, cell growth and mobility under normal and pathological conditions. The uPA system includes highly specific serine proteinase, uPA or urokinase (EC 3.4.21.31), its receptor (uPAR) and two endogenous inhibitors (PAI-1 and PAI-2) (fig. 1) [1–5]. The effect of the uPA-system is aimed at the conversion of inactive plasminogen into plasmin (EC 3.4.21.7), serine multifunctional broad-spectrum proteinase [1–3, 6], which hydrolyzes a number of ECM proteins in addition to participation in fibrinolysis and activates precursors of secreted MMPs, which in concert hydrolyze main ECM components [7–9]. MMPs perform other regulatory functions by activating, inactivating and modifying a number of biologically active molecules, such as growth factors, cytokines, interleukins, etc.,

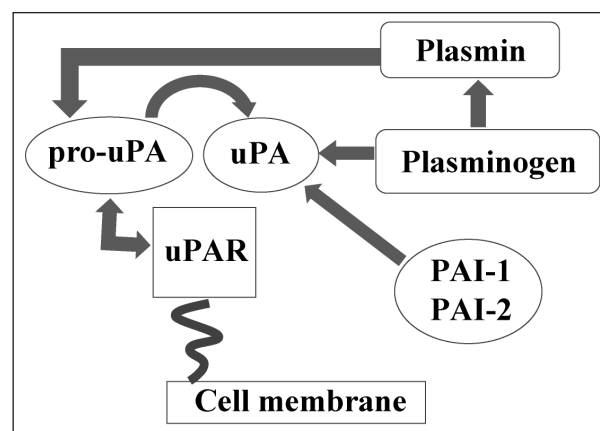


Рис. 1. Система uPA и взаимодействие ее компонентов.

Fig. 1. The uPA system and interaction of its components.

Note. For fig. 1–5: uPA — urokinase-type plasminogen activator (urokinase); pro-uPA — uPA proenzyme; uPAR — uPA receptor; uPA inhibitors — PAI-1 and PAI-2. The interaction of pro-uPA with uPAR leads to the effective activation of pro-uPA and formation of an active uPA that converts plasminogen into plasmin, which is involved in activation of pro-uPA. Endogenous inhibitors PAI-1 and PAI-2 inhibit uPA activity and plasmin formation.

Примечание. Cell membrane — клеточная мембрана. Для рис. 1–5: uPA — активатор плазминогена урокиназного типа (урокиназа); pro-uPA — профермент uPA; uPAR — рецептор uPA; ингибиторы uPA — PAI-1 и PAI-2. Взаимодействие pro-uPA с uPAR приводит к эффективной активации pro-uPA и образованию активной uPA, превращающей плазминоген в плазмин, который участвует в активации pro-uPA. Эндогенные ингибиторы PAI-1 и PAI-2 тормозят активность uPA и образование плазмينا.

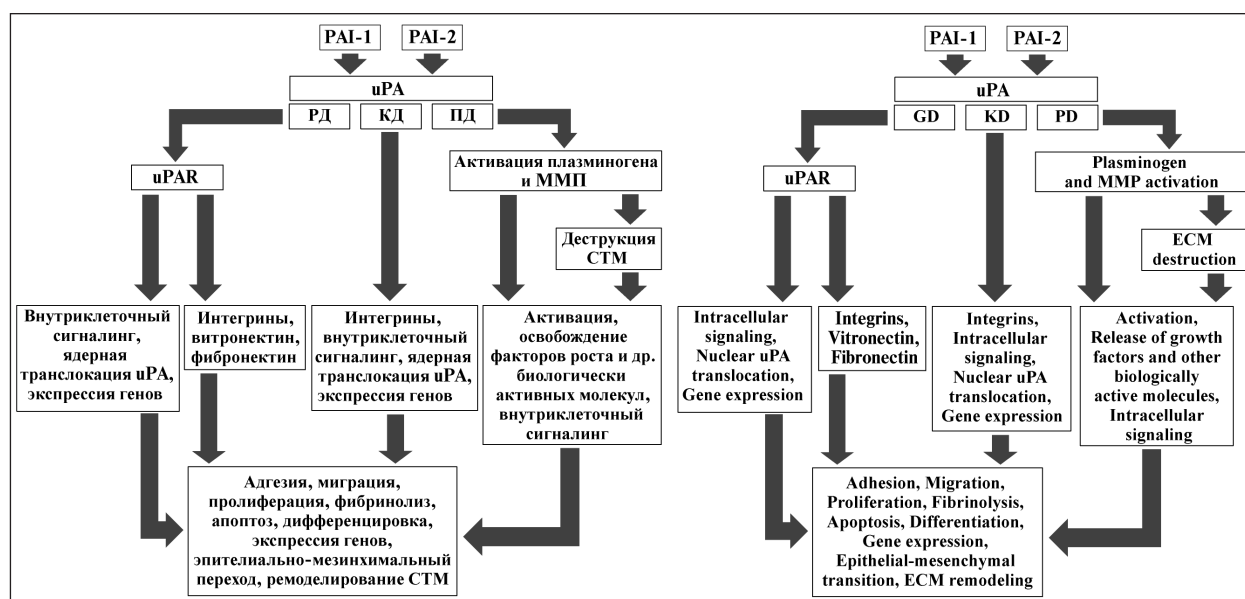


Рис. 2. Функции uPA-системы и роль в них доменов uPA.

Fig. 2. Functions of the uPA system and the role of the uPA domains.

Note. GD — N-terminal growth factor-like domain responsible for binding of uPA to uPAR; KD — Kringle domain is responsible for binding to the inhibitor PAI-1 and integrin, it is involved in stabilization of the uPA — uPAR complex and in regulation of cell migration; PD — proteolytic or catalytic domain with a trypsin-like activity.

Примечание. РД — N-концевой домен, подобный фактору роста, отвечает за связывание uPA с uPAR; КД — крингл домен отвечает за связывание с ингибитором PAI-1 и интегрин, участвует в стабилизации комплекса uPA с uPAR и в регуляции миграции клеток; ПД — протеолитический или каталитический домен с трипсиноподобной активностью.

выражены в процессах канцерогенеза, воспаления, фиброза и фибринолиза [1, 2, 5].

Структура и функции активатора плазминогена урокиназного типа — uPA

uPA — активатор плазминогена урокиназного типа (или урокиназа) является высокоспецифической полифункциональной сериновой протеиназой семейства трипсина (КФ 3.4.21.31), которая расщепляет в плазминогене единственную активационную связь Arg561-Val562 в результате чего образуется плазмин [18]. Таким образом, uPA запускает действие uPA-системы. uPA синтезируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, эпителиальными клетками, фибробластами, моноцитами/макрофагами, а также клетками злокачественных опухолей. Фермент синтезируется в виде предшественника — pro-uPA, основным активатором которого является плазмин [19, 20]. uPA содержится в плазме крови, моче и почках. Многие клетки имеют рецепторы к uPA. Связывание uPA с рецептором uPAR на поверхности клетки стимулирует образование высокоактивной формы uPA и активацию плазминогена, превращая его в плазмин. Этот процесс происходит во внеклеточном матриксе, что играет ключевую роль в деградации СТМ, пролиферации и миграции клеток [2, 3, 10]. uPA является высокоэффективным активатором плазминогена, но не имеет сродства к фибрину, поэтому основной фибринолиз фермент осуществляет в межклеточном пространстве, а не

which leads to stimulation of cell growth, proliferation, migration, and invasion (fig. 2) [10, 11]. In addition to the proteolytic functions that the uPA system performs through uPA, it also exerts regulatory functions through the uPAR, which is a signalling receptor and is involved in activation of a number of kinases [12–14]. uPA system also interacts with integrins and vitronectin and thus activates certain signal pathways [4]. The uPA activity is regulated by endogenous types 1 and 2 plasminogen activator inhibitors, PAI-1 and PAI-2, with PAI-1 being the most important one. uPA system components (uPA, uPAR and PAI-1 and PAI-2 inhibitors) participate in the processes of adhesion, proliferation, apoptosis, chemotaxis and cell migration, and can also be involved in activation of epithelial-mesenchymal transition pathways and gene expression (fig. 2) [15–17]. All these processes occur both under normal physiological conditions, such as growth and remodeling of blood vessels, and are aimed at maintaining homeostasis, as well as under pathological conditions, which are most severe in carcinogenesis, inflammation, fibrosis and fibrinolysis [1, 2, 5].

Structure and function of urokinase-type plasminogen activator (uPA)

uPA, urokinase-type plasminogen activator (or urokinase), is a highly specific multifunctional serine protease of the trypsin family (EC 3.4.21.31), which splits the only activation bond Arg561–Val562 in the plasminogen resulting in the formation of plasmin [18]. Therefore, uPA triggers the uPA system. uPA is

в сосудах [18, 1–5]. У млекопитающих идентифицирован также активатор плазминогена тканевого типа (tPA, КФ 3.4.21.68), который синтезируется клетками эндотелия и локализуется в стенке сосудов. tPA расщепляет в плазминогене ту же связь, что и uPA. Он обладает высоким сродством к фибрину и играет решающую роль в фибринолизе. Оба фермента экспрессируются в виде предшественников, основным активатором которых является плазмин [18, 2, 3]. Предшественная форма uPA (про-uPA) кодируется геном PLAU, расположенном на хромосоме 10q24, и секретируется как одноцепочечный профермент, состоящий из 411 аминокислотных остатков (а.о.) с М.м. 54 кДа [18, 2]. Молекула про-uPA включает несколько функционально значимых доменов (рис. 3): сигнальный домен (1–5 а.о.), обеспечивающий посттрансляционный транспорт про-uPA; N-концевой домен, подобный фактору роста (6–46 а.о.), обеспечивающий связывание uPA с рецептором uPAR [21]; крингл домен (50–131 а.о.), содержащий участки ответственные за связывание с ингибитором PAI-1 [15] и интегринами [22, 23], а также участвующий в регуляции миграции клеток и стабилизации комплекса uPA с рецептором [24–26]; линкерный домен (132–147 а.о.); каталитический или протеолитический домен с трипсиноподобной активностью (148–411 а.о.) [18]. Одноцепочечный про-uPA способен непосредственно активировать плазминоген с образованием плазмина, а затем плазмин превращает одноцепочечную форму в двухцепочечную. Наиболее эффективно этот процесс происходит при связывании про-uPA с его рецептором uPAR. Двухцепочечная форма uPA в 250 раз более активна, чем одноцепочечная форма про-uPA, а ее фибринолитическая активность в 2,5 раза выше, чем у одноцепочечной формы [27]. Превращение в активную двухцепочечную форму происходит в результате гидролиза пептидной связи между а. о. Lys 158 и Ile 159 и может осуществляться не только плазмином, но и калликреином, термолизином, трипсином, а также катепсинами В и L [19, 20]. Активная двухцепочечная форма состоит из двух полипептидных цепей — А (легкой), содержащей 158 а.о., и В (тяжелой), содержащей 253 а.о., которые связаны между собой дисульфидной связью Cys 148-Cys 279 [18, 1, 5] (рис. 2). А-цепь представляет N-концевой фрагмент uPA и содержит домен подобный фактору роста и крингл-домен. Б-цепь представляет С-концевой фрагмент, в состав которого входит протеолитический домен, содержащий активный центр uPA, включающий триаду а. о. — His 204, Asp 255, Ser 356 (идентифицированы методом кристаллографии в С-концевом каталитическом домене uPA как His 57, Asp 102 и Ser 195 [18, 22, 24, 25, 28]. Расщепление про-uPA под действием тромбина и эластазы по связи Arg 156-Phe 157 приводит к образованию неактивной двухцепочечной формы фермента, активность которой

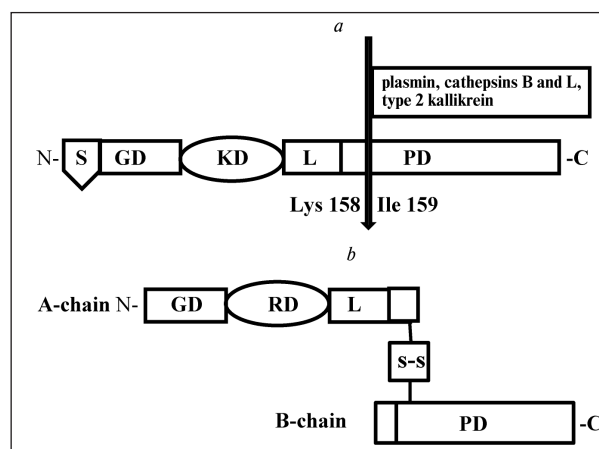


Рис. 3. Структура про-uPA и двухцепочечного uPA.

Fig. 3. The structure of pro-uPA and two-chain uPA.

Note. *a* — the structure of pro-uPA: S — signaling peptide; GD — growth factor-like domain; KD — Kringle domain; L — linker domain; PD — proteolytic domain; Lys158 — S-S-Ile159 — activation link; *b* — the structure of two-chain uPA: A — light chain (158 a.a.) consists of the N-terminal fragment of uPA containing GD and KD; B — heavy chain (253 a.a.) consists of C-terminal fragment of uPA that contains the proteolytic domain including the active center of the enzyme with an amino acid residues composition characteristic for serine proteases (His204, Asp 255, Ser356).

Примечание. *a* — структура про-uPA: S — сигнальный пептид; GD — домен, подобный фактору роста; KD — крингл домен; L — линкерный домен; PD — протеолитический домен; Lys158-S-S-Ile159 — активационная связь; *b* — структура двухцепочечного uPA: А — легкая цепь (158 а.о.) состоит из N-концевого фрагмента uPA, содержащего GD и KD; В — тяжелая цепь (253 а.о.) состоит из C-концевого фрагмента uPA, содержащего протеолитический домен, включающий активный центр фермента с характерной для сериновых протеиназ составом аминокислотных остатков — His204, Asp 255, Ser356.

synthesized by vascular endothelial and smooth muscle cells, epithelial cells, fibroblasts, monocytes/macrophages, and malignant tumor cells. The enzyme is synthesized as a precursor, pro-uPA, whose main activator is plasmin [19, 20]. uPA is found in blood plasma, urine and kidneys. Many cells have receptors to uPA. uPA binding to uPAR on the cell surface stimulates the formation of a highly active form of uPA and the activation of plasminogen converting it into plasmin. This process occurs in the extracellular matrix, which plays a key role in ECM degradation, cell proliferation and migration [2, 3, 10]. uPA is a highly effective plasminogen activator, but it has no affinity for fibrin, so the enzyme performs the main fibrinolysis in the intercellular space and not in vessels. [18, 1–5]. In mammals, tissue plasminogen activator (tPA, EC 3.4.21.68) was also identified, which is synthesized by endothelial cells and localized in the vascular wall. tPA splits the same bond in the plasminogen as uPA. It has a high affinity for fibrin and plays a crucial role in fibrinolysis. Both enzymes are expressed as precursors, whose main activator of which is plasmin [2, 3, 18]. The precursor of uPA (pro-uPA) is encoded by the PLAU gene located on chro-

может быть восстановлена при гидролизе плазминном пептидной связи Arg 158-II 159. При этом образуется двухцепочечный uPA с М.м. 32 кДа [19]. Активация pro-uPA с образованием двухцепочечной структуры фермента приводит к конформационным изменениям молекулы, связанным с увеличением ее гибкости [20]. Это имеет важное значение для функционирования uPA на поверхности клетки. Повышенная гибкость может обеспечить оптимальное позиционирование каталитического домена относительно потенциальных субстратов, тогда как жесткая конформация pro-uPA ограничивает доступ субстрата к активному центру. Дальнейший протеолиз приводит к продукции N-концевого фрагмента uPA, не обладающего протеолитической активностью, но проявляющего хемотактическое действие. Этот фрагмент включает домен подобный фактору роста и крингл-домен, взаимодействие которого с uPAR активирует пути внутриклеточного сигналинга [30]. С-концевой каталитический домен в полной мере обладает способностью превращать плазминоген в плазмин во внеклеточном пространстве независимо от связывания с рецептором uPAR, хотя этот процесс происходит эффективнее, когда pro-uPA ассоциирован с uPAR [6, 18, 22, 24, 28, 29]. Каталитически активный uPA имеет чрезвычайно узкую специфичность. Его основным субстратом является плазминоген, в котором он расщепляет единственную пептидную связь в результате чего продуцируется плазмин, выступающий основным активатором pro-uPA. Таким образом, происходит реактивация и генерация uPA и плазмينا в перикеллюлярном пространстве (рис. 1). uPA инициирует через плазмин важные биологические функции (рис. 2). Однако активация плазминогена может быть инициирована и одноцепочечным uPA [27, 31]. Полифункциональный плазмин выполняет фибринолитическую функцию и гидролизует целый ряд компонентов СТМ, таких как фибронектин, витронектин, ламинин, тромбоспондин [3, 31]. Кроме того, плазмин запускает протеолитические каскады, активируя ряд секретируемых ММП, которые способны расщеплять все основные компоненты СТМ и базальных мембран: фибриллярные коллагены (ММП-1-8-13), коллаген IV типа — основу базальных мембран (ММП-9-3-12), эластин (ММП-3-10-12) протеогликаны (ММП-3-12-13), адгезивные молекулы (ММП-1-3-8-13-9-13), а также активировать, инактивировать и модифицировать свойства целого ряда биологически активных молекул, не относящихся к СТМ: ингибиторы протеиназ, фибрин, плазминоген, ангиотензины и др. [4, 7, 12, 30, 32–37] (рис. 2). При расщеплении СТМ происходит активация или высвобождение латентных или связанных с матриксом факторов роста и других биологически активных молекул, таких как VEGF, bFGF, IGF, EGF, TGF- β , TNF- α , а также интерлей-

mosome 10q24 and secreted as a single-chain pro-enzyme comprising of 411 amino acid residues (aar) with Mw of 54 kDa [2,18]. The pro-uPA molecule includes several functionally significant domains (fig. 3): signaling domain (1–5 aar), providing post-translational transport of pro-uPA; N-terminal growth factor-like domain (6–46 aar) providing the binding of uPA to uPAR [21]; kringle domain (50–131 aar), which contains the sites responsible for binding to PAI-1 [15] and integrins [22, 23] and is also involved in the regulation of cell migration and stabilization of the uPA-receptor complex [24–26], the linker domain (132–147 aar), and catalytic or proteolytic domain with trypsin-like activity (148–411 aar) [18]. A single-chain pro-uPA is capable to activate plasminogen directly to form plasmin, and then plasmin converts the single-chain form into a double-chain form. This process is the most effective when pro-uPA binds to its receptor uPAR. The double-chain form of uPA is 250 times more active than the single-chain form of pro-uPA; and its fibrinolytic activity is 2.5 times greater than that of the single-chain form [27]. The transformation into an active two-chain form occurs as a result of hydrolysis of the peptide bond between amino acid residues (aar) Lys 158 and Ile 159 and can be carried out not only by plasmin, but also by kallikrein, thermolysin, trypsin, and cathepsin B and L [19, 20]. The active double-chain form consists of two polypeptide chains: A (light), containing 158 aar, and B (heavy), containing 253 aar, which are linked with disulfide bond Cys 148–Cys 279 (fig. 2) [1, 5, 18]. The A-chain is the N-terminal fragment of uPA and contains a growth factor-like domain and a kringle domain. B-chain is the C-terminal fragment, which includes a proteolytic domain containing the uPA active center including a triad of amino acid residues—His 204, Asp 255, and Ser 356 (identified by crystallography in the C-terminal catalytic domain uPA as His 57, Asp 102 and Ser 195) [18, 22, 24, 25, 28]. The cleavage of pro-uPA under the action of thrombin and elastase by Arg 156-Phe 157 bond leads to the formation of an inactive double-chain form of the enzyme, whose activity can be restored by hydrolysis of Arg 158-II 159 peptide bond by plasmin. This forms a two-chain uPA with Mw of 32 kDa [19]. Activation of pro-uPA with the formation of a two-chain enzyme structure leads to conformational changes in the molecule associated with an increase in its flexibility [20]. This is important for the uPA functioning on the cell surface. The increased flexibility can ensure optimal positioning of the catalytic domain relative to potential substrates, while rigid pro-uPA conformation limits substrate access to the active center. Further proteolysis leads to the production of N-terminal fragment of uPA, which does not have proteolytic activity, but produces the chemotactic effect. This fragment includes a growth factor-like domain and a kringle domain whose interaction with uPAR activates intracellular signaling pathways [30]. The C-terminal

кинов, кадеринов, селектинов, которые способны стимулировать клеточный рост, пролиферацию, миграцию и ангиогенез [2, 6, 18, 25, 29, 38, 39]. uPA может взаимодействовать одновременно с двумя рецепторами на поверхности клетки: с uPAR и с интегрином Мак-1 через крингл и протеолитический домены, а крингл домен, кроме того, вовлечен в индукцию внутриклеточной сигнализации, миграции и адгезии клеток [15, 18, 23, 25, 26, 28]. Взаимодействие uPA с рецепторами липопротеинов низкой плотности обеспечивает интернализацию uPA с поверхности клетки и последующий эндоцитоз, а также индукцию внутриклеточной сигнализации и адгезию клеток [5].

Указанные процессы происходят как в нормальных физиологических условиях, таких как рост и развитие организма, ангиогенез, морфогенез, метаморфоз и др., а также при патологических процессах наиболее ярко выраженных при канцерогенезе и воспалении [2, 4, 6, 34, 38].

Структура и функции рецептора uPAR

Рецептор uPA и pro-uPA — uPAR связан с клеточной мембраной через гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ) и не имеет трансмембранных участков, что определяет его подвижность в плазматической мембране. Рецептор связывается с поверхностью uPA через домен, подобный фактору роста, расположенный в N-концевой части фермента [1, 21, 40]. Связывание uPA и pro-uPA с uPAR приводит к стимуляции превращения одноцепочечной формы pro-uPA с низкой активностью в высокоактивную двухцепочечную форму uPA [41]. Связанная с рецептором pro-uPA активируется плазмином, локализованным на поверхности клетки, после чего uPA активирует плазминоген. Таким образом, замыкается положительная обратная связь, т. к. плазмин и двухцепочечный uPA могут взаимно активировать неактивные формы друг друга (рис. 1) [42, 43]. Связывание uPA с uPAR важно для осуществления ферментом его функции как активатора плазминогена, а через взаимодействие рецептора с рядом трансмембранных белков плазматической мембраны, он способен участвовать в активации внутриклеточных сигнальных путей (рис. 2). Взаимодействие uPA-uPAR приводит к активации ряда регуляторных белков, таких как плаксилин, ДНК-связывающих активаторов транскрипции и целого ряда киназ, активирующих различные сигнальные пути, например ERK/Arf6, p38 MAPK и др. [44, 45]. Являясь адгезионным рецептором, uPAR связывает витронектин и фибронектин — адгезивные компоненты СТМ [46]. Во взаимодействии uPAR с uPA и витронектином участвуют различные сайты рецептора, что дает возможность одновременно связывать оба лиганда [12]. Кроме того, uPAR способен взаимодействовать с некоторыми белками плазматической мембраны,

catalytic domain is fully capable of converting plasminogen into plasmin in the extracellular space regardless of binding to uPAR, although this process is more effective when pro-uPA is associated with uPAR [6, 18, 22, 24, 28, 29]. Catalytically active uPA has extremely narrow specificity. Plasminogen is its main substrate, in which it cleaves a single peptide bond to produce plasmin, which acts as the main activator of pro-uPA. Thus, there is reactivation and generation of uPA and plasmin in the pericellular space (fig. 1). uPA initiates important biological functions via plasmin (fig. 2). However, the plasminogen activation can be initiated by single-chain uPA [27, 31]. The multifunctional plasmin contributes to fibrinolytic function and hydrolyzes a number of ECM components, such as fibronectin, vitronectin, laminin, and thrombospondin [3, 31]. In addition, plasmin triggers proteolytic cascades, activating a number of secreted MMPs, which are capable of splitting all major components of ECM and basal membranes: fibrillar collagen (MMP-1-8-13), type IV collagen (basis of basal membranes, MMP-9-3-12), elastin (MMP-3-10-12), proteoglycans (MMP-3-12-13), adhesive molecules (MMP-1-3-8-13-9-13); as well as activate, inactivate and modify the properties of a number of biologically active molecules not related to ECM: proteinase inhibitors, fibrin, plasminogen, angiotensins, etc. (fig. 2) [4, 7, 12, 30, 32–37]. ECM cleavage activates or releases latent or matrix-related growth factors and other biologically active molecules, such as VEGF, bFGF, IGF, EGF, TGF- β , TNF- α , and interleukins, cadherins, selectins, which can stimulate cell growth, proliferation, migration, and angiogenesis [2, 6, 18, 25, 29, 38, 39]. uPA can interact simultaneously with two receptors on the cell surface: with uPAR and with Mac-1 integrin via kringle and proteolytic domains; and the kringle domain is also involved in the induction of intracellular signaling and cell migration and adhesion [15, 18, 23, 25, 26, 28]. The interaction of uPA with low-density lipoprotein receptors ensures the internalization of uPA from the cell surface and subsequent endocytosis, as well as the induction of intracellular signaling and cell adhesion [5].

These processes occur under normal physiological conditions, such as growth and development of the body, angiogenesis, morphogenesis, metamorphosis, and other processes. Contribution of the system to pathological processes that are most evident in carcinogenesis and inflammation reactions [2, 4, 6, 34, 38].

Structure and functions of uPAR

uPAR, a uPA and pro-uPA receptor, is bound to the cell membrane via glycosylphosphatidylinositol (GPI) and possesses no transmembrane sites, which determines its mobility in the plasma membrane. The receptor binds to the uPA surface via a growth factor-like domain located in the N-terminal part of the enzyme [1, 21, 40]. The binding of uPA and pro-uPA to uPAR

например, с интегринами и рецепторами факторов роста (GPCR), такими как EGFR, VEGFR и др., которые в настоящее время рассматриваются в качестве ко-рецепторов uPAR [4, 12] (рис. 2). Синтез рецептора происходит на хромосоме 19q3, где ген uPAR человека (PLAUR) кодирует белок из 335 а.о., который включает N-концевой секреторный сигнальный пептид из 22 а.о. и C-концевую область из 30 а.о. uPAR является высокогликозилированным белком с М.м. 55–60 кДа, который содержит три домена — D1, D2 и D3, связанных дисульфидными мостиками. Аминокислотные последовательности доменов имеют низкую идентичность [47–49]. Все три домена uPAR участвуют в формировании участка связывания с ферментом. Установлено, что D1 необходим для связывания рецептора с uPA, в котором участвуют а.о. Arg 53, Leu 55, Tyr 57 и Leu 66 [47, 48]. При взаимодействии uPA с uPAR происходит сближение D1 и D3, что приводит к замыканию рецептора в кольцо с экспонированием на поверхности молекулы активного участка, расположенного между D1 и D2 [50]. Такое изменение конформации uPAR открывает участки аминокислотной последовательности, которые отвечают за его сигнальные функции, а также за связывание с белками СТМ и интегринными [49]. Взаимодействие uPAR с интегринными активирует внутриклеточные сигнальные пути, влияющие на миграцию фибробластов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток, а также на процессы пролиферации, дифференцировки и адгезии (рис. 2), которые вовлечены в опухолевую прогрессию [51]. Показано, что во взаимодействии с интегринными участвуют домены D2 и D3; сайтом связывания D2 с интегринными $\alpha\nu\beta_3$ и $\alpha_3\beta_1$ является аминокислотная последовательность, включающая 130–142 а.о., а для связывания D3 с интегринными $\alpha_3\beta_1$ необходимы а.о. 240–248 [52]. Недавно было установлено, что 130–142 а.о. домена D2 участвуют в образовании макромолекулярного комплекса, включающего в свой состав $\alpha\nu\beta_3$ и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Механизм функционирования комплекса основан на трансактивации EGFR, которая осуществляется интегрином $\alpha\nu\beta_3$ при его связывании с uPAR. Митогенный сигнал, инициированный uPAR и опосредованный EGFR, стимулирует процессы клеточной пролиферации [53] и миграции [54], а также может модулировать апоптоз [55, 56], что способствует ускорению опухолевой прогрессии при разных видах рака у человека. Также домен D2 uPAR может взаимодействовать с VEGFR2 и при участии β_1 -интегрин регулировать ангиогенез [57]. На культуре эндотелиальных клеток человека показано, что решающее значение для VEGF-зависимого ангиогенеза имеет взаимодействие uPAR с VEGFR2; на поверхности эндотелиальных клеток uPAR образует комплекс, в состав которого помимо uPAR входят также VEGFR2, β_1 -интегрин и LRP-1 (белок 1-го типа,

stimulates transformation of the single-chain form of pro-uPA with low activity into a highly active double-chain form (uPA) [41]. Pro-uPA bound to the receptor is activated by plasmin located on the cell surface followed by plasminogen activation. Thus, the positive feedback is closed, since plasmin and the two-chain uPA can mutually activate the inactive forms of each other (fig. 1) [42, 43]. The binding of uPA to uPAR is important for the enzyme to perform its function as a plasminogen activator, and it is capable to activate the intracellular signaling pathways through the interaction of the receptor with a number of transmembrane proteins of the plasma membrane (fig. 2). The uPA-uPAR interaction leads to activation of a number of regulatory proteins, such as paxillin, DNA-binding transcription activators and a number of kinases activating various signal pathways, for example ERK/Arf6, p38 MAPK, etc. [44, 45]. As an adhesion receptor, uPAR binds vitronectin and fibronectin, adhesive components of ECM [46]. Different sites of the receptor participate in the interaction of uPAR with uPA and vitronectin, which makes it possible to bind both ligands simultaneously [12]. In addition, uPAR interacts with some plasma membrane proteins, integrins and growth factor receptors (GPCR) including EGFR, VEGFR, etc., which are currently considered uPAR co-receptors (fig. 2) [4, 12]. The receptor is encoded on chromosome 19q3. The protein product of the human uPAR gene (PLAUR) represents a protein of 335 aar, which includes the N-terminal secretory signal peptide of 22 aar and the C-terminal region of the 30 aar. uPAR is a highly glycosylated protein with a Mw of 55–60 kDa that contains three domains (D1, D2, and D3) linked by disulfide bridges. Amino acid sequences of domains have low homology [47–49]. All three uPAR domains participate in formation of the binding site with the enzyme. It has been found that D1 is necessary for binding the receptor to uPA through amino acid residues Arg 53, Leu 55, Tyr 57 and Leu 66 [47, 48]. When uPA interacts with uPAR, D1 and D3 converge resulting in the closure of the receptor in the ring with exposure of the active site located between D1 and D2 on the surface of the molecule [50]. This change in the uPAR conformation opens up areas of the amino acid sequence, which are responsible for its signalling functions, as well as for binding to ECM proteins and integrins [49]. The interaction of uPAR with integrins activates intracellular signaling pathways that affect the migration of fibroblasts, smooth muscle and endothelial cells, as well as the processes of proliferation, differentiation and adhesion (fig. 2) contributing to tumor progression [51]. It has been demonstrated that D2 and D3 domains participate in interaction with integrins; an amino acid sequence 130–142 aar the binding site of D2 with integrins $\alpha\nu\beta_3$ and $\alpha_3\beta_1$, whereas the fragment of 240–248 aar are required to bind D3 to $\alpha_3\beta_1$ integrins [52]. It has been recently found out that 130–142 aar of the D2 domain are involved in formation of a macro-

связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности) [58]. Предполагается, что механизм действия такого комплекса основан на обеспечении β_1 -интегрином взаимодействия между uPAR и VEGFR2, который через uPAR связывается с LRP-1 с последующей интернализацией всего комплекса, что играет ключевую роль в индуцировании VEGFR2-зависимого сигналинга и осуществлении его биологических эффектов. Линкерная область uPAR, расположенная между D1 и D2, очень чувствительна к действию различных протеиназ, включая uPA. Протеолитическое расщепление в этой области приводит к удалению D1 и образованию более короткой формы рецептора, состоящей из D2 и D3, которая теряет способность к связыванию uPA [59]. Растворимая форма uPAR освобождается из плазматической мембраны при расщеплении ГФИ-якоря рецептора под действием специфических гликозил-фосфатидил-инозитольных фосфорилз С или D [60]. Растворимые интактные и подвергшиеся расщеплению варианты uPAR обнаружены в различных тканях и жидкостях организма. Повышенный уровень растворимых форм uPAR наблюдается в плазме пациентов при раке [61]. Высокая экспрессия uPAR является маркером агрессивного течения рака, в связи с его способностью усиливать процессы инвазии, метастазирования и ангиогенеза [62]. Таким образом, взаимодействие uPAR с uPA, приводящее к образованию плазмина, происходит как на поверхности клетки, так и в перичеселлюлярном пространстве, что играет ключевую роль в процессе деградации СТМ и обеспечивает развитие процессов пролиферации, роста, инвазии и ангиогенеза [1, 2, 4, 39, 51, 63–66].

Эндогенные ингибиторы uPA — PAI-1 и PAI-2

Специфическими эндогенными ингибиторами uPA, связывание с которыми приводит к образованию неактивных комплексов, являются PAI-1 и PAI-2 (рис. 1). Они относятся к семейству серпинов — ингибиторов сериновых протеиназ. Два других члена семейства серпинов — протеиназа нексин-1 и ингибитор белка С (PAI-3) также способны взаимодействовать с uPA, однако их вклад в ингибирование активности uPA менее существенен [67, 68]. PAI-1 играет решающую роль в регуляции начальных стадий фибринолиза. Он является быстродействующим ингибитором, концентрация которого в плазме на порядок выше, чем PAI-2 [16, 17].

Ингибитор активатора плазминогена типа 1 — PAI-1

PAI-1 или серпин-1 является основным ингибитором uPA. PAI-1 был обнаружен в культуре эндотелиальных клеток человека, а затем в плазме, тромбоцитах, плаценте и культурах клеток фибросаркомы и гепатоцитов. Он также продуцируется

molecular complex, which includes $\alpha v\beta_3$ and epidermal growth factor receptor (EGFR) in its composition. The mechanism of complex functioning is based on the EGFR transactivation, which is carried out by the $\alpha v\beta_3$ integrin, when it is bound to uPAR. The mitogenic signal initiated by uPAR and mediated by EGFR stimulates cell proliferation [53] and migration [54], and can also modulate apoptosis [55, 56], which contributes to the acceleration of tumor progression in different types of cancer in humans. D2 uPAR domain can also interact with VEGFR2 and regulate angiogenesis with the participation of β_1 -integrin [57]. It has been shown in human endothelial cell culture that uPAR and VEGFR2 interaction is crucial for VEGF-dependent angiogenesis; uPAR forms a complex on the surface of endothelial cells composed of VEGFR2, β_1 -integrin and LRP-1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1) in addition to uPAR [58]. It is assumed that the mechanism of action of such a complex is based on the provision of the interaction between uPAR and VEGFR2 with β_1 -integrin, which binds to LRP-1 through uPAR with subsequent internalization of the whole complex, which plays a key role in the induction of VEGFR2-dependent signaling and implementation of its biological effects. The uPAR linker region located between D1 and D2 is very sensitive to the effect of various proteinases, including uPA. Proteolytic cleavage in this region leads to elimination of D1 and formation of a shorter receptor form consisting of D2 and D3, which loses the ability to bind uPA [59]. The soluble uPAR form is released from the plasma membrane during cleavage of the receptor GPI-anchor under the effect of specific glycosylphosphatidylinositol phosphorylases C or D [60]. Soluble intact and cleaved uPAR variants are found in various tissues and body fluids. The increased level of soluble forms of uPAR is observed in the plasma of cancer patients [61]. High expression of uPAR is a marker of an aggressive cancer due to its ability to enhance the processes of invasion, metastasis and angiogenesis [62]. Therefore, the interaction of uPAR with uPA leading to formation of plasmin, occurs both on the cell surface and in the pericellular space, which plays a key role in the ECM degradation and ensures the activating of proliferation, growth, invasion and angiogenesis [1, 2, 4, 39, 51, 63–66].

Endogenous uPA inhibitors: PAI-1 and PAI-2

PAI-1 and PAI-2 are specific endogenous uPA inhibitors, binding to which results in formation of inactive complexes (fig. 1). They belong to the family of serpins, i.e. serine proteinase inhibitors. The other two members of the serpin family, i.e. protease nexin-1 and C protein inhibitor (PAI-3), can also interact with uPA, however, their contribution to inhibition of the uPA activity is less significant [67, 68]. PAI-1 plays a crucial role in the regulation of the initial stages of fibrinolysis. It is a fast-acting inhibitor plasma concentration of which is 10 times more than that of PAI-2 [16, 17]

гладкомышечными клетками сосудов, фибробластами, моноцитами/макрофагами и стромальными клетками жировой ткани [16]. PAI-1 кодируется геном *serpine1*, расположенном на хромосоме 7q21.3-q22 [16]. PAI-1 является гликопротеином с М.м. 45кДа, состоящим из одной полипептидной цепи, в состав которой входит 379 или 381 а.о. В С-концевой части молекулы PAI-1 находится сайт связывания с uPA через пептидную связь Arg 346-Met 347 [16]. PAI-1 быстро реагирует с uPA, образуя стабильный комплекс со стехиометрией 1:1 [6]. PAI-1 может связываться с витронектином и влиять на клеточную адгезию и миграцию [52, 53]. Кроме того, показано, что PAI-1 может тормозить апоптоз. Однако способность PAI-1 ингибировать апоптоз и модулировать адгезию и миграцию, по-видимому, не зависит от его способности ингибировать uPA [68–70]. Установлено, что PAI-1 продуцируется как опухолевыми, так и нормальными клетками опухолевого микроокружения, включая эндотелиальные клетки, макрофаги и адипоциты. В настоящее время туморогенную роль PAI-1 связывают с его способностью усиливать инвазию и опухолевый ангиогенез, что коррелирует с плохим прогнозом [71].

Ингибитор активатора плазминогена типа 2 — PAI-2

PAI-2 (серпин-2) содержится в плазме в очень низких концентрациях. Он присутствует в детектируемых количествах в крови только во время беременности, так как продуцируется плацентой. PAI-2 ингибирует активность uPA в большей степени, чем tPA. Он действует медленнее, чем PAI-1, концентрация которого в плазме на порядок выше [17]. PAI-2 кодируется геном *serpine2*, расположенным на хромосоме 18q21.3. Транскрипция гена модулируется различными регуляторными факторами, включая гормоны, цитокины и факторы роста [2, 72]. PAI-2 относится к группе структурно консервативных, но функционально разнообразных серпинов, известных как овальбуминоподобные серпины [17]. PAI-2 существует в 2-х формах, первая из которых представляет собой внутриклеточный белок с М.м. 47 кДа, состоящий из 415 а.о., с тремя потенциальными сайтами гликозилирования, а вторая форма является секретируемым внеклеточным гликозилированным белком с М.м. 60 кДа. Реактивный центр ингибитора включает пептидную связь Arg380-Thr381, которая, как и в случае PAI-1, принимает участие во взаимодействии с uPA. Большая часть PAI-2 представлена негликозилированным белком, сохраняющимся внутри клетки, тогда как в виде гликозилированной формы секретируется лишь небольшая часть PAI-2. Секретируемый белок PAI-2 является достаточно эффективным ингибитором uPA, хотя он действует медленнее, чем PAI-1 [17, 73]. Он достаточно эффективно ингибирует связывание

Type 1 plasminogen activator inhibitor: PAI-1

PAI-1 or serpin1 is the main uPA inhibitor. PAI-1 was first found in human endothelial cell culture, and then in plasma, platelets, placenta, and cell cultures of fibrosarcoma and hepatocytes. It is also produced by vascular smooth muscle cells, fibroblasts, monocytes/macrophages and adipose tissue stromal cells [16]; PAI-1 is encoded by the *serpine1* gene located on chromosome 7q21.3-q22 [16]. PAI-1 is a glycoprotein with a Mw of 45kda consisting of one polypeptide chain, which includes 379 or 381 aar. In the C-terminal part of the PAI-1 molecule, there is a site of binding to uPA via Arg 346-Met 347 peptide bond [16]. PAI-1 reacts rapidly with uPA to form a stable complex with 1:1 stoichiometry [6]. PAI-1 can bind to vitronectin and affect cell adhesion and migration [52, 53]. Besides, PAI-1 has been shown to inhibit apoptosis. However, PAI-1 ability to inhibit apoptosis and modulate adhesion and migration does not seem to depend on its ability to inhibit uPA [68, 69, 70]. It has been found that PAI-1 is produced by both tumor and normal cells in the tumor microenvironment, including endothelial cells, macrophages and adipocytes. At present, the tumorigenic effect of PAI-1 is associated with its capability to enhance invasion and tumor angiogenesis, which both correlate with poor prognosis [71].

Type 2 plasminogen activator inhibitor: PAI-2

PAI-2 (serpin2) is found in plasma at very low concentrations. It is present in detectable amounts in the blood only during pregnancy, because it is produced by the placenta. PAI-2 inhibits uPA activity to a greater extent than tPA. It acts more slowly than PAI-1, whose plasma concentration is 10 times more than that of PAI-2 [17]. PAI-2 is encoded by the *serpine2* gene located on chromosome 18q21.3. Gene transcription is modulated by various regulatory factors, including hormones, cytokines, and growth factors [2, 72]. PAI-2 belongs to a group of structurally conservative but functionally diverse serpins known as ovalbumin-like serpins [17]. PAI-2 exists in 2 forms, the first of which is an intracellular protein with a Mw of 47 kDa, consisting of 415 aar with three potential glycosylation sites; and the second form is a secreted extracellular glycosylated protein with a Mw of 60 kDa. The reactive center of the inhibitor includes peptide bond Arg380-Thr381, which, takes part in the interaction with uPA as in the case of PAI-1. A non-glycosylated protein stored inside the cell is the most common form of PAI-2, whereas only a small portion of PAI-2 is secreted as a glycosylated form. The PAI-2 secreted protein is a rather effective uPA inhibitor, although it acts more slowly than PAI-1 [17, 73]. It effectively inhibits the uPAR binding to uPA

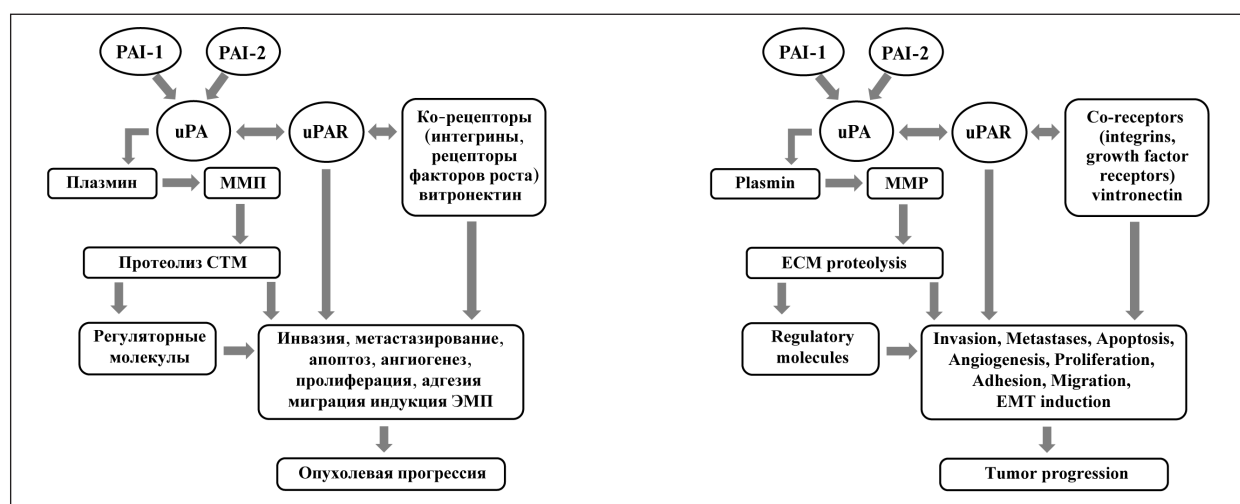


Рис. 4. Роль uPA-системы в опухолевой прогрессии.

Fig. 4. The role of uPA-system in tumor progression.

Note. uPA — urokinase-type plasminogen activator; uPAR — uPA receptor; uPA inhibitors — PAI-1 and PAI-2. uPA binding to uPAR activates uPA and initiates a further proteolytic cascade, including formation of plasmin and MMP activation, which ultimately leads to degradation of extracellular matrix proteins and release of regulatory molecules (growth factors, cytokines, etc.). uPAR binding to vitronectin and co-receptors activates intracellular signaling. Both pathways influence the processes of cell migration, adhesion, proliferation, apoptosis and EMT induction, which plays a key role in the main processes of tumor progression, i.e. invasion, metastasis and angiogenesis.

Примечание. uPA — активатор плазминогена урокиназного типа; uPAR — рецептор uPA; ингибиторы uPA — PAI-1 и PAI-2. Связывание uPA с uPAR активирует uPA и инициирует дальнейший протеолитический каскад, включающий образование плазмина и активацию ММР, приводящий, в конечном счете, к деградации белков внеклеточного матрикса и освобождению регуляторных молекул (факторы роста, цитокины, и др.). Связывание uPAR с витронектином и ко-рецепторами активирует внутриклеточный сигналинг. Оба пути оказывают влияние на процессы клеточной миграции, адгезии, пролиферации, апоптоза и индукции ЭМП, что играет ключевую роль в основных процессах опухолевой прогрессии — инвазии, метастазировании и ангиогенезе.

uPAR с uPA [68]. Показано, что внутриклеточный PAI-2 может играть роль в контроле апоптоза [75, 76]. Есть данные, что PAI-2 участвует в регуляции ремоделирования коллагена в строме, что влияет на рост опухоли и инвазию [74]. Установлено, что уровень PAI-2 значительно выше при злокачественных опухолях по сравнению с доброкачественными, а повышенная экспрессия uPA-2 ассоциирована с увеличением срока жизни пациентов, уменьшением метастазов и снижением скорости роста опухоли при различных типах рака [73, 74].

Участие системы uPA в процессах канцерогенеза, воспаления, нейрогенеза и фибринолиза

Канцерогенез. Протеолитические и регуляторные функции системы uPA наиболее ярко выражены в регуляции таких жизненноугрожающих состояний как канцерогенез, воспаление, нейрогенез и фибринолиз [2, 4, 8, 9]. Онкологические заболевания занимают второе место по заболеваемости и смертности после сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, после инсульта головного мозга и инфаркта миокарда. Установлено, что раковые клетки экспрессируют компоненты uPA системы значительно эффективнее, чем клетки нормальных тканей [2, 4, 8, 9] (рис. 4).

uPA система играет ключевую роль в развитии процессов инвазии, метастазирования и ангио-

[68]. It is shown that intracellular PAI-2 may contribute to the control of apoptosis [75, 76]. There is an evidence that PAI-2 is involved in the regulation of collagen remodeling in the stroma, which affects tumor growth and invasion [74]. It has been found out that the PAI-2 level is significantly higher in malignant tumors as compared to benign ones; and an increased expression of uPA-2 is associated with increasing the patients' life span, decreased metastases and rate of tumor growth of various types of malignancies [73, 74].

The involvement of the uPA system in carcinogenesis, inflammation, neurogenesis and fibrinolysis

Carcinogenesis. Proteolytic and regulatory functions of the uPA system are most evident as regulators of life-threatening conditions: carcinogenesis, inflammation, neurogenesis and fibrinolysis [2, 4, 8, 9]. Oncological diseases occupy the second place in morbidity and mortality after cardiovascular diseases, in particular, after stroke and myocardial infarction. It has been found out that cancer cells express the components of the uPA system much more effectively than normal tissue cells (fig. 4) [2, 4, 8, 9]. The uPA system plays a key role in the development of invasion, metastasis and angiogenesis processes, which are responsible for the progression of malignant tumors (fig. 4) [14, 32–34, 38]. The increased uPA and uPAR expression stimulates activation of the proteolytic cascade, including activation of plas-

генеза, которые отвечают за прогрессию злокачественных опухолей [14, 32–34, 38] (рис. 4). Увеличенная экспрессия uPA и uPAR стимулирует активацию протеолитического каскада, включающего активацию плазминогена и превращения его в плазмин, который, помимо участия в фибринолизе, вовлечен в гидролиз белков СТМ, а также активацию предшественников секретируемых ММП. ММП способны гидролизовать все основные компоненты СТМ и выполнять ключевую роль в развитии процессов инвазии, метастазирования и ангиогенеза [4, 7, 32–37]. ММП наряду с uPAR выполняют и важные регуляторные функции путем активации или освобождения связанных с СТМ биологически активных молекул, участвующих в регуляции процессов, направленных на опухолевую прогрессию [6, 12, 14, 25, 29, 38, 39, 44–46]. Большой экспериментальный и клинический материал позволил установить участие отдельных компонентов системы uPA в процессе канцерогенеза и использовать их в качестве маркеров [9]. Высокая экспрессия uPA наблюдалась в активно инвазирующих и метастазирующих опухолях по сравнению с первичными опухолями и являлась показателем общей и безрецидивной выживаемости, а ингибирование uPA приводило к снижению роста, инвазии и метастазирования опухоли [1, 2, 18]. Экспрессия uPAR также как и uPA коррелирует с агрессивностью опухоли. Важно отметить, что увеличение экспрессии uPAR происходит в ткани опухоли, но не в прилегающей нормальной ткани. uPAR служит хорошей терапевтической мишенью, на которую направлена разработка ряда лекарственных препаратов [1, 4, 9, 77, 78]. Ингибитор PAI-1 принимает участие в ингибировании процессов, инвазии и метастазирования путем ингибирования uPA и протеолитического каскада, включающего активацию плазминогена и ММП. Однако PAI-1 может также блокировать протеиназы, разрушающие опухоль, и защищать опухоль от протеолиза. Следовательно, высокий уровень экспрессии PAI-1 может служить предиктором неблагоприятного прогноза и указывать на повышенный риск возникновения метастазов и рецидивов опухоли [16, 68, 71]. В отличие от PAI-1 высокая экспрессия PAI-2 связана с увеличением срока жизни пациентов, уменьшением числа метастазов и снижением скорости роста опухоли при различных типах рака [73, 76, 77]. Следует подчеркнуть, что uPA-система рассматривается как одна из перспективных мишеней для противоопухолевой терапии [39, 59, 77–79].

Воспаление. В многоступенчатом процессе воспаления миграция лейкоцитов в очаги воспаления является ключевым звеном патогенеза. Этот процесс хемотаксиса начинается с выхода лейкоцитов из кровеносных сосудов в ткань [80] (рис. 5). Он происходит и в норме, но при воспалении миграция лейкоцитов значительно увеличивается. Лейкоциты выходят из сосудов на «стыке» между эндоте-

minogen and its transformation into plasmin, which, in addition to participation in fibrinolysis, is involved in hydrolysis of ECM proteins, as well as in activation of precursors of secreted MMPs. MMPs can hydrolyze all major ECM components and play a key role in invasion, metastasis and angiogenesis [4, 7, 32–37]. MMP along with uPAR perform important regulatory functions by activating or releasing ECM-related biologically active molecules involved in the regulation of processes associated with tumor progression [6, 12, 14, 25, 29, 38, 39, 44–46]. Accumulated experimental and clinical data have clarified contribution of uPA system components to carcinogenesis and to developing the biomarkers of pathological conditions [9]. High uPA expression was observed in invasive and metastatic tumors compared to primary tumors and was revealed as a prognostic biomarker of the overall and relapse-free survival. uPA inhibition resulted in reduced tumor growth, invasion and metastasis [1, 2, 18]. Similarly to uPA, the uPAR expression correlated with the tumor aggressiveness. It is important to note that the increased uPAR expression occurs in the tumor tissue, but not in the adjacent normal tissue. uPAR serves as a good therapeutic target for a number of drugs under development [1, 4, 9, 77, 78]. PAI-1 participates in inhibition of the processes of invasion and metastasis through inhibition of uPA and proteolytic cascade that includes plasminogen and MMP activation. However, PAI-1 can also block tumor-destroying proteinases and protect tumor from proteolysis. Therefore, a high level of PAI-1 expression may serve as an unfavorable prognostic factor demonstrating the increased risk of metastasis and tumor relapse [16, 68, 71]. Unlike PAI-1, high expression of PAI-2 was associated with an increased patients' life span, decreased metastasing, and a decreasing the tumor growth in various types of cancer [73, 76, 77]. It has been suggested that the uPA-system remains one of the most promising targets for anti-tumor therapy [39, 59, 77–79].

Inflammation. Migration of white blood cells — leukocytes (WBC) to inflammation foci is a key pathogenetic element in the multi-stage process of inflammation. This process of chemotaxis begins with the release of WBCs from the blood vessels into the tissue (fig. 5) [80]. It occurs under normal condition, but the WBC migration is significantly increased in inflammation. White blood cells come out of the vessels through the altered junctions between endothelial cells. This process occurs due to the interaction of WBC adhesive molecules with adhesive receptors (selectins) of activated endothelial cells. As a result, WBC migrate to tissues. β_2 -integrins play an important role during the WBC migration through vascular walls: LFA-1 and CR3, which are expressed on WBCs and are in contact with endothelial receptors of intercellular adhesion belonging to the immunoglobulin superfamily. The expression of these integrins increases in inflammation, which leads to increased transendothelial migration [80]. The directed movement of WBCs to the focus of inflammation in the tissues occurs because of chemoattractants that

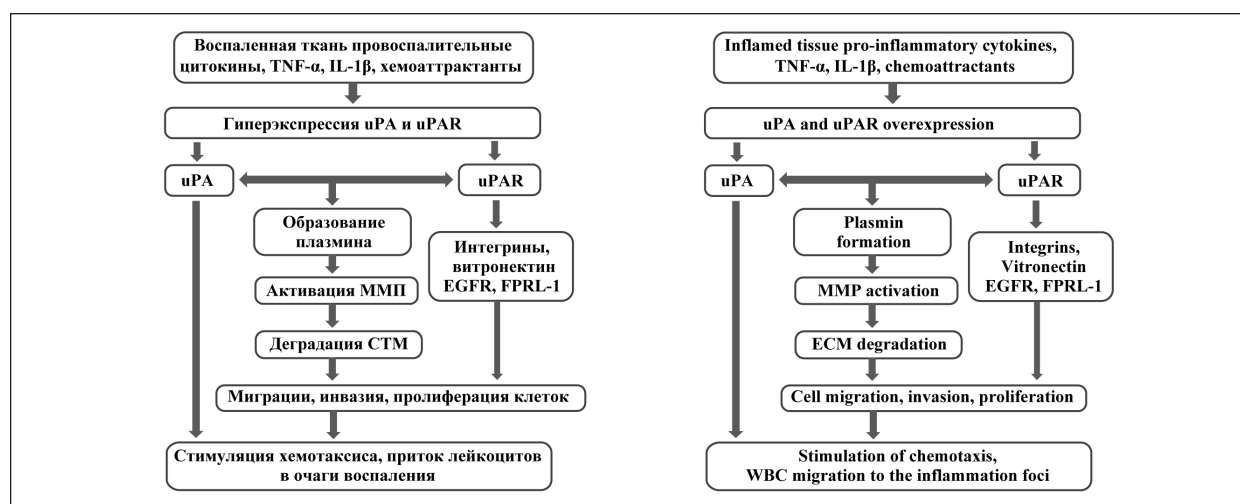


Рис. 5. Роль uPA-системы в воспалительном процессе.

Fig. 5. The role of uPA-system in the inflammatory process.

Note. Inflammation increases the expression of uPA and uPAR. uPA and/or its amino-terminal fragment, which does not contain a catalytic site, stimulates chemotaxis and WBC migration. While interacting with co-receptors (integrins, vitronectin EGFR, FPRL-1), uPAR stimulates cell migration, invasion and proliferation. The interaction of uPA with uPAR triggers the proteolytic cascade (plasmin formation and MMP activation), which leads to the ECM degradation and also promotes cell migration and invasion. All these processes ultimately stimulate chemotaxis and the WBC migration to the inflammation foci.

Примечание. При воспалении происходит увеличение экспрессии uPA и uPAR. uPA и/или его аминоконцевой фрагмент, не содержащий каталитического сайта, стимулирует хемотаксис и приток лейкоцитов. uPAR при взаимодействии с ко-рецепторами (интегринами, витронектином EGFR, FPRL-1) стимулирует миграцию, инвазию и пролиферацию клеток. Взаимодействие uPA с uPAR запускает протеолитический каскад (образование плазмينا и активация ММП), который приводит к деградации СТМ и также способствует миграции и инвазии клеток. Все эти процессы, в конечном счете, стимулируют хемотаксис и приток лейкоцитов в очаги воспаления.

альными клетками. Этот процесс происходит в результате взаимодействия адгезивных молекул лейкоцитов с активированными клетками эндотелия, на поверхности которых при воспалении появляются специфические адгезивные рецепторы — селектины, которые обеспечивают направленное движение лейкоцитов в те ткани, где они нужны. При миграции лейкоцитов через стенки сосудов важная роль отводится β_2 -интегринам: LFA-1 и CR3, которые экспрессируются на лейкоцитах и контактируют с эндотелиальными рецепторами межклеточной адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов. Это способствует связыванию лейкоцитов с эндотелиальными клетками. Экспрессия этих интегринов увеличивается при воспалении, что приводит к усилению трансэндотелиальной миграции [80]. Направленное движение лейкоцитов к очагу воспаления в тканях происходит под влиянием хемоаттрактантов, вызывающих хемотаксис, а также компонентов, которые обеспечивают развитие этого процесса. Система-uPA, в состав которой входят компоненты, находящиеся на поверхности клетки и в перичеселлюлярном пространстве, отвечает за развитие хемотаксиса [10, 80–82]. Компоненты uPA-системы экспрессируются многими клетками различных тканей, в частности, лейкоцитами [80, 83]. Их экспрессия и секреция значительно увеличиваются в процессе воспаления в ответ на действие хемоаттрактантов, таких как интерлейкины-1 и -2 (IL-1 и IL-2), интерферон γ (IFN- γ), фактор нек-

cause WBC chemotaxis. The uPA system, which includes components located on the cell surface and in the pericellular space, participate in chemotaxis [10, 80–82].

The components of the uPA system are expressed in various tissues and cells, particularly, in WBCs [80, 83]. Their expression and secretion is significantly increased during inflammation response because of the action of cytokines: interleukins IL-1 and IL-2, interferon gamma (IFN-gamma), tumor necrosis factor- α (TNF- α), other cytokines (fig. 5) [81, 82, 84]. Rat studies demonstrated that the N-terminal fragment of uPA containing a growth factor-like domain and a kringle domain can induce chemotaxis while binding to uPAR [24]. It has been shown that uPA induces chemotaxis, which depends on the binding of the enzyme to the cell surface membrane and uPA — uPAR interaction. Therefore, the proteolytic domain was not involved in chemotaxis [25]. uPA promotes neutrophil activation, induces the release of pro-inflammatory factors from monocytes and has a direct cytolytic effect on a number of bacteria [4, 81, 82]. uPAR promotes activation, migration and proliferation of leukocytes through interaction with uPA and independently of uPA via interaction with integrins, vitronectin and tissue receptors (fig. 5) [2, 22, 23]. Soluble uPAR forms, which are secreted by activated neutrophils, possess chemotactic properties [60]. uPAR in migrating cells is focuses on the «leading» edge of the cell and thus regulates the uPA concentration and activity on the surface of migrating cells [81].

роза опухоли- α (TNF- α), цитокины и др. [81, 82, 84] (рис. 5). В исследованиях на крысах установлено, что N-концевой фрагмент uPA, состоящий из домена подобного фактору роста и крингл-домена, при связывании с uPAR может индуцировать хемотаксис [24]. Показано, что uPA индуцирует хемотаксис, который зависит от связывания фермента с мембраной клеточной поверхности и от взаимодействия uPA с uPAR. Следовательно, протеолитический домен не участвует в хемотаксисе [25]. uPA промотирует активацию нейтрофилов, индуцирует выброс провоспалительных факторов из моноцитов и обладает прямым цитолитическим действием, направленным на ряд бактерий [4, 81, 82]. uPAR способствует активации, миграции и пролиферации лейкоцитов как через взаимодействие с uPA, так и независимо от uPA через взаимодействие с интегринами, витронектином и тканевыми рецепторами [2, 22, 23] (рис. 5). Растворимые формы uPAR, которые секретируются активированными нейтрофилами, обладают хемотаксическими свойствами [60]. uPAR в мигрирующих клетках сосредотачивается на «лидирующем» крае клетки и таким образом регулирует концентрацию и активность uPA на поверхности мигрирующих клеток [81]. На модели животных установлено, что при снижении экспрессии uPA или uPAR происходит снижение миграции и количества лейкоцитов, а также выраженности воспалительного ответа [10, 81, 82]. Важнейшую роль в миграции лейкоцитов играет деструкция СТМ, которая осуществляется ММП. Система-uPA, экспрессия компонентов которой увеличивается при воспалении, отвечает за активацию ММП, которые способны гидролизовать основные компоненты СТМ, чем обеспечивают миграцию клеток и стимулируют хемотаксис — процессы, обеспечивающие приток лейкоцитов в очаг воспаления [2, 79, 81, 82]. Миграция лейкоцитов в очаг воспаления происходит в определенной очередности. Сначала мигрируют нейтрофилы, затем моноциты и лимфоциты. Предполагается, что более поздняя миграция моноцитов и лейкоцитов объясняется их меньшей чувствительностью к хемоаттрактантам. После окончания процесса воспаления происходит постепенное удаление лейкоцитов: первыми элиминируют нейтрофилы, затем лимфоциты и моноциты [80–82].

Фибринолиз. Фибринолиз является частью гомеостаза. Этот процесс выполняет важную защитную функцию — предотвращает закупорку кровеносных сосудов фибриновыми сгустками [85–87]. Ферментом разрушающим фибрин служит плазмин. Расщепление фибрина является основной физиологической функцией плазмينا, который иногда называют фибринолизин [87]. Плазмин образуется при активации пламиногена, который имеет высокое сродство к фибрину. При связывании с фибрином пламиноген приобретает конформацию, которая легко активируется и превращается в плазмин. В физиологических усло-

It was established on the animal model that a decrease in uPA or uPAR expression leads to a decrease in WBC migration and WBC count, as well as the severity of the inflammatory response [10, 81, 82]. ECM destruction by MMPs contributes the most to the WBC migration. The uPA system, the expression of components of which increases in inflammation, is responsible for the MMP activation, which are capable of hydrolyzing the main ECM components, thus ensuring cell migration and stimulate chemotaxis, i.e. processes that ensure the WBC migration to the inflammation focus [2, 79, 81, 82]. WBC migration to the inflammation foci occurs in accordance with a certain order. First, neutrophils migrate, then monocytes and lymphocytes do. It is assumed that the later migration of monocytes and leukocytes is due to their lower sensitivity to chemoattractants. Gradual elimination of WBC occurs after the end of the inflammation: firstly, increased neutrophils are eliminated, then lymphocytes and monocytes do [80–82].

Fibrinolysis. Fibrinolysis is an element of homeostasis. This process performs an important protective reaction preventing the obstruction of blood vessels with fibrin clots [85–87]. Plasmin is the enzyme that destroys fibrin. Fibrin cleavage is the main physiological function of plasmin, which is sometimes called fibrinolysin [87]. Plasmin is formed during plasminogen activation that has a high affinity for fibrin. While binding to fibrin, plasminogen acquires a conformation that is easily activated and converted into plasmin. Under physiological conditions, activation of plasminogen is initiated by formation of fibrin, on the surface of which plasminogen and tPA with high affinity to fibrin are co-located. This co-location increases the rate of plasminogen activation 1000-fold under the effect of tPA [3], while new tPA and plasminogen binding sites are formed on the surface of fibrin under the effect of plasmin, which increases their concentration on the fibrin and the degree of fibrin lysis [3, 86, 87]. tPA plays a crucial role in fibrin cleavage in a clot, since this plasminogen activator has a high affinity to fibrin [85, 87]. uPA has no affinity to fibrin and activates plasminogen mainly in plasma and ECM [10, 88]. In cases of high concentrations of plasmin, which may occur with insufficient amount of fibrinolysis inhibitors, which, in turn, can lead to abundant unarrested bleeding. In the case of insufficient amount of plasmin, which may occur with high expression of fibrinolysis inhibitors or with insufficient expression of plasminogen activators, the destruction of a blood clot will be difficult, and it can obstruct the vessel partially or completely. This can lead to stroke, myocardial infarction and other diseases associated with thrombosis [85, 86].

Neurogenesis. There are data on the key role of uPA in the development of the central nervous system. The uPA-uPAR molecular complex is involved in cellular signal transmission during neuronal migration, which is essential for the proper formation of neural networks in the process of neu-

виях активация плазминогена инициируется образованием фибрина, на поверхности которого солокализуются плазминоген и tPA, имеющие высокое сродство к фибрину. Такая солокализация увеличивает скорость активации плазминогена под действием tPA в 1000 раз [3], при этом под действием пламина на поверхности фибрина образуются новые центры связывания tPA и плазминогена, что увеличивает их концентрацию на фибрине и степень лизиса фибрина [3, 86, 87]. Решающую роль в расщеплении фибрина в тромбе играет tPA, т. к. этот активатор плазминогена имеет высокое сродство к фибрину [85, 87]. uPA не имеет сродства к фибрину и активирует плазминоген в основном в плазме и СТМ [10, 88]. В случаях высоких концентраций пламина, которые могут возникнуть при недостаточном количестве ингибиторов фибринолиза, могут происходить обильные трудно-останавливаемые кровотечения. При недостаточном количестве пламина, которое может возникнуть при высокой экспрессии ингибиторов фибринолиза или при недостаточной экспрессии активаторов плазминогена, разрушение тромба будет затруднено, и он может перекрыть сосуд частично или полностью. Это может привести к инсульту, инфаркту миокарда и другим заболеваниям, связанным с тромбозом [85, 86].

Нейрогенез. Получены данные о ключевой роли uPA в развитии ЦНС. Молекулярный комплекс uPA-uPAR участвует в клеточной передаче сигналов при миграции нейронов, что имеет существенное значение для правильного формирования нейронных сетей в процессе нейритогенеза [88]. Кроме того, установлена новая биологическая функция uPAR-uPA в качестве медиатора взаимодействия между нейронами и астроцитами мозга [89]. Связывание uPA нейронов с uPAR астроцитов способствует восстановлению синапсов в мозге, подвергнутому ишемическому повреждению [90]. Эта функция не требует образования пламина, а опосредуется через активацию ряда сигнальных киназ [91].

Заключение

Таким образом, многофункциональная система uPA выполняет ключевые функции не только в процессе фибринолиза, осуществляя защитные реакции и обеспечивая регуляцию нормального кровотока в организме. Она также имеет важное значение в деградации СТМ и регуляции ряда нормальных физиологических процессов, таких как рост и ремоделирование сосудов и тканей, ангиогенез, эмбриогенез, миграция клеток, а также в патологических процессах и, прежде всего, при

ritogenesis [88]. In addition, a new biological function of uPAR-uPA as a mediator of interaction between neurons and astrocytes of the brain has been recently established [89]. The binding of uPA neurons to uPAR astrocytes promotes the restoration of synapses in the brain exposed to ischemic damage [90]. This function does not require plasmin formation, rather it is mediated through the activation of a number of signaling kinases [91].

Conclusion

Therefore, the multifunctional uPA system performs key functions not only in fibrinolysis by carrying out protective reactions and ensuring the regulation of normal circulation. It is also important for the ECM degradation and regulation of a number of normal physiological processes, such as growth and remodeling of blood vessels and tissues, angiogenesis, embryogenesis, cell migration, as well as in pathological processes and, above all, in inflammation and carcinogenesis. These functions are implemented both through the components of the uPA system and through the products of its activity, i. e. plasmin and MMPs, thus providing not only the ECM degradation, but also the activation and release of a number of biologically active regulatory molecules. Location of these components on the cell surface and in the pericellular space link adhesion, cell migration, proliferation, apoptosis, chemotaxis to regulation of key physiological and pathological processes.

Acknowledgements

The work was carried out within the frames of the Program of Fundamental Scientific Research of federal academies of sciences for 2013–2020.

воспалении и канцерогенезе. Эти функции осуществляются как через компоненты системы uPA, так и через продукты ее деятельности — пламин и ММП, что обеспечивает не только деградацию СТМ, но и активацию и освобождение целого ряда регуляторных биологически активных молекул. Локализация этих компонентов на поверхности клеток или в перичеселлюлярном пространстве обеспечивает эффективное развитие таких процессов как адгезия, миграция клеток, пролиферация, апоптоз, хемотаксис, которые вовлечены в регуляцию важных физиологических и патологических процессов.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы.

Литература

1. Jaiswal R.K., Varshney A.K., Yadava P.K. Diversity and functional evolution of the plasminogen activator system. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 98: 886–898. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.029. PMID: 29571259

References

1. Jaiswal R.K., Varshney A.K., Yadava P.K. Diversity and functional evolution of the plasminogen activator system. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 98: 886–898. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.029. PMID: 29571259

2. Mahmood N., Mihalcioiu C., Rabbani S.A. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front. Oncol.* 2018; 8: 24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024. PMID: 29484286
3. Айсина Р.Б., Мухаметова Л.И. Структура и функции системы плазминоген/плазмин. *Биоорганич. химия.* 2014; 40 (6): 642–657. DOI: 10.7868/S0132342314060025. PMID: 25895360
4. Mekhawy A.H., Pourgholami M.H., Morris D.L. Involvement of urokinase-type plasminogen activator system in cancer: an overview. *Med. Res. Rev.* 2014; 34 (5): 918–956. DOI: 10.1002/med.21308. PMID: 24549574
5. Ткачук В.А., Плеханова О.С., Белоглазова И.Б., Парфенова Е.В. Роль мультидоменной структуры урокиназы в регуляции роста и ремоделирования сосудов. *Укр. биохим. журнал.* 2013; 85 (6): 18–45.
6. Law R.H., Abu-Ssaydeh D., Whisstock J.C. New insights into the structure and function of the plasminogen/plasmin system. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2013; 23 (6): 836–841. DOI: 10.1016/j.sbi.2013.10.006. PMID: 24252474
7. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005. PMID: 28413025
8. Duffy M.J. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10 (1): 39–49. DOI: 10.2174/1381612043453559. PMID: 14754404
9. Duffy M.J., Duggan C. The urokinase plasminogen activator system: a rich source of tumour markers for the individualised management of patients with cancer. *Clin. Biochem.* 2004; 37 (7): 541–548. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.05.013. PMID: 15234235
10. Mondino A., Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol.* 2004; 25 (8): 450–455. DOI: 10.1016/j.it.2004.06.004. PMID: 15275645
11. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 2003; 92 (8): 827–839. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D. PMID: 12730128
12. Smith H.W., Marshall C.J. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010; 11 (1): 23–36. DOI: 10.1038/nrm2821. PMID: 20027185
13. D'Alessio S., Gerasi L., Blasi F. uPAR-deficient mouse keratinocytes fail to produce EGFR-dependent laminin-5, affecting migration *in vivo* and *in vitro*. *J. Cell Sci.* 2008; 121 (Pt 23): 3922–3932. DOI: 10.1242/jcs.037549. PMID: 19001498
14. Madsen C.D., Sidenius N. The interaction between urokinase receptor and vitronectin in cell adhesion and signaling. *Eur. J. Cell Biol.* 2008; 87 (8-9): 617–629. DOI: 10.1016/j.jecb.2008.02.003. PMID: 18353489
15. Mimuro J., Kaneko M., Murakami T., Matsuda M., Sakata Y. Reversible interactions between plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1. *Biochim. Biophys. Acta.* 1992; 1160 (3): 325–334. DOI: 10.1016/0167-4838(92)90095-U. PMID: 1477106
16. Lijnen H.R. Pleiotropic functions of the plasminogen activator inhibitor-1. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 (1): 35–45. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00827.x. PMID: 15634264
17. Kruihof E.K., Baker M.S., Bunn C.L. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood.* 1995; 86 (11): 4007–4024. PMID: 7492756
18. Crippa M.P. Urokinase-type plasminogen activator. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (4): 690–694. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.10.008. PMID: 17118695
19. Schmitt M., Kanayama N., Jänicke F., Hafter R., Graeff H. Human tumor cell urokinase-type plasminogen activator (uPA): degradation of the pro-enzyme form (pro-uPA) by granulocyte elastase prevents subsequent activation by plasmin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1991; 297: 111–128. DOI: 10.1007/978-1-4899-3629-5_10. PMID: 1837419
20. Behrens M.A., Botkjaer K.A., Goswami S., Oliveira C.L.P., Jensen J.K., Schar C.R., Declerck P.J., Peterson C.B., Andreasen P.A., Pedersen J.S. Activation of the zymogen to urokinase-type plasminogen activator is associated with increased interdomain flexibility. *J. Mol. Biol.* 2011; 411 (2): 417–429. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.05.026. PMID: 21669207
21. Appella E., Robinson E.A., Ulrich S.J., Stoppelli M.P., Corti A., Cassani G., Blasi F. The receptor-binding sequence of urokinase. A biological function for the growth-factor module of proteases. *J. Biol. Chem.* 1987; 262 (10): 4437–4440. PMID: 3031025
22. Kwak S.H., Mitra S., Bdeir K., Strassheim D., Park J.S., Kim J.Y., Idell S., Cines D., Abraham E. The kringle domain of urokinase-type plasminogen activator potentiates LPS-induced neutrophil activation through interaction with α V β 3 integrins. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78 (4): 937–945. DOI: 10.1189/jlb.0305158. PMID: 16033814
23. Pluskota E., Soloviev D.A., Bdeir K., Cines D.B., Plow E.F. Integrin α 5 β 1 orchestrates and accelerates plasminogen activation and fibrinolysis by neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (17): 18063–18072. DOI: 10.1074/jbc.M310462200. PMID: 14769799
2. Mahmood N., Mihalcioiu C., Rabbani S.A. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front. Oncol.* 2018; 8: 24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024. PMID: 29484286
3. Aisina R.B., Mukhametova L.I. Structure and functions of plasminogen/plasmin system. *Bioorganicheskaya Khimiya.* 2014; 40 (6): 642–657. DOI: 10.7868/S0132342314060025. PMID: 25895360. [In Russ.]
4. Mekhawy A.H., Pourgholami M.H., Morris D.L. Involvement of urokinase-type plasminogen activator system in cancer: an overview. *Med. Res. Rev.* 2014; 34 (5): 918–956. DOI: 10.1002/med.21308. PMID: 24549574
5. Tkachuk V.A., Plekhanova O.S., Beloglazova I.B., Parfenova E.V. The role of the multi-domain structure of urokinase in the regulation of vascular growth and remodeling. *Ukrainsky Biokhimichesky Zhurnal.* 2013; 85 (6): 18–45. [In Russ.]
6. Law R.H., Abu-Ssaydeh D., Whisstock J.C. New insights into the structure and function of the plasminogen/plasmin system. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2013; 23 (6): 836–841. DOI: 10.1016/j.sbi.2013.10.006. PMID: 24252474
7. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005. PMID: 28413025
8. Duffy M.J. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10 (1): 39–49. DOI: 10.2174/1381612043453559. PMID: 14754404
9. Duffy M.J., Duggan C. The urokinase plasminogen activator system: a rich source of tumour markers for the individualised management of patients with cancer. *Clin. Biochem.* 2004; 37 (7): 541–548. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.05.013. PMID: 15234235
10. Mondino A., Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol.* 2004; 25 (8): 450–455. DOI: 10.1016/j.it.2004.06.004. PMID: 15275645
11. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 2003; 92 (8): 827–839. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D. PMID: 12730128
12. Smith H.W., Marshall C.J. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010; 11 (1): 23–36. DOI: 10.1038/nrm2821. PMID: 20027185
13. D'Alessio S., Gerasi L., Blasi F. uPAR-deficient mouse keratinocytes fail to produce EGFR-dependent laminin-5, affecting migration *in vivo* and *in vitro*. *J. Cell Sci.* 2008; 121 (Pt 23): 3922–3932. DOI: 10.1242/jcs.037549. PMID: 19001498
14. Madsen C.D., Sidenius N. The interaction between urokinase receptor and vitronectin in cell adhesion and signaling. *Eur. J. Cell Biol.* 2008; 87 (8-9): 617–629. DOI: 10.1016/j.jecb.2008.02.003. PMID: 18353489
15. Mimuro J., Kaneko M., Murakami T., Matsuda M., Sakata Y. Reversible interactions between plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1. *Biochim. Biophys. Acta.* 1992; 1160 (3): 325–334. DOI: 10.1016/0167-4838(92)90095-U. PMID: 1477106
16. Lijnen H.R. Pleiotropic functions of the plasminogen activator inhibitor-1. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 (1): 35–45. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00827.x. PMID: 15634264
17. Kruihof E.K., Baker M.S., Bunn C.L. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood.* 1995; 86 (11): 4007–4024. PMID: 7492756
18. Crippa M.P. Urokinase-type plasminogen activator. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (4): 690–694. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.10.008. PMID: 17118695
19. Schmitt M., Kanayama N., Jänicke F., Hafter R., Graeff H. Human tumor cell urokinase-type plasminogen activator (uPA): degradation of the pro-enzyme form (pro-uPA) by granulocyte elastase prevents subsequent activation by plasmin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1991; 297: 111–128. DOI: 10.1007/978-1-4899-3629-5_10. PMID: 1837419
20. Behrens M.A., Botkjaer K.A., Goswami S., Oliveira C.L.P., Jensen J.K., Schar C.R., Declerck P.J., Peterson C.B., Andreasen P.A., Pedersen J.S. Activation of the zymogen to urokinase-type plasminogen activator is associated with increased interdomain flexibility. *J. Mol. Biol.* 2011; 411 (2): 417–429. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.05.026. PMID: 21669207
21. Appella E., Robinson E.A., Ulrich S.J., Stoppelli M.P., Corti A., Cassani G., Blasi F. The receptor-binding sequence of urokinase. A biological function for the growth-factor module of proteases. *J. Biol. Chem.* 1987; 262 (10): 4437–4440. PMID: 3031025
22. Kwak S.H., Mitra S., Bdeir K., Strassheim D., Park J.S., Kim J.Y., Idell S., Cines D., Abraham E. The kringle domain of urokinase-type plasminogen activator potentiates LPS-induced neutrophil activation through interaction with α V β 3 integrins. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78 (4): 937–945. DOI: 10.1189/jlb.0305158. PMID: 16033814
23. Pluskota E., Soloviev D.A., Bdeir K., Cines D.B., Plow E.F. Integrin α 5 β 1 orchestrates and accelerates plasminogen activation and fibrinolysis by neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (17): 18063–18072. DOI: 10.1074/jbc.M310462200. PMID: 14769799

24. Mukhina S., Stepanova V., Traktouev D., Poliakov A., Bebealashvili R., Gursky Ya., Minashkin M., Shevelev A., Tkachuk V. The chemotactic action of urokinase on smooth muscle cells is dependent on its kringle domain. Characterization of interactions and contribution to chemotaxis. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (22): 16450–16458. DOI: 10.1074/jbc.M909080199. PMID: 10749881
25. Poliakov A.A., Mukhina S.A., Traktouev D.O., Bibilashvily R.S., Gursky Y. G., Minashkin, M.M., Stepanova V.V., Tkachuk V.A. Chemotactic effect of urokinase plasminogen activator: a major role for mechanisms independent of its proteolytic or growth factor domains. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 1999; 19 (6): 939–951. DOI: 10.3109/10799899909038433. PMID: 10533982
26. Bdeir K., Kuo A., Sachais B.S., Rux A.H., Bdeir Y., Mazar A., Higazi A.A., Cines D.B. The kringle stabilizes urokinase binding to the urokinase receptor. *Blood.* 2003; 15 (10): 3600–3608. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0949. PMID: 12881310
27. Petersen L.C., Lund L.R., Nielsen L.S., Dano K., Skriver L. One-chain urokinase-type plasminogen activator from human sarcoma cells is a proenzyme with little or no intrinsic activity. *J. Biol. Chem.* 1988; 263 (23): 11189–11195. PMID: 2969891
28. Spraggon G., Phillips C., Nowak U.K., Ponting C.P., Saunders D., Dobson C.M., Stuart D.I., Jones E.Y. The crystal structure of the catalytic domain of human urokinase-type plasminogen activator. *Structure.* 1995; 3 (7): 681–691. DOI: 10.1016/S0969-2126(01)00203-9. PMID: 8591045
29. Blasi F., Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002; 3 (12): 932–943. DOI: 10.1038/nrm977. PMID: 12461559
30. D'Alessio S., Blasi F. The urokinase recetor as an entertainer of signal transduction. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2009; 14: 4575–4587. DOI: 10.2741/3550. PMID: 19273372
31. Ellis V., Scully M.F., Kakkar V.V. Plasminogen activation initiated by single-chain urokinase-type plasminogen activator. Potentiation by U937 monocytes. *J. Biol. Chem.* 1989; 264 (4): 2185–2188. PMID: 2521625
32. Carmeliet P., Moons L., Lijnen R., Baes M., Lemaitre V., Tipping P., Drew A., Eeckhout Y., Shapiro S., Lupu F., Collen D. Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinase during aneurysm formation. *Nat. Gen.* 1997; 17 (4): 439–444. DOI: 10.1038/ng1297-439. PMID: 9398846
33. Lijnen H.R. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb. Haemost.* 2001; 86 (1): 324–333. DOI: 10.1055/s-0037-1616230. PMID: 11487021
34. Choong P.F., Nadesapillai A.P. Urokinase plasminogen activator system: a multifunctional role in tumor progression and metastasis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2003; 415 Suppl: S46–S58. DOI: 10.1097/01.blo.0000093845.72468.bd. PMID: 14600592
35. Соловьёва Н.И., Тимошенко О.С., Гуреева Т.А., Кузавская Е.В. Матриксные металлопротеиназы и их эндогенные регуляторы при плоскоклеточной карциноме шейки матки: (обзор собственных данных). *Биомед. химия.* 2015; 61 (6): 694–704. DOI: 10.18097/PBMC20156106694. PMID: 26716740
36. Тимошенко О.С., Кузавская Е.В., Гуреева Т.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Соловьёва Н.И. Матриксные металлопротеиназы -2 и -9, их эндогенные регуляторы и ангиотензинпревращающий фермент при плоскоклеточной карциноме шейки матки. *Архив патологии.* 2015; 77 (5): 31–35. DOI: 10.17116/ptol201577531-35. PMID: 26978018
37. Тимошенко О.С., Гуреева Т.А., Кузавская Е.В., Завалишина Л.Э., Соловьёва Н.И. Интерстициальная коллагеназа ММП-1 и ее эндогенные регуляторы в теле матки при плоскоклеточной карциноме шейки матки. *Биомед. химия.* 2017; 63 (6): 513–519. DOI: 10.18097/PBMC20176306513. PMID: 29251612
38. Duffy M.J., McGowan P.M., Gallagher W.M. Cancer invasion and metastasis: changing views. *J. Pathol.* 2008; 214 (3): 283–293. DOI: 10.1002/path.2282. PMID: 18095256
39. Ulisse S., Baldini E., Sorrenti S., D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2009; 9 (1): 32–71. DOI: 10.2174/156800909787314002. PMID: 19200050
40. Vassilli J.D., Baccino D., Belin D. A cellular binding site for the Mr 55,000 form of the human plasminogen activator, urokinase. *J. Cell Biol.* 1985; 100 (1): 86–92. DOI: 10.1083/jcb.100.1.86. PMID: 3880760
41. Cubellis M.V., Nalli M.L., Cassani G., Blasi F. Binding of single-chain pro-urokinase to the urokinase receptor of human U937 cells. *J. Biol. Chem.* 1986; 261 (34): 15819–15822. PMID: 3023326
42. Stephens R.W., Pöllänen J., Tapiovaara H., Leung K.C., Sim P.S., Salonen E.M., Ronne E., Behrendt N., Dano K., Vaheri A. Activation of pro-urokinase and plasminogen on human sarcoma cells: a proteolytic system with surface-bound reactants. *J. Cell Biol.* 1989; 108 (5): 1987–1995. DOI: 10.1083/jcb.108.5.1987. PMID: 2523891
43. Félez J. Plasminogen binding to cell surfaces. *Fibrinol. Proteol.* 1998; 12 (4): 183–189. DOI: 10.1016/S0268-9499(98)80012-X
44. Hu Z., Xu R., Liu J., Zhang Y., Du J., Li W., Zhang W., Li Y., Zhu Y., Gu L. GEP100 regulates epidermal growth factor-induced MDA-MB-231 breast cancer cell invasion through the activation of Arf6/ERK/uPAR sig-
24. Mukhina S., Stepanova V., Traktouev D., Poliakov A., Bebealashvili R., Gursky Ya., Minashkin M., Shevelev A., Tkachuk V. The chemotactic action of urokinase on smooth muscle cells is dependent on its kringle domain. Characterization of interactions and contribution to chemotaxis. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (22): 16450–16458. DOI: 10.1074/jbc.M909080199. PMID: 10749881
25. Poliakov A.A., Mukhina S.A., Traktouev D.O., Bibilashvily R.S., Gursky Y. G., Minashkin, M.M., Stepanova V.V., Tkachuk V.A. Chemotactic effect of urokinase plasminogen activator: a major role for mechanisms independent of its proteolytic or growth factor domains. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 1999; 19 (6): 939–951. DOI: 10.3109/10799899909038433. PMID: 10533982
26. Bdeir K., Kuo A., Sachais B.S., Rux A.H., Bdeir Y., Mazar A., Higazi A.A., Cines D.B. The kringle stabilizes urokinase binding to the urokinase receptor. *Blood.* 2003; 15 (10): 3600–3608. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0949. PMID: 12881310
27. Petersen L.C., Lund L.R., Nielsen L.S., Dano K., Skriver L. One-chain urokinase-type plasminogen activator from human sarcoma cells is a proenzyme with little or no intrinsic activity. *J. Biol. Chem.* 1988; 263 (23): 11189–11195. PMID: 2969891
28. Spraggon G., Phillips C., Nowak U.K., Ponting C.P., Saunders D., Dobson C.M., Stuart D.I., Jones E.Y. The crystal structure of the catalytic domain of human urokinase-type plasminogen activator. *Structure.* 1995; 3 (7): 681–691. DOI: 10.1016/S0969-2126(01)00203-9. PMID: 8591045
29. Blasi F., Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002; 3 (12): 932–943. DOI: 10.1038/nrm977. PMID: 12461559
30. D'Alessio S., Blasi F. The urokinase recetor as an entertainer of signal transduction. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2009; 14: 4575–4587. DOI: 10.2741/3550. PMID: 19273372
31. Ellis V., Scully M.F., Kakkar V.V. Plasminogen activation initiated by single-chain urokinase-type plasminogen activator. Potentiation by U937 monocytes. *J. Biol. Chem.* 1989; 264 (4): 2185–2188. PMID: 2521625
32. Carmeliet P., Moons L., Lijnen R., Baes M., Lemaitre V., Tipping P., Drew A., Eeckhout Y., Shapiro S., Lupu F., Collen D. Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinase during aneurysm formation. *Nat. Gen.* 1997; 17 (4): 439–444. DOI: 10.1038/ng1297-439. PMID: 9398846
33. Lijnen H.R. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb. Haemost.* 2001; 86 (1): 324–333. DOI: 10.1055/s-0037-1616230. PMID: 11487021
34. Choong P.F., Nadesapillai A.P. Urokinase plasminogen activator system: a multifunctional role in tumor progression and metastasis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2003; 415 Suppl: S46–S58. DOI: 10.1097/01.blo.0000093845.72468.bd. PMID: 14600592
35. Solovyeva N.I., Timoshenko O.S., Gureeva T.A., Kugaevskaya E.V. Matrix metalloproteinases and their endogenous regulators in squamous cervical carcinoma (review of the own data). *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2015; 61 (6): 694–704. DOI: 10.18097/PBMC20156106694. PMID: 26716740. [In Russ.]
36. Timoshenko O.S., Kugaevskaya E.V., Gureeva T.A., Zavalishina L.E., Andreeva Y.Y., Solovyeva N.I. Matrix metalloproteinases 2 and 9, their endogenous regulators, and angiotensin-converting enzyme in cervical squamous cell carcinoma. *Arkhiv Patologii.* 2015; 77 (5): 31–35. DOI: 10.17116/ptol201577531-35. PMID: 26978018. [In Russ.]
37. Timoshenko O.S., Gureeva T.A., Kugaevskaya E.V., Zavalishina L.E., Solovyeva N.I. Interstitial collagenase and their endogenous regulators in squamous cell cervical carcinoma. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2017; 63 (6): 513–519. DOI: 10.18097/PBMC20176306513. PMID: 29251612. [In Russ.]
38. Duffy M.J., McGowan P.M., Gallagher W.M. Cancer invasion and metastasis: changing views. *J. Pathol.* 2008; 214 (3): 283–293. DOI: 10.1002/path.2282. PMID: 18095256
39. Ulisse S., Baldini E., Sorrenti S., D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2009; 9 (1): 32–71. DOI: 10.2174/156800909787314002. PMID: 19200050
40. Vassilli J.D., Baccino D., Belin D. A cellular binding site for the Mr 55,000 form of the human plasminogen activator, urokinase. *J. Cell Biol.* 1985; 100 (1): 86–92. DOI: 10.1083/jcb.100.1.86. PMID: 3880760
41. Cubellis M.V., Nalli M.L., Cassani G., Blasi F. Binding of single-chain prourokinase to the urokinase receptor of human U937 cells. *J. Biol. Chem.* 1986; 261 (34): 15819–15822. PMID: 3023326
42. Stephens R.W., Pöllänen J., Tapiovaara H., Leung K.C., Sim P.S., Salonen E.M., Ronne E., Behrendt N., Dano K., Vaheri A. Activation of pro-urokinase and plasminogen on human sarcoma cells: a proteolytic system with surface-bound reactants. *J. Cell Biol.* 1989; 108 (5): 1987–1995. DOI: 10.1083/jcb.108.5.1987. PMID: 2523891
43. Félez J. Plasminogen binding to cell surfaces. *Fibrinol. Proteol.* 1998; 12 (4): 183–189. DOI: 10.1016/S0268-9499(98)80012-X
44. Hu Z., Xu R., Liu J., Zhang Y., Du J., Li W., Zhang W., Li Y., Zhu Y., Gu L. GEP100 regulates epidermal growth factor-induced MDA-MB-231 breast cancer cell invasion through the activation of Arf6/ERK/uPAR sig-

- ast cancer cell invasion through the activation of Arf6/ERK/uPAR signaling pathway. *Exp. Cell Res.* 2013; 319 (13): 1932–1941. DOI: 10.1016/j.yexcr.2013.05.028. PMID: 23747719
45. Yan Q., Bach D.Q., Gatla N., Sun P., Liu J.W., Lu J.Y., Paller A.S., Wang X.Q. Deacetylated GM3 promotes uPAR-associated membrane molecular complex to activate p38 MAPK in metastatic melanoma. *Mol. Cancer Res.* 2013; 11 (6): 665–675. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0270-T. PMID: 23525268
 46. Keasey M.P., Jia C., Pimentel L.F., Sante R.R., Lovins C., Hagg T. Blood vitronectin is a major activator of LIF and IL-6 in the brain through integrin-FAK and uPAR signaling. *J. Cell Sci.* 2018; 131 (3): pii:jcs202580. DOI: 10.1242/jcs.202580. PMID: 29222114
 47. Plesner T., Behrendt N., Ploug M. Structure, function and expression on blood and bone marrow cells of the urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR. *Stem Cells.* 1997; 15 (6): 398–408. DOI: 10.1002/stem.150398. PMID: 9402652
 48. Gårdsvoll H., Dano K., Ploug M. Mapping part of the functional epitope for ligand binding on the receptor for urokinase-type plasminogen activator by site-directed mutagenesis. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (53): 37995–8003. DOI: 10.1074/jbc.274.53.37995. PMID: 10608868
 49. Xu X., Gårdsvoll H., Yuan C., Lin L., Ploug M., Huang M. Crystal structure of the urokinase receptor in a ligand-free form. *J. Mol. Biol.* 2012; 416 (5): 629–641. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.12.058. PMID: 22285761
 50. Kjaergaard M., Hansen L.V., Jacobsen B., Gårdsvoll H., Ploug M. Structure and ligand interactions of the urokinase (uPAR). *Front. Biosci.* 2008; 13: 5441–5461. DOI: 10.2741/3092. PMID: 18508598
 51. Annis M.G., Ouellet V., Rennhack J.P., L'Esperance S., Rancourt C., Mes-Masson A.M., Andrechek E.R., Siegel P.M. Integrin-uPAR signaling leads to FRA-1 phosphorylation and enhanced breast cancer invasion. *Breast Cancer Res.* 2018; 20 (1): 9. DOI: 10.1186/s13058-018-0936-8. PMID: 29382358
 52. Degryse B., Restani M., Czekay R.P., Loskutoff D.J., Blasi F. Domain 2 of the urokinase receptor contains an integrin-interacting epitope with intrinsic signaling activity: generation of a new integrin inhibitor. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (26): 24792–24803. DOI: 10.1074/jbc.M413954200. PMID: 15863511
 53. Elen G., Archinti M., Arnaudova R., Andreotti G., Motta A., Furlan F., Citro V., Cubellis M.V., Degryse B. D2A sequence of the urokinase receptor induces cell growth through v 3 integrin and EGFR. *Cell Mol. Life Sci.* 2018; 75 (10): 1889–1907. DOI: 10.1007/s00018-017-2718-3. PMID: 29184982
 54. Hu J., Muller K.A., Furnari F.B., Caveness W.K., VandenBerg S.R., Gonias S.L. Neutralizing the EGF receptor in glioblastoma cells stimulates cell migration by activating uPAR-initiated cell signaling. *Oncogene.* 2015; 34 (31): 4078–4088. DOI: 10.1038/ncr.2014.336. PMID: 25347738
 55. Tarighi P., Montazeri H., Khorramizadeh M.R., Sobhani A.M., Ostad S.N., Ghahremani M.H. uPAR peptide antagonist alters regulation of MAP kinases and Bcl-2 family members in favor of apoptosis in MDA-MB-231 cell line. *Res. Pharm. Sci.* 2015; 10 (3): 200–205. PMID: 26600846
 56. Liu X., Qiu F., Liu Z., Lan Y., Wang K., Zhou P.K., Wang Y., Hua Z.C. Urokinase-type plasminogen activator receptor regulates apoptotic sensitivity of colon cancer HCT116 cell line to TRAIL via JNK-p53 pathway. *Apoptosis.* 2014; 19 (10): 1532–1544. DOI: 10.1007/s10495-014-1025-9. PMID: 25113506
 57. Larusch G.A., Merkulova A., Mahdi F., Shariat-Madar Z., Sitrin R.G., Cines D.B., Schmaier A.H. Domain 2 of uPAR regulates single-chain urokinase-mediated angiogenesis through 1-integrin and VEGFR2. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 305 (3): H305–H320. DOI: 10.1152/ajpheart.00110.2013. PMID: 23709605
 58. Hekken S., Paques C., Nivelles O., Lion M., Bajou K., Pollenus T., Fontaine M., Carmeliet P., Martia J.A., Nguyen N.Q., Struman I. The interaction of uPAR with VEGFR2 promotes VEGF-induced angiogenesis. *Sci. Signal.* 2015; 8 (403): ra117. DOI: 10.1126/scisignal.aaa2403. PMID: 26577922
 59. Montuori N., Pesapane A., Rossi F.W., Giudice V., De Paulis A., Selleri C., Ragno P. Urokinase type plasminogen activator receptor (uPAR) as a new therapeutic target in cancer. *Transl. Med. UniSa.* 2016; 15: 15–21. PMID: 27896223
 60. Montuori N., Visconte V., Rossi G., Ragno P. Soluble and cleaved forms of the urokinase- receptor: degradation products or active molecules? *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (2): 192–198. DOI: 10.1160/TH04-09-0580. PMID: 15711732
 61. Hoyer-Hansen G., Ploug M., Behrendt N., Ronne E., Dano K. Cell surface acceleration of urokinase-catalyzed receptor cleavage. *Eur. J. Biochem.* 1997; 243 (1-2): 21–26. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1997.0021a.x. PMID: 9030717
 62. Mazar A.P. Urokinase plasminogen activator receptor choreographs multiple ligand interactions: implications for tumor progression and therapy. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14 (18): 5649–5655. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4863. PMID: 18794071
 63. Stillfried G.E., Saunders D.N., Ranson M. Plasminogen binding and activation at the breast cancer cell surface: the integral role of urokinase activity. *Breast Cancer Res.* 2007; 9 (1): R14. DOI: 10.1186/bcr1647. PMID: 17257442
 64. naling pathway. *Exp. Cell Res.* 2013; 319 (13): 1932–1941. DOI: 10.1016/j.yexcr.2013.05.028. PMID: 23747719
 45. Yan Q., Bach D.Q., Gatla N., Sun P., Liu J.W., Lu J.Y., Paller A.S., Wang X.Q. Deacetylated GM3 promotes uPAR-associated membrane molecular complex to activate p38 MAPK in metastatic melanoma. *Mol. Cancer Res.* 2013; 11 (6): 665–675. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0270-T. PMID: 23525268
 46. Keasey M.P., Jia C., Pimentel L.F., Sante R.R., Lovins C., Hagg T. Blood vitronectin is a major activator of LIF and IL-6 in the brain through integrin-FAK and uPAR signaling. *J. Cell Sci.* 2018; 131 (3): pii:jcs202580. DOI: 10.1242/jcs.202580. PMID: 29222114
 47. Plesner T., Behrendt N., Ploug M. Structure, function and expression on blood and bone marrow cells of the urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR. *Stem Cells.* 1997; 15 (6): 398–408. DOI: 10.1002/stem.150398. PMID: 9402652
 48. Gårdsvoll H., Dano K., Ploug M. Mapping part of the functional epitope for ligand binding on the receptor for urokinase-type plasminogen activator by site-directed mutagenesis. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (53): 37995–8003. DOI: 10.1074/jbc.274.53.37995. PMID: 10608868
 49. Xu X., Gårdsvoll H., Yuan C., Lin L., Ploug M., Huang M. Crystal structure of the urokinase receptor in a ligand-free form. *J. Mol. Biol.* 2012; 416 (5): 629–641. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.12.058. PMID: 22285761
 50. Kjaergaard M., Hansen L.V., Jacobsen B., Gårdsvoll H., Ploug M. Structure and ligand interactions of the urokinase (uPAR). *Front. Biosci.* 2008; 13: 5441–5461. DOI: 10.2741/3092. PMID: 18508598
 51. Annis M.G., Ouellet V., Rennhack J.P., L'Esperance S., Rancourt C., Mes-Masson A.M., Andrechek E.R., Siegel P.M. Integrin-uPAR signaling leads to FRA-1 phosphorylation and enhanced breast cancer invasion. *Breast Cancer Res.* 2018; 20 (1): 9. DOI: 10.1186/s13058-018-0936-8. PMID: 29382358
 52. Degryse B., Restani M., Czekay R.P., Loskutoff D.J., Blasi F. Domain 2 of the urokinase receptor contains an integrin-interacting epitope with intrinsic signaling activity: generation of a new integrin inhibitor. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (26): 24792–24803. DOI: 10.1074/jbc.M413954200. PMID: 15863511
 53. Elen G., Archinti M., Arnaudova R., Andreotti G., Motta A., Furlan F., Citro V., Cubellis M.V., Degryse B. D2A sequence of the urokinase receptor induces cell growth through v 3 integrin and EGFR. *Cell Mol. Life Sci.* 2018; 75 (10): 1889–1907. DOI: 10.1007/s00018-017-2718-3. PMID: 29184982
 54. Hu J., Muller K.A., Furnari F.B., Caveness W.K., VandenBerg S.R., Gonias S.L. Neutralizing the EGF receptor in glioblastoma cells stimulates cell migration by activating uPAR-initiated cell signaling. *Oncogene.* 2015; 34 (31): 4078–4088. DOI: 10.1038/ncr.2014.336. PMID: 25347738
 55. Tarighi P., Montazeri H., Khorramizadeh M.R., Sobhani A.M., Ostad S.N., Ghahremani M.H. uPAR peptide antagonist alters regulation of MAP kinases and Bcl-2 family members in favor of apoptosis in MDA-MB-231 cell line. *Res. Pharm. Sci.* 2015; 10 (3): 200–205. PMID: 26600846
 56. Liu X., Qiu F., Liu Z., Lan Y., Wang K., Zhou P.K., Wang Y., Hua Z.C. Urokinase-type plasminogen activator receptor regulates apoptotic sensitivity of colon cancer HCT116 cell line to TRAIL via JNK-p53 pathway. *Apoptosis.* 2014; 19 (10): 1532–1544. DOI: 10.1007/s10495-014-1025-9. PMID: 25113506
 57. Larusch G.A., Merkulova A., Mahdi F., Shariat-Madar Z., Sitrin R.G., Cines D.B., Schmaier A.H. Domain 2 of uPAR regulates single-chain urokinase-mediated angiogenesis through 1-integrin and VEGFR2. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 305 (3): H305–H320. DOI: 10.1152/ajpheart.00110.2013. PMID: 23709605
 58. Hekken S., Paques C., Nivelles O., Lion M., Bajou K., Pollenus T., Fontaine M., Carmeliet P., Martia J.A., Nguyen N.Q., Struman I. The interaction of uPAR with VEGFR2 promotes VEGF-induced angiogenesis. *Sci. Signal.* 2015; 8 (403): ra117. DOI: 10.1126/scisignal.aaa2403. PMID: 26577922
 59. Montuori N., Pesapane A., Rossi F.W., Giudice V., De Paulis A., Selleri C., Ragno P. Urokinase type plasminogen activator receptor (uPAR) as a new therapeutic target in cancer. *Transl. Med. UniSa.* 2016; 15: 15–21. PMID: 27896223
 60. Montuori N., Visconte V., Rossi G., Ragno P. Soluble and cleaved forms of the urokinase- receptor: degradation products or active molecules? *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (2): 192–198. DOI: 10.1160/TH04-09-0580. PMID: 15711732
 61. Hoyer-Hansen G., Ploug M., Behrendt N., Ronne E., Dano K. Cell surface acceleration of urokinase-catalyzed receptor cleavage. *Eur. J. Biochem.* 1997; 243 (1-2): 21–26. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1997.0021a.x. PMID: 9030717
 62. Mazar A.P. Urokinase plasminogen activator receptor choreographs multiple ligand interactions: implications for tumor progression and therapy. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14 (18): 5649–5655. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4863. PMID: 18794071
 63. Stillfried G.E., Saunders D.N., Ranson M. Plasminogen binding and activation at the breast cancer cell surface: the integral role of urokinase activity. *Breast Cancer Res.* 2007; 9 (1): R14. DOI: 10.1186/bcr1647. PMID: 17257442

64. *Ploug M.* Structure-function relationships in the interaction between the urokinase-type plasminogen activator and its receptor. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9 (19): 1499–1528. DOI: 10.2174/1381612033454630. PMID: 12871065
65. *Bao Y.N., Cao X., Luo D.H., Sun R., Peng L.X., Wang L., Yan Y.P., Zheng L.S., Xie P., Cao Y., Liang Y.Y., Zheng F.J., Huang B.J., Xiang Y.Q., Lu X., Chen Q.Y., Chen M.Y., Huang P.Y., Guo L., Mai H.Q., Guo X., Zeng Y.X., Qian C.N.* Urokinase-type plasminogen activator receptor signaling is critical in nasopharyngeal carcinoma cell growth and metastasis. *Cell Cycle.* 2014; 13 (12): 1958–1969. DOI: 10.4161/cc.28921. PMID: 24763226
66. *Fleetwood A.J., Achuthan A., Schultz H., Nansen A., Almholt K., Usher P., Hamilton J.A.* Urokinase plasminogen activator is a central regulator of macrophage three-dimensional invasion, matrix degradation, and adhesion. *J. Immunol.* 2014; 192 (8): 3540–3547. DOI: 10.4049/jimmunol.1302864. PMID: 24616477
67. *Crriero M.V., Stopelli M.P.* The urokinase-type plasminogen activator and the generation of inhibitors activity and signaling. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (19): 1944–1961. DOI: 10.2174/138161211796718143. PMID: 21711236
68. *Ellis V., Wun T.C., Behrendt N., Rønne E., Danø K.* Inhibition of receptor-bound urokinase by plasminogen-activator inhibitors. *J. Biol. Chem.* 1990; 265 (17): 9904–9908. PMID: 2161846
69. *Stefansson S., McMahon G.A., Petitclerc E., Lawrence D.A.* Plasminogen activator inhibitor-1 in tumor growth, angiogenesis and vascular remodeling. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9 (19): 1545–1564. DOI: 10.2174/1381612033454621. PMID: 12871067
70. *Dellas C., Loskutoff D.J.* Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (4): 631–640. DOI: 10.1160/TH05-01-0033. PMID: 15841306
71. *Placencio V.R., DeClerck Y.A.* Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer: rationale and insight for future therapeutic testing. *Cancer Res.* 2015; 75 (15): 2969–2974. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0876. PMID: 26180080
72. *Nagamine Y., Medcaf R.L., Muñoz-Cánoves P.* Transcriptional and posttranscriptional regulation of the plasminogen activator system. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (4): 661–675. DOI: 10.1160/TH04-12-0814. PMID: 15841310
73. *Croucher D.R., Saunders D.N., Lobov S., Ranson M.* Revisiting the biological roles of PAI2 (SERPINB2) in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8 (7): 535–545. DOI: 10.1038/nrc2400. PMID: 18548086
74. *Harris N.L.E., Vennin C., Conway J.R.W., Vine K.L., Pinese M., Cowley M.J., Shearer R.F., Lucas M.C., Herrmann D., Allam A.H., Pajic M., Morton J.P., Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Biankin A.V., Ranson M., Timpson P., Saunders D.N.* SerpinB2 regulates stromal remodelling and local invasion in pancreatic cancer. *Oncogene.* 2017; 36 (30): 4288–4298. DOI: 10.1038/onc.2017.63. PMID: 28346421
75. *Kumar S., Baglioni C.* Protection from tumor necrosis factor mediated cytotoxicity by overexpression of plasminogen activator inhibitor type-2. *J. Biol. Chem.* 1991; 266 (31): 20960–20964. PMID: 1939146
76. *Dickinson J.L., Bates E.J., Ferrante A., Antalis T.M.* Plasminogen activator inhibitor type 2 inhibits tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. Evidence for an alternate biological function. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (46): 27894–27904. DOI: 10.1074/jbc.270.46.27894. PMID: 7499264
77. *McMahon B.J., Kwaan H.C.* Components of the plasminogen-plasmin as biologic markers for cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867: 145–156. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_10. PMID: 26530365
78. *Su S.C., Lin C.W., Yang W.E., Fan W.I., Yang S.F.* The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2016; 20 (5): 551–566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260. PMID: 26667094
79. *Amar S., Smith I., Fields G.B.* Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochem. Biophys. Acta.* 2017; 1864 (11 Pt A): 1940–1951. DOI: 10.1016/j.bbamer.2017.04.015. PMID: 28456643
80. *Vorotnikov A.B.* Хемотаксис: движение, направление, управление. *Ученые биолог. химии.* 2011; 51: 335–4000.
81. *Del Rosso M., Fibbi G., Pucci M., Margheri F., Serrati S.* The plasminogen activation system in inflammation. *Front. Biosci.* 2008; 13: 4667–4686. DOI: 10.2741/3032. PMID: 18508538
82. *Del Rosso M., Margheri F., Serrati S., Chillà A., Laurenzana A., Fibbi G.* The urokinase receptor system, a key regulator at the intersection between inflammation, immunity, and coagulation. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (19): 1924–1943. DOI: 10.2174/138161211796718189. PMID: 21711238
83. *Reichel C.A., Kanse S.M., Krombach F.* At the interface of fibrinolysis and inflammation: the role of urokinase-type plasminogen activator in the leukocyte extravasation cascade. *Trends Cardiovasc. Med.* 2012; 22 (7): 192–196. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.07.019. PMID: 23062972
84. *Schuliga M., Westall G., Xia Y., Stewart A.G.* The plasminogen activation system: new targets in lung inflammation and remodeling. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13 (3): 386–393. DOI: 10.1016/j.coph.2013.05.014. PMID: 23735578
64. *Ploug M.* Structure-function relationships in the interaction between the urokinase-type plasminogen activator and its receptor. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9 (19): 1499–1528. DOI: 10.2174/1381612033454630. PMID: 12871065
65. *Bao Y.N., Cao X., Luo D.H., Sun R., Peng L.X., Wang L., Yan Y.P., Zheng L.S., Xie P., Cao Y., Liang Y.Y., Zheng F.J., Huang B.J., Xiang Y.Q., Lu X., Chen Q.Y., Chen M.Y., Huang P.Y., Guo L., Mai H.Q., Guo X., Zeng Y.X., Qian C.N.* Urokinase-type plasminogen activator receptor signaling is critical in nasopharyngeal carcinoma cell growth and metastasis. *Cell Cycle.* 2014; 13 (12): 1958–1969. DOI: 10.4161/cc.28921. PMID: 24763226
66. *Fleetwood A.J., Achuthan A., Schultz H., Nansen A., Almholt K., Usher P., Hamilton J.A.* Urokinase plasminogen activator is a central regulator of macrophage three-dimensional invasion, matrix degradation, and adhesion. *J. Immunol.* 2014; 192 (8): 3540–3547. DOI: 10.4049/jimmunol.1302864. PMID: 24616477
67. *Crriero M.V., Stopelli M.P.* The urokinase-type plasminogen activator and the generation of inhibitors activity and signaling. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (19): 1944–1961. DOI: 10.2174/138161211796718143. PMID: 21711236
68. *Ellis V., Wun T.C., Behrendt N., Rønne E., Danø K.* Inhibition of receptor-bound urokinase by plasminogen-activator inhibitors. *J. Biol. Chem.* 1990; 265 (17): 9904–9908. PMID: 2161846
69. *Stefansson S., McMahon G.A., Petitclerc E., Lawrence D.A.* Plasminogen activator inhibitor-1 in tumor growth, angiogenesis and vascular remodeling. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9 (19): 1545–1564. DOI: 10.2174/1381612033454621. PMID: 12871067
70. *Dellas C., Loskutoff D.J.* Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (4): 631–640. DOI: 10.1160/TH05-01-0033. PMID: 15841306
71. *Placencio V.R., DeClerck Y.A.* Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer: rationale and insight for future therapeutic testing. *Cancer Res.* 2015; 75 (15): 2969–2974. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0876. PMID: 26180080
72. *Nagamine Y., Medcaf R.L., Muñoz-Cánoves P.* Transcriptional and posttranscriptional regulation of the plasminogen activator system. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (4): 661–675. DOI: 10.1160/TH04-12-0814. PMID: 15841310
73. *Croucher D.R., Saunders D.N., Lobov S., Ranson M.* Revisiting the biological roles of PAI2 (SERPINB2) in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8 (7): 535–545. DOI: 10.1038/nrc2400. PMID: 18548086
74. *Harris N.L.E., Vennin C., Conway J.R.W., Vine K.L., Pinese M., Cowley M.J., Shearer R.F., Lucas M.C., Herrmann D., Allam A.H., Pajic M., Morton J.P., Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Biankin A.V., Ranson M., Timpson P., Saunders D.N.* SerpinB2 regulates stromal remodelling and local invasion in pancreatic cancer. *Oncogene.* 2017; 36 (30): 4288–4298. DOI: 10.1038/onc.2017.63. PMID: 28346421
75. *Kumar S., Baglioni C.* Protection from tumor necrosis factor mediated cytotoxicity by overexpression of plasminogen activator inhibitor type-2. *J. Biol. Chem.* 1991; 266 (31): 20960–20964. PMID: 1939146
76. *Dickinson J.L., Bates E.J., Ferrante A., Antalis T.M.* Plasminogen activator inhibitor type 2 inhibits tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. Evidence for an alternate biological function. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (46): 27894–27904. DOI: 10.1074/jbc.270.46.27894. PMID: 7499264
77. *McMahon B.J., Kwaan H.C.* Components of the plasminogen-plasmin as biologic markers for cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867: 145–156. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_10. PMID: 26530365
78. *Su S.C., Lin C.W., Yang W.E., Fan W.I., Yang S.F.* The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2016; 20 (5): 551–566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260. PMID: 26667094
79. *Amar S., Smith I., Fields G.B.* Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochem. Biophys. Acta.* 2017; 1864 (11 Pt A): 1940–1951. DOI: 10.1016/j.bbamer.2017.04.015. PMID: 28456643
80. *Vorotnikov A.V.* Chemotaxis: movement, direction, control. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii.* 2011; 51: 335–400. [In Russ.]
81. *Del Rosso M., Fibbi G., Pucci M., Margheri F., Serrati S.* The plasminogen activation system in inflammation. *Front. Biosci.* 2008; 13: 4667–4686. DOI: 10.2741/3032. PMID: 18508538
82. *Del Rosso M., Margheri F., Serrati S., Chillà A., Laurenzana A., Fibbi G.* The urokinase receptor system, a key regulator at the intersection between inflammation, immunity, and coagulation. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (19): 1924–1943. DOI: 10.2174/138161211796718189. PMID: 21711238
83. *Reichel C.A., Kanse S.M., Krombach F.* At the interface of fibrinolysis and inflammation: the role of urokinase-type plasminogen activator in the leukocyte extravasation cascade. *Trends Cardiovasc. Med.* 2012; 22 (7): 192–196. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.07.019. PMID: 23062972
84. *Schuliga M., Westall G., Xia Y., Stewart A.G.* The plasminogen activation system: new targets in lung inflammation and remodeling. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13 (3): 386–393. DOI: 10.1016/j.coph.2013.05.014. PMID: 23735578

85. Жалыдов А.С., Баландина А.Н., Купраш А.Д., Шривактава А., Шибeko А.М. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений. *Вопросы гематол./онкол. иммунопатол. в педиатрии*. 2017; 16 (1): 69-82.
86. Binder B.R. Physiology and pathophysiology of the fibrinolytic system. *Fibrinolysis*. 1995; 9 (Suppl. 1): 3-8. DOI: 10.1016/S0268-9499(05)80002-5
87. Lijnen H.R., Collen D. Mechanisms of physiological fibrinolysis. *Baillieres Clin. Haematol.* 1995; 8 (2): 277-290. DOI: 10.1016/S0950-3536(05)80268-9. PMID: 7549063
88. Lino N., Fiore L., Rapacioli M., Teruel L., Flores V., Scicolone G., Sánchez V. uPA-uPAR molecular complex is involved in cell signaling during neuronal migration and neuritogenesis. *Dev. Dyn.* 2014; 243 (5): 676-689. DOI: 10.1002/dvdy.24114. PMID: 24481918
89. Semina E., Rubina K., Sysoeva V., Rysenkova K., Klimovich P., Plekhanova O., Tkachuk V. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching. *Eur. J. Cell. Biol.* 2016; 95 (9): 295-310. DOI: 10.1016/j.ejcb.2016.05.003. PMID: 27324124
90. Merino P., Diaz A., Jeanneret V., Wu F., Torre E., Cheng L., Yepes M. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) binding to the uPA receptor (uPAR) promotes axonal regeneration in the central nervous system. *J. Biol. Chem.* 2017; 292 (7): 2741-2753. DOI: 10.1074/jbc.M116.761650. PMID: 27986809
91. Diaz A., Merino P., Manrique L.G., Ospina J.P., Cheng L., Wu F., Jeanneret V., Yepes M. A cross talk between neuronal urokinase-type plasminogen activator (uPA) and astrocytic uPA receptor (uPAR) promotes astrocytic activation and synaptic recovery in the ischemic brain. *J. Neurosci.* 2017; 37 (43): 10310-10322. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1630-17.2017. PMID: 28931568
85. Zhalyadov A.S., Balandina A.N., Kuprash A.D., Shrivaktava A., Shibeko A.M. The overview of fibrinolysis system contemporary concepts and of its disorders diagnostic methods. *Voprosy Gematologii/Onkologii i Immunopatologii v Pediatrii*. 2017; 16 (1): 69-82. [In Russ.]
86. Binder B.R. Physiology and pathophysiology of the fibrinolytic system. *Fibrinolysis*. 1995; 9 (Suppl. 1): 3-8. DOI: 10.1016/S0268-9499(05)80002-5
87. Lijnen H.R., Collen D. Mechanisms of physiological fibrinolysis. *Baillieres Clin. Haematol.* 1995; 8 (2): 277-290. DOI: 10.1016/S0950-3536(05)80268-9. PMID: 7549063
88. Lino N., Fiore L., Rapacioli M., Teruel L., Flores V., Scicolone G., Sánchez V. uPA-uPAR molecular complex is involved in cell signaling during neuronal migration and neuritogenesis. *Dev. Dyn.* 2014; 243 (5): 676-689. DOI: 10.1002/dvdy.24114. PMID: 24481918
89. Semina E., Rubina K., Sysoeva V., Rysenkova K., Klimovich P., Plekhanova O., Tkachuk V. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching. *Eur. J. Cell. Biol.* 2016; 95 (9): 295-310. DOI: 10.1016/j.ejcb.2016.05.003. PMID: 27324124
90. Merino P., Diaz A., Jeanneret V., Wu F., Torre E., Cheng L., Yepes M. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) binding to the uPA receptor (uPAR) promotes axonal regeneration in the central nervous system. *J. Biol. Chem.* 2017; 292 (7): 2741-2753. DOI: 10.1074/jbc.M116.761650. PMID: 27986809
91. Diaz A., Merino P., Manrique L.G., Ospina J.P., Cheng L., Wu F., Jeanneret V., Yepes M. A cross talk between neuronal urokinase-type plasminogen activator (uPA) and astrocytic uPA receptor (uPAR) promotes astrocytic activation and synaptic recovery in the ischemic brain. *J. Neurosci.* 2017; 37 (43): 10310-10322. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1630-17.2017. PMID: 28931568

Поступила 28.08.18

Received 28.08.18

Роль методов визуализации для обеспечения безопасности пациента в анестезиологической практике (обзор)

А. Ю. Зайцев, К. В. Дубровин, В. А. Светлов

Российский научный центр хирургии им. Б. В. Петровского,
Россия, 119881, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Contribution of Imaging Techniques for Patient's Safety in Anesthesiology Practice (Review)

Andrey Yu. Zaitsev, Kirill V. Dubrovin, Vsevolod A. Svetlov

B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery
2 Abrikosov lane, 119881 Moscow, Russia

Медицинская визуализация, как комплекс мер, основанный на применении физических методов обследования и направленный на осуществление зрительного контроля за состоянием исследуемого органа и ткани или изменением его вследствие внешнего воздействия является одной из основ современной безопасной анестезиологической практики. Главным преимуществом визуализации является возможность быстро, информативно, в режиме реального времени получить необходимые диагностические данные о состоянии основных систем организма. Кроме того, ее применение позволяет уменьшить риски развития осложнений при выполнении манипуляций. В настоящем обзоре указаны возможности различных методов визуализации, их положительные и отрицательные стороны, особенности применения.

Ключевые слова: визуализация; ультразвуковое исследование; рентгенография; безопасность; катетеризация вен; регионарная анестезия; оценка сердечного выброса

Medical imaging deals with physical examination and visual monitoring the organs and tissues. The main advantage of the imaging is capability to get quick and informative diagnostic data on the state of the main body systems in real time. In addition, imaging system using can reduce the risk of complications during manipulations. In this review, the potential of various imaging techniques, their advantages and disadvantages, and features of their application in anesthesiology are discussed.

Keywords: imaging; sonography; radiography; safety; vein catheterization; regional anesthesia; cardiac output assessment

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-80-94

Введение

В анестезиологической практике периоперационная безопасность пациента во многом зависит от возможности экспресс-диагностики жизнеугрожающих состояний. Кроме того, выполнение различных инвазивных (в частности блокад, пункций магистральных сосудов и т. д.) и неинвазивных манипуляций (ларингоскопия) нередко сопряжено с риском штатных осложнений, которых можно избежать при объективном контроле. Так, значительно повысить уровень безопасности и, в конечном счете, повлиять на исход оперативного вмешательства способно рациональное использование медицинской визуализации. Медицинская визуализация — комплекс мер, основанный на приме-

Introduction

In an anesthesiology practice, patient's perioperative safety largely depends on the availability of urgent methods of diagnosis of life-threatening conditions. In addition, various invasive (e. g., blockades, punctures of the great vessels, etc.) and non-invasive manipulations (laryngoscopy) are commonly associated with the risk of regular complications, which can be avoided under the objective monitoring. Therefore, the rational use of medical imaging can significantly increase the level of safety and, ultimately, affect the outcome of a surgery. Medical imaging represents a set of techniques that are based on physical examination and aimed at visual monitoring of the state of organs and tissues under test or their alterations due to various factors.

Адресс для корреспонденции:

Кирилл Дубровин
E-mail: cyrill81@gmail.com

Correspondence to:

Kirill V. Dubrovin
E-mail: cyrill81@gmail.com

нии физических методов обследования и направленный на осуществление зрительного контроля за состоянием исследуемого органа и ткани или изменением его вследствие внешнего воздействия.

Эффективность различных методов визуализации, возможностей их использования в анестезиологии во многом связаны с базовыми механизмами привлекаемых технологий. С этих позиций, для лучшего понимания рациональности использования визуализации, представляется целесообразным классифицировать существующие методы.

Методы визуализации: классификация

Методы медицинской визуализации можно классифицировать в зависимости от физического принципа, лежащего в их основе.

1. Методы, основанные на излучении.

- 1) Рентгенография.
- 2) Тепловидение.
- 3) Инфракрасная спектроскопия.

2. Волновые методы.

- 1) Ультразвуковые волны.

3. Электросвязь.

- 1) Эндоскопия:
 - a — прямая;
 - b — оптоволоконная.
- 2) Телевидение (видео-ассоциированные методы исследования).

Методы визуализации позволяют осуществлять диагностику в режиме реального времени [1, 2] непосредственно у постели больного [3], во время операции [4] и даже на месте происшествия [5], безопасно осуществлять инвазивные манипуляции без риска повреждения окружающих структур [6]. Вместе с тем, применительно анестезиологии и реаниматологии эффективность методов визуализации оценивается избирательно, без учета факторов, ограничивающих их применение. С этих позиций представляется оправданным рассмотреть их практические возможности.

Эндоскопия

Эндоскопия — технология, предназначенная для визуального осмотра внутренней поверхности органа — пищевода (ЭГДС), матки (утероскопия), трахеи (трахеоскопия), бронхов (бронхоскопия) с использованием полой трубки, системы зеркал и источника света. Впервые реализовать эту возможность удалось Bozzini 1809, который приспособил для этого полую трубку и источник света [7]. Позднее, в 1826 году французский врач Segal применил устройство с похожим принципом действия для визуального осмотра внутренней поверхности уретры, мочевого пузыря, матки, прямой кишки, пищевода и желудка [8]. В 1897 г. немецкий оториноларинголог Gustav Killian впервые выполнил бронхоскопию, чтобы извлечь инородное тело (кусочек кости) из просвета бронхов [9]. Он же ввел в

The effectiveness of imaging methods and their possible use in anesthesiology are largely related to the basic mechanisms of the technologies involved. From this point of view, it seems appropriate to classify existing methods for a better understanding the reasons to employ the imaging techniques.

Imaging techniques. Classification

Medical imaging techniques can be classified according to the main physical principle that is employed for the non-invasive visualization.

1. Methods based on radiation.

- 1) X-ray;
- 2) Infrared imager;
- 3) Infrared spectroscopy.

2. Wave imaging methods.

- 1) Ultrasonic waves.

3. Electric communication.

- 1) Endoscopy:
 - a — direct;
 - b — fiber optic.
- 2) Television (video-associated assays).

Imaging techniques allow real-time diagnosis [1, 2] directly at a patient's bedside [3], during surgery [4]. It even allows to perform safely invasive procedures without the risk of damage to surrounding structures at the accident scene [5–6]. At the same time, in the anesthesiology and intensive care, the effectiveness of imaging techniques is evaluated selectively, without taking into account the factors limiting their use. From this point of view, it seems justified to consider their practical potential.

Endoscopy

Endoscopy is a technology designed for visual inspection of the internal surface of the esophagus (EGDS), uterus (hysteroscopy), trachea (tracheoscopy), bronchi (bronchoscopy) using a hollow tube, a system of mirrors and a light source. For the first time, this technique was implemented by Bozzini in 1809, when he adapted a hollow tube and a light source for this purpose [7]. Later, in 1826, a French physician Segal used a device with a similar operating principle for visual examination of the inner surface of the urethra, bladder, uterus, rectum, esophagus and stomach [8]. In 1897, a German otorhinolaryngologist Gustav Killian performed bronchoscopy for the first time to remove a foreign body (a piece of a bone) from the bronchial lumen [9]. He also introduced the term «bronchoscopy» into clinical practice. In Russia, the first bronchoscopy was carried out by K. M. Schmidt in 1903 [10]. In all these cases, devices with a single principle of operation were used. Then the development and progress in anesthesiology contributed to the widespread use of bronchoscopy, especially for diagnostic purposes. In 1956, Friedel designed a rigid breathing bronchoscope, using which it became possible to carry out manipulations mainly under general anesthesia with

клиническую практику сам термин «бронхоскопия». В России первую бронхоскопию в 1903 г. применил К. М. Шмидт [10]. Во всех этих случаях использовались устройства с единым принципом действия. В дальнейшем, повсеместному использованию бронхоскопии, прежде всего в диагностических целях, способствовали развитие и прогресс анестезиологии. В 1956 г. Н. Friedel сконструировал жесткий дыхательный бронхоскоп, с его использованием стало возможным проведение манипуляций преимущественно в условиях общей анестезии с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) [11]. Отличительной особенностью бронхоскопа, за счет размещения источника света сбоку, стала возможность проведения высокочастотной искусственной вентиляции легких (ВЧИВЛ) и свободное выполнение различных манипуляций в условиях общей анестезии.

Появление оптоволоконных эндоскопов произвело революцию в бронхологии. В 1968 г. японский бронхолог S. Ikeda выполнил первую фибробронхоскопию, что позволило в большинстве случаев отказаться от общей анестезии и существенно расширить показания к этому методу, в том числе для интубации трахеи [12]. В основе фибробронхоскопии используется оптическая система, состоящая из миниатюрной камеры с оптоволоконной линией, что позволяет не только осуществить осмотр структуры, но и зафиксировать полученное изображение [13]. Расширение возможностей технологии визуализации внутренних структур на сегодняшний день связано с привлечением видеотехники, однако в связи с тем, что его область применения смежная с эндоскопической мы решили объединить их в один раздел. В анестезиологии и интенсивной медицине применение эндоскопической и видеоассистированной техники, как правило, ограничено оценкой состояния верхних дыхательных путей (ВДП) и поддержанием проходимости дыхательных путей (ППДП).

Практически важно, что в повседневной анестезиологической практике фибробронхоскопия (ФБС) стала золотым стандартом в решении проблемы трудной интубации [14, 15]. ФБС под контролем зрения вводится в трахею, а эндотрахеальная трубка (ЭТТ) проводится по нему как по проводнику, что существенно повышает безопасность манипуляции. Этот очень эффективный метод, к сожалению, не лишен недостатков, несмотря на проведение седации, может сопровождаться выраженным психо-эмоциональным дискомфортом [16, 17]. Кроме того, бронхоскопия может применяться для верификации положения как обычной, так и двухпросветной ЭТТ, применяемой для эндобронхиальной интубации [18], а также установки бронхоблокаторов (ББ) при операциях на легких [19]. Получили распространение одно- и двухпросветные ЭТТ со встроенной камерой высокого разрешения, позволяющие производить визуализацию бронхов и под контролем зрения производить уста-

mechanical ventilation [11]. The availability of high-frequency ventilation (HFV) and unrestricted performance of various manipulations under general anesthesia became distinctive features of the bronchoscope due to the placement of the light source on one side.

The invention of fiber optic endoscopes has revolutionized the bronchology. In 1968, a Japanese bronchologist S. Ikeda performed the first fibrobronchoscopy, which allowed to abandon the general anesthesia in most cases and expand the indications for this method significantly, including tracheal intubation [12]. The fibrobronchoscopy is based on an optical system consisting of a miniature camera with a fiber optic line, which allows not only to inspect the structure, but also to register the image obtained [13]. The expansion of the imaging technology of internal structures is currently associated with involvement of video equipment, however, since its scope of application is adjacent to the endoscopic one, we decided to combine them into one section. In anesthesiology and intensive care, the use of endoscopic and video-assisted techniques is generally limited to assessing the upper respiratory tract and maintaining the airway patency.

It is practically important that in everyday anesthetic practice fibrobronchoscopy (FBS) should become the gold standard in solving the problem of difficult intubation [14, 15]. The FBS is introduced into the trachea under visual monitoring, and the endotracheal tube (ETT) is introduced along it as a guide, which significantly increases the safety of the manipulation. This very effective method, unfortunately, is not without defects, and despite sedation it may be accompanied by severe psycho-emotional discomfort [16, 17]. In addition, bronchoscopy can be used to verify the position of both conventional and double-lumen ETT is used for endobronchial intubation [18], as well as the installation of bronchial blocker (BB) in the pulmonary surgery [19]. One-lumen and two-lumen ETTs with a built-in high-resolution camera allowing visualization of the bronchi and BB installation under visual monitoring [20] became widespread. The easiness of installation and reduction of the risk of damage to the bronchial mucosa is the undisputable advantage of this system [21]. There is a large number of studies published to date confirming the effectiveness of this technique [22–24].

The use of video laryngoscopes (VLS) seems to be an alternative to FBS to facilitate tracheal intubation after induction of anesthesia [25]. The advantages of VLS are obvious: intubation after induction of anesthesia, visual monitoring of ETT through the vocal cords, reduction of the risk of soft tissue damage of the oropharynx and larynx, less severe hemodynamic pressor reaction [26]. On the other hand, there are restrictions for VLS after induction of anesthesia, such as the likelihood of difficult ventilation. In this case, however, the VLS can be used after local anesthesia and blockade of the superior laryngeal, lingual and glossopharyngeal nerves; opening of the mouth is impaired to 1.5 cm [27, 28].

новку ББ [20]. Бесспорным преимуществом данной системы является простота установки и уменьшение риска повреждения слизистой оболочки бронхов [21]. К настоящему моменту существует большое количество исследований, подтверждающих эффективность данной методики [22–24].

Альтернативой ФБС может служить применение видеоларингоскопов (ВЛС), позволяющих проводить интубацию трахеи после введения в анестезию [25]. Преимущества ВЛС очевидны, интубация после проведения индукции в анестезию, визуальный контроль проведения ЭТТ через голосовые складки, уменьшение риска повреждения мягких тканей ротоглотки и гортани, менее выраженная прессорная гемодинамическая реакция [26]. С другой стороны, для ВЛС после индукции в анестезию существуют и ограничения, вероятность трудной вентиляции, однако, в этом случае ВЛС можно использовать после выполнения местной анестезии и блокады верхнего гортанного, язычных и языкоглоточных нервов, при ограничении открывания рта до 1,5 см [27, 28].

Рентгенография

Рентгенологическое исследование является одним из старейших методов визуализации в медицинской практике, который позволяет получить изображение органов и тканей [29] после прохождения ионизирующего излучения через ткани с последующей фиксацией на рентгеночувствительной пленке или в цифровом виде. Метод был описан немецким исследователем Вильгельмом Рентгеном в 1895 году и до настоящего времени остается одним из обязательных элементов диагностического протокола при многочисленных клинических ситуациях [30]. С развитием современной техники рентгеновские аппараты стали мобильными, появилась возможность их перемещения непосредственно к пациенту, и выполнения рентгеновского снимка в режиме реального времени [31]. В анестезиологии рентгенография используется, в основном, для диагностической оценки положения центральных венозных катетеров, эндотрахеальной трубки и желудочного зонда после их установки [32]. Рентгенография подтвердила свою эффективность при исследовании органов грудной полости с целью подтверждения пневмо- или гидроторакса, выявления характерной клинической картины развития отека легких, пневмонии, ОРДС [33]. В экстренной медицине используют обзорную рентгенографию грудной и брюшной полости, малого таза, головы и шеи для исключения травматического повреждения костных структур, подтверждения отека легких, разрыва полого органа, выявления инородных тел [34].

Дальнейшим развитием рентгенографии стало появление компьютерной томографии (КТ) (1970-е), что позволило расширить диагностиче-

X-ray

X-ray examination is one of the oldest imaging methods in medical practice, which allows to obtain images of organs and tissues [29], after passing the of ionizing radiation through the tissues, followed by record of the image on the X-ray film or in digital form. The method was described by the German researcher Wilhelm Röntgen in 1895 and remains one of the mandatory elements of the diagnostic protocol in numerous clinical situations. [30]. With the development of modern technology, X-ray equipment has become mobile; it is possible to bring it directly to the patient and perform a real-time X-ray test [31]. In anesthesiology, radiography is mainly used for diagnostic evaluation of central venous catheters, endotracheal tube and gastric probe after their installation [32]. Radiography has confirmed its effectiveness in the study of the chest to confirm pneumo- or hydrothorax, to identify the characteristic clinical presentation of pulmonary edema, pneumonia, ARDS [33]. In emergency medicine, survey radiography of the chest and abdomen, small pelvis, head and neck is used to exclude traumatic damage to bone structures, to confirm pulmonary edema, rupture of a hollow organ, and to identify foreign bodies [34].

Computed tomography (CT) became the next step in development of radiography (1970s), which allowed to expand the diagnostic potential of the method, to obtain a detailed high-resolution image of internal organs [35]. The method is based on the measurement and complex computer processing of the X-ray attenuation difference by tissues of various densities. Portable tomographs are used for the diagnosis of acute neurological and neurosurgical pathology [36].

In the anesthesiology practice and in the treatment of chronic pain syndromes, the opportunity to perform guided manipulations on the nerves and ganglia when performing blockades became an additional advantage of MSCT. In these cases, indirect imaging technique is used, bringing the needle to the nerve-associated bone structures [37]. Examples include blockades of the sensitive facial nerves and introduction of an anesthetic into the zygapophysial joints to relieve back pain [38]. Data on similar effectiveness of sonographic methods that do not have radiation exposure have been obtained recently in relation to the latter technique [39].

The disadvantages of radiography include the radiation load limiting the frequent use of radiography, static image, and low information content due to the projection overlapping of tissues layer images [40].

Radioisotope imaging technique

The radioisotope method is based on the introduction of radioactive isotopes into the bloodstream and the subsequent determination of the emitted photons [41]. In intensive care, this method is used to assess the state of perfusion and functional activity of

ские возможности метода, получать детальную картину состояния внутренних органов в высоком разрешении [35]. В основе метода лежит измерение и сложная компьютерная обработка разности ослабления рентгеновского излучения различными по плотности тканями. Портативные томографы используют для диагностики острой неврологической и нейрохирургической патологии [36].

В анестезиологической практике и при лечении хронических болевых синдромов, дополнительным преимуществом МСКТ стала появившаяся возможность выполнения контролируемых манипуляций на нервах и ганглиях при выполнении блокад. В этих случаях используют непрямую технику визуализации, подводя иглу к ассоциированным с нервом костным структурам [37]. Примерами могут служить блокады чувствительных нервов лица и введение анестетика в дугоотростчатые суставы для облегчения боли в спине [38]. Хотя относительно последней методики стали появляться данные о схожей эффективности УЗ-методов, не имеющих лучевой нагрузки [39].

К недостаткам рентгенографии относят фактор лучевой нагрузки, ограничивающий частое применение рентгенографии, статичность получаемого изображения, низкую информативность, вследствие проекционного наложения изображения слоев тканей друг на друга [40].

Радиоизотопный метод визуализации

Радиоизотопный метод основан на введении в кровотоки радиоактивных изотопов и последующим определении излученных ими фотонов [41]. В интенсивной терапии данный метод используется для оценки состояния перфузии и функциональной активности миокарда, эффективности реперфузионной терапии. Метод высоко информативен, получение результата происходит в течение нескольких минут, однако его выполнение требует специального оборудования и, соответственно, перевода пациента в специализированное отделение [42]. Существенным недостатком является лучевая нагрузка [43].

К радиоизотопным методам исследования можно также отнести исследования объема плазмы, эритроцитов, объема циркулирующей крови. С одной стороны, в то время как некоторые авторы, например J. G. Jones, описывают высокую точность радиоизотопного метода исследования [44], другие, в частности — Iijima (1998), указывают на ограниченность применения подобных методов в клинической практике из-за ограничений связанных с доступностью радиоактивных препаратов, отдавая предпочтение методу разведения красителя [45].

Ультразвук

Ультразвуковое исследование (УЗ) вошло в медицинскую практику с середины 50-х годов XX века, когда, используя этот метод пытались исследовать

the myocardium and the effectiveness of reperfusion therapy. The method is highly informative, the result is obtained within a few minutes, but its implementation requires special equipment and, accordingly, the transfer of the patient to a specialized unit [42]. The radiation load is its significant disadvantage [43].

Radioisotope methods of research may also include the study of plasma and red blood cells volume and the circulating blood volume. On the one hand, while some authors, for example, J. G. Jones describe high accuracy of the radioisotope method [44], others, in particular, Iijima (1998) indicate restrictions of such methods in clinical practice due to limitations related to the availability of radioactive drugs, thus giving preference to the dye dilution method [45].

Ultrasound

Sonography has been used in medical practice since the mid-1950s, when they tried to investigate the functional state of the heart and central nervous system using this method [46]. It is based on the registration of the propagation and reflection of ultrasonic waves in the body tissues. Sonographic methods have been introduced in the anesthesiology practice, relatively recently. At present, this method has become the most accessible and is used for both diagnosis and control of manipulations in order to reduce the risk of complications [47]. Compared to radiography, sonography provides higher sensitivity and specificity values.

I. Sonography of the nervous system. Assessment of a number of nervous system parameters is one of the areas of application of sonography, when it can be a reasonable alternative to invasive methods. Along with invasive methods for assessing intracranial pressure (intraventricular pressure), it is possible to diagnose intracranial hypertension (ICH) based on indirect signs. Traditionally, intracranial hypertension is diagnosed by optic papilla edema while studying the fundus [48]. However, it is possible to assess the state of this anatomical structure with sonography. The diameter of the optic papilla of more than 5.2 cm indicates intracranial hypertension. The high efficiency of the method has been confirmed in a number of studies [49,50,51]. Its advantages include: availability, easiness of implementation, low invasiveness, no radiation load. At the same time, the technique does not allow to determine the causes of ICH because of its non-specificity; in addition, it is difficult to use it when the eyeball is damaged. The effectiveness of this method can be assessed by the G. Ravishankar's works (2008); the study of the optic nerve sheath is a sensitive ICH screening method, especially in the case of massive admission of patients or in the non-hospital setting [52]. The positive experience while using this technique was also described by J. Irazuzta (2016) and P. del Saz-Saucedo (2016) [53, 54]. On the other hand, A. Le (2009) pointed out that the use of this screening in pediatric practice is not enough for diagnosis; it is prob-

довать функциональное состояние сердца и центральной нервной системы [46]. В его основе лежит регистрация распространения и отражения ультразвуковых волн в тканях организма. В анестезиологической практике ультразвуковые методы стали применять сравнительно недавно. В настоящее время этот метод стал наиболее доступным и применяется как для диагностики, так и для контроля выполняемых манипуляций с целью снижения риска развития осложнений [47]. По сравнению с рентгенографией, УЗ обладает более высокой чувствительностью и специфичностью.

I. УЗ диагностика состояния нервной системы. Одной из областей применения УЗ исследования представляется оценка ряда показателей нервной системы, когда УЗ может быть разумной альтернативой инвазивным методам. Наряду с инвазивными методами оценки внутричерепного давления (внутрижелудочковое давление), существует возможность проводить диагностику внутричерепной гипертензии (ВЧГ) по косвенным признакам. Традиционно наличие внутричерепной гипертензии диагностируют по отеку соска зрительного нерва при исследовании глазного дна [48]. Однако оценить состояние данной анатомической структуры можно и при использовании УЗИ. Диаметр соска зрительного нерва более 5,2 см указывает на развитие внутричерепной гипертензии. Высокая эффективность метода была доказана в ряде исследований [49–51]. К его преимуществам относятся: доступность, простота выполнения, малая инвазивность, отсутствие лучевой нагрузки. В то же время методика не позволяет определить причины ВЧГ, ввиду своей неспецифичности, кроме того, ее применение затруднительно при повреждении глазного яблока. Об эффективности данного метода можно судить по работе G. Ravishankar (2008), исследование оболочки зрительного нерва является чувствительным скрининговым методом ВЧГ, особенно в случае массивного поступления пострадавших или во внегоспитальных условиях [52]. J. Irazuzta (2016) и P. del Saz-Saucedo (2016) также получили положительный опыт применения метода [53, 54]. С другой стороны, A. Le (2009) указала, что применение этого скрининга в педиатрической практике недостаточно для постановки диагноза, связано это, по-видимому, с недостаточным опытом врачей-интенсивистов. Кооперация с детскими офтальмологами позволила значительно повысить эффективность метода [55].

II. УЗ диагностика состояния дыхательной системы. Проведение ультразвукового обследования непосредственно легочной ткани невыполнимо, это связано с наличием в легких воздуха, который отражает УЗ-сигнал [56]. Несмотря на это, использование ультразвука позволяет косвенно определять наличие воздуха и жидкости в плевральной полости [57]. Применение сонографии эффективно для

ably due to the lack of experience of intensive care physicians. Cooperation with pediatric ophthalmologists has significantly improved the efficiency of the method [55].

II. Sonography of the respiratory system. Sonographic examination of the lung tissue seems impossible because of the air in the lungs, which reflects the ultrasonic signal [56]. Despite this obstacle, the use of ultrasound can indirectly determine the presence of air and fluid in the pleural cavity [57]. The sonography is effective in diagnosing pneumothorax. The method is based on the phenomenon of disappearance of friction between visceral and parietal pleurae (sliding). The method allows assessing the presence of pathological alterations at a prehospital stage [58], during surgery or while in intensive care unit. Determination of pneumothorax by the sonography is a simple procedure and does not require in-depth training; a two-hour course is enough [59]. Determination of pleural effusion is also easy; moreover, the use of sonography allows to differentiate between transudate and exudate [60] and evaluate the volume of the pleural cavity [61].

Sonography is used to diagnose acute respiratory distress syndrome (ARDS), identifying signs of lung tissue consolidation. Along with the diagnostic potential, the practical significance of the method is in reducing the need for chest radiography and computed tomography, i.e. in reducing the radiation load. Some researchers even point to a greater diagnostic breadth of sonography compared to chest X-ray [62]. High specificity of the technique and the fastness of its implementation may also be considered as advantages of sonography [63]. In addition, the characteristic features allow to make differential diagnosis of ARDS/ALI with cardiogenic pulmonary edema [64]. On the other hand, the method has some limitations that include rib injury, subcutaneous emphysema, and obesity [65].

Chest ultrasound can be used to diagnose pulmonary embolism [66]. Pulmonary tissue compaction in combination with pleural effusion is the diagnostic criterion for PE. This conclusion is confirmed by the meta-analysis published by A. Squizzato [67]; sonography is a reliable method for assessing pulmonary embolism, if there is no access or if there are contraindications for contrast-enhanced computed tomography (CT).

Sonography is also used to assess the state of the upper respiratory tract, the bottom of the oral cavity and the structures of the larynx, to detect masses, abscesses, cysts or epiglottitis, which can worsen the visualization during laryngoscopy, as well as to diagnose maxillary sinusitis before nasotracheal intubation [68]. There is evidence that ultrasound can be used to detect difficult airways. According to T. Ezri, a large volume of soft tissues at the level of vocal cords predict difficulties in intubation. Sonography was as effective as magnetic resonance imaging (MRI) in calculation of the tissue volume [69]. T. Ezri's findings were confirmed by S. Adhikari [70]. Ultrasound examination of

определения пневмоторакса. В основе метода лежит феномен исчезновения признака трения висцеральной и париетальной плевры (слайдинг). Метод позволяет оценивать наличие патологии как на догоспитальном этапе [58], так и во время оперативного вмешательства или в отделении реанимации. Определение пневмоторакса с помощью УЗ является простой процедурой и не требует углубленной подготовки, достаточно 2-х часового курса [59]. Определение плеврального выпота также не составляет труда, более того, применение сонографии позволяет достоверно дифференцировать транссудат от экссудата [60] и измерить объем содержимого в плевральной полости [61].

Сонографию применяют для диагностики острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), определяя признаки консолидации легочной ткани. Наряду с диагностическими возможностями, практическая значимость метода заключается в снижении потребности в рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки, т.е. уменьшении лучевой нагрузки. Некоторые исследователи даже указывают на большую диагностическую широту сонографии по сравнению с рентгенографией грудной клетки [62]. К преимуществам УЗ, в этих случаях, можно отнести высокую специфичность метода и быстроту его выполнения [63]. Кроме того, наличие характерных признаков позволяет проводить дифференциальную диагностику ОПЛ/ОРДС с кардиогенным отеком легких [64]. С другой стороны, метод имеет и некоторые ограничения, например, применение у пациентов с повреждением ребер, подкожной эмфиземой, ожирением [65].

УЗИ грудной клетки можно использовать для диагностики тромбоэмболии легочной артерии [66]. Диагностическими критериями ТЭЛА является уплотнение легочной ткани в сочетании с плевральным выпотом. Этот тезис подтверждается мета-анализом A. Squizzato [67]. УЗ является достоверным методом оценки эмболии легочной артерии, если нет доступа или есть противопоказания к применению компьютерной томографии (КТ) с контрастированием.

Ультразвук применяют и для оценки состояния верхних дыхательных путей, дна полости рта и структур гортаноглотки, выявления объемных образований, абсцессов, кист или эпиглоттита, способных ухудшить визуализацию гортани при ларингоскопии, а также диагностировать синусит верхнечелюстной пазухи перед назотрахеальной интубацией [68]. Имеются свидетельства, что УЗИ может быть применено для выявления трудных дыхательных путей. По мнению T. Ezgi, выраженный объем мягких тканей на уровне голосовых складок является предиктором трудной интубации. Для расчета объема ткани УЗИ было не менее эффективно, чем магнитно-резонансная томография (МРТ) [69]. Результаты исследования T. Ezgi нашли подтверждение в работе S. Adhikari [70].

the laryngopharynx from intraoral, sublingual access is another option for diagnosing difficult airways. Impossibility to visualize the hyoid bone is considered a predictor of difficult intubation. The obligatory need for local anesthesia and sedation to help patient to tolerate the procedure considers as a negative element of laryngopharynx sonography [71].

III. Sonography of the cardiovascular system.

Sonography is intensively a comprehensive technique a comprehensive study of the cardiovascular system [72, 73]. Echocardiography (EchoCG) allows to determine pericardial effusion quickly, to conduct a differential diagnosis between asystole and electromechanical dissociation, to identify the causes of its development [74].

Cardiac output (CO) assessment

In contrast to the intensive care practice, the potential of transthoracic sonography during surgery to assess cardiac output is limited, due to involvement of a zone for subcostal access in the surgical field. In such cases CO is investigated by transesophageal or suprasternal access (USCOM — ultrasonic cardiac output monitor) [75]. In 1986, J. Mark compared the percutaneous echocardiography findings with those obtained by thermodilution in cardiac patients. On the one hand, sonographic data on the diameter of aorta required for measurement of CO correlated poorly with the data of surgeons' visual observations. On the other hand, the time to perform echocardiography and the variability of the data obtained was less than with thermodilution. It has been pointed out that echocardiography is indicated in patients, when the use of invasive methods is impossible [76]. Later, in 2008, W. Knirsch compared the results obtained using prepulmonary thermodilution and suprasternal Doppler (USCOM) in cardiosurgical patients. The data obtained were not in favor of sonography [77]. However, according to Lai-Sze Grace Wong, the use of USCOM is acceptable for the assessment of CO, especially when the dynamics of parameters is important, not their absolute value. Unfortunately, the potential of USCOM is limited by the inability to measure the pressure in the pulmonary artery. The safety of its application in comparison with thermodilution is the obvious advantage of sonography [78]. In addition, ultrasound imaging permits to determine massive embolism in pulmonary vessels [79], masses in heart cavities, and the effectiveness of external pacing [80]. Sonographic examination of the inferior vena cava diameter allows to indirectly assess preload and its changes in response to therapy [81]. Similarly, information can be obtained during an examination of the jugular vein, if access to the abdomen and chest is difficult [82]. With sufficient experience, it is possible to assess the state of the valvular apparatus, to identify myocardial ischemia, hypokinesis zones and determine aneurysms [83]. There are various algorithms for assessing the state of the cardiovascular system using sonography, for example, FATE,

Другой вариант диагностики трудных дыхательных путей заключается в УЗИ органов гортаноглотки из внутриротового, подъязычного доступа. Предиктором трудной интубации рассматривается невозможность визуализации подъязычной кости. Негативным моментом является необходимость местной анестезии и седации, чтобы пациент мог перенести процедуру [71].

III. УЗ диагностика состояния сердечно-сосудистой системы. Сонография достаточно широко используется для всестороннего исследования состояния сердечно-сосудистой системы [72, 73]. Эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет быстро определить наличие перикардального выпота, провести дифференциальную диагностику между асистолией и электромеханической диссоциацией, выявить причины ее развития [74].

Оценка сердечного выброса (СВ)

В отличие от практики в интенсивной терапии, возможность использования трансторакальной сонографии во время операции для оценки сердечного выброса ограничена, что связано с вовлечением в операционное поле зоны для субкостального доступа. В таких случаях СВ исследуют чрезпищеводным или супрастернальным доступом (USCOM — ultrasonic cardiac output monitor) [75]. В 1986 году J. Mark сравнил данные чрезпищеводного ЭхоКГ с результатами, полученными методом термодилуции у кардиохирургических пациентов. С одной стороны, данные сонографии относительно диаметра аорты, необходимые для измерения СВ плохо коррелировали с данными визуального наблюдения хирургов. С другой, время на выполнение ЭхоКГ и вариабельность получаемых данных была меньше, чем при термодилуции. По мнению автора, ЭхоКГ показано пациентам, у которых применение инвазивных методов невыполнимо [76]. Позднее, в 2008 году W. Knirsch сравнил результаты полученной с помощью препульмональной термодилуции и посредством супрастернального доплера (USCOM) у кардиохирургических больных. Полученные данные были не в пользу сонографии [77]. Однако, по мнению Lai-Sze Grace Wong применение USCOM допустимо для оценки СВ, особенно когда важна динамика показателей, а не их абсолютное значение. К сожалению, возможности применения USCOM ограничены невозможностью измерить давление в легочной артерии. Очевидным преимуществом сонографии остается безопасность ее применения по сравнению с термодилуцией [78]. Помимо этого, УЗ визуализация позволяет определить массивную эмболию в легочных сосудах [79], наличие образований в полостях сердца, эффективность внешней кардиостимуляции [80]. УЗ исследование диаметра нижней полой вены позволяет косвенно оценить преднагрузку, а также ее изменения в ответ на проводимую терапию [81]. Подобным

FEEL, FoCUS [84–86]. The use of such algorithms allows to quickly obtain a comprehensive and dynamic assessment of the cardiovascular system.

Ensuring safety while performing manipulations

Maintenance of airway patency. It is known that tracheal intubation is a key moment to ensure the patency of the respiratory tract. Unrecognized unsuccessful tracheal intubation can lead to the development of severe, life-threatening complications. At present, this problem has become irrelevant due to the inclusion of capnography and pulse oximetry in the basic standard of anesthetic monitoring. On the other hand, the use of capnography does not exclude endobronchial intubation. In addition, it is not informative in cardiac arrest [87].

The availability of ultrasound in anesthetic practice allowed to use it for verification of ETT position. Unfortunately, it is impossible to exercise direct control during ETT. This is due to the presence of air in the trachea and the dispersion of the ultrasonic wave. As a result, all evaluation methods are based on indirect characteristics. The work of Blake Weaver (2006) is noteworthy; it reports on the verification of the ETT position that has been determined based on the presence of the sliding phenomenon, namely the sonographic signs of friction of pleura leaves against each other during respiratory movements. Accordingly, in the case of unintentional intubation of the esophagus, this phenomenon is absent, and in the case of endobronchial intubation it is observed unilaterally. The effectiveness is the main advantage of this technique, regardless of the state of blood circulation (when capnography cannot be used) or overweight leading to deterioration of the auscultative picture. Pneumothorax is the limiting factor of this diagnostic technique [88].

Another option for determining the position of ETT is to place the sensor across the trachea above the sternal notch. During ETT, there is a decrease in the volume of the echo-positive shadow (the so-called comet tail) behind the thyroid cartilage. In the case of esophageal intubation, on the contrary, a second, similar artifact is found. This phenomenon is called a «double tract sign». The authors used this technique in emergency medicine, using capnography as a reference technique. In their opinion, the use of sonography was not much inferior to capnography, and was even more effective in tracheal intubation in patients with cardiac arrest. Nevertheless, the disadvantages of the method were also specified, such as the inability to differentiate between endotracheal and endobronchial intubation. In addition, certain skills in operation with ultrasound are required for a quick assessment of the situation [89].

Puncture tracheostomy is another area of application of sonography which is used to facilitate it [90]. This is true in patients with complex anatomy of the anterior surface of the neck (obesity) and especially in combination with the situation of «I cannot intubate,

образом можно получить информацию при исследовании яремной вены, в том случае, если доступ к брюшной полости и грудной клетке затруднен [82]. При достаточном опыте работы можно оценить состояние клапанного аппарата сердца, выявить ишемию миокарда, зоны гипокинеза, определить наличие аневризм [83]. Существуют различные алгоритмы оценки состояния сердечно-сосудистой системы при помощи сонографии, например, FATE, FEEL, FoCUS [84–86]. Применение подобных алгоритмов позволяет быстро получить комплексную и динамическую оценку состояния сердечно-сосудистой системы.

Обеспечение безопасности при выполнении манипуляций

Поддержание проходимости дыхательных путей. Как известно, выполнение интубации трахеи является ключевым моментом обеспечения проходимости дыхательных путей. Своевременно не распознанная неудачная интубация трахеи может привести к развитию тяжелых, жизнеугрожающих осложнений. В настоящее время эта проблема стала утрачивать актуальность в связи с включением капнографии и пульсоксиметрии в базовый стандарт анестезиологического мониторинга. С другой стороны, использование капнографии не исключает эндобронхиальной интубации. Кроме того, она неинформативна при остановке сердца [87].

Доступность использования УЗИ в анестезиологической практике позволило применять его для верификации положения ЭТТ. К сожалению, осуществлять непосредственный контроль во время проведения ЭТТ невозможно. Это связано с присутствием воздушной среды в трахее, и рассеиванием УЗ-волны. Вследствие этого все оценочные методы основаны на косвенных признаках. Примечательна работа Blake Weaver (2006), в которой сообщается о верификации положения ЭТТ осуществляли по наличию феномена слайдинга, а именно УЗ-картине трения листков плевры друг о друга во время дыхательных движений. Соответственно, при непреднамеренной интубации пищевода этот феномен отсутствует, а при эндобронхиальной интубации наблюдается унилатерально. Основным преимуществом данной методики является эффективность, вне зависимости от состояния кровообращения (когда не может быть использована капнография) или избыточного веса, приводящего к ухудшению аускультативной картины. Лимитирующим фактором диагностического приема является наличие пневмоторакса [88].

Другой вариант определения положения ЭТТ сводится к размещению УЗ-датчика поперек трахеи над грудинной вырезкой. При проведении ЭТТ происходит уменьшение объема эхопозитивной тени (т.н. хвост кометы) за щитовидным хрящом. В случае интубации пищевода, напротив, обнаруживается второй, похожий артефакт. Этот фено-

мен «so I cannot ventilate» provided that the sonographic equipment is at hand [91].

Ultrasound imaging during manipulations

The use of ultrasound imaging opens up new opportunities for safe puncture and catheterization of blood vessels as it becomes possible to trace the path of the needle until penetration into the vessel. This reduces the number of attempts and time to perform manipulation; it makes possible to avoid damage to the surrounding structures [92]. Doppler imaging or color Doppler mapping can be used to simplify vascular differentiation. In particular, the efficacy and safety of ultrasound guidance in jugular vein catheterization is confirmed by Brass P. [93].

In a similar way and equally effectively, it is possible to perform regional blockades of peripheral nerves and plexuses and to control the spread of local anesthetic [94].

Sonography has found its role as a method ensuring safety in the evacuation of the pericardial cavity content during exudation or hemopericardium avoiding the injury to the myocardium [95].

Application of infrared radiation

To solve the problem of performing venipuncture in difficult circumstances, particularly in children, patients with obesity, dark skin, who have undergone frequent infusions, suffering from drug addiction, the method of near infrared spectroscopy is used [96]. The method is based on the use of light sources at a wavelength of 700-900 nm, because hemoglobin and blood plasma absorb this radiation better than the surrounding tissue. After processing, the resulting image is projected on the surface of the patient's skin in real time displaying the location of the venous bed [97]. The advantages of the method are obvious. They include a decrease in the number of puncture attempts and, therefore, such complications as damage to the vascular wall, development of hematomas, thrombosis, phlebitis, embolism, and infectious complications [98]. The effectiveness of the method is illustrated by the study of F. Chiao (2013). He confirmed that in patients at risk (patients with obesity, dark skin) visualization of vessels using IR radiation was easier than in regular attempts [99]. On the other hand, in the same year, J. de Graaf investigated the potential of vascular cannulation using IR radiation in children. Indeed, visualization was simplified, which, however, did not increase the chances of successful catheter installation [100]. Similar data were presented by O. van der Woude: in this study, the device for IR radiation was of limited benefit only in dealing with children with initially difficult cannulation [101].

Conclusion

The variety of imaging methods gives a modern clinician the ability to make a comprehensive diagnosis with a prompt result. Perioperative safety is di-

мен называется «признаком двойного пути». Авторы применяли эту методику в экстренной медицине, используя для контроля капнографию. По их мнению, применение УЗ-диагностики мало чем уступало капнографии, и даже было эффективнее при интубации трахеи у пациентов с остановкой сердечной деятельности. Тем не менее, были указаны и недостатки метода, например, невозможность дифференцировать эндотрахеальную и эндобронхальную интубацию. Кроме того, для быстрой оценки ситуации необходим определенный навык работы с УЗ [89].

Еще одной областью применения сонографии является облегчение выполнения пункционной трахеостомы [90]. Это актуально у пациентов со сложной анатомией передней поверхности шеи (ожирение) и особенно в сочетании с ситуацией «не могу интубировать, не могу вентилировать» при условии, что УЗ-аппарат находится под рукой [91].

Ультразвуковая визуализация при выполнении манипуляций

Применение ультразвуковой визуализации открывает новые возможности безопасного выполнения пункции и катетеризации сосудов поскольку появляется возможность проследить путь иглы вплоть до проникновения в сосуд. Благодаря этому уменьшается количество попыток и время на выполнение манипуляции, удается избежать повреждений окружающих структур [92]. Для упрощения дифференцирования сосудов можно проводить доплерографию или использовать цветное доплеровское картирование. В частности, эффективность и безопасность УЗ наведения при катетеризации яремной вены подтверждается работой Brass P. [93].

Схожим образом и столь же эффективно возможно выполнение регионарных блокад периферических нервов и сплетений, контроль за распространением местного анестетика [94].

Применение сонографии нашло место как метод обеспечения безопасности при эвакуации содержимого перикардальной полости при выпоте или гемоперикарде, избегая травмирования миокарда [95].

Применение инфракрасного излучения

Для решения проблемы выполнения венопункции в сложных обстоятельствах, в частности у детей, пациентов с ожирением, смуглой кожей, перенесших частые инфузии, страдающих наркоманией, применяют метод ближней инфракрасной спектроскопии [96]. В основе метода лежит применение источников света с длиной волны (700–900 нм), так как гемоглобин и плазма крови поглощают это излучение лучше, чем окружающие ткани. Полученное изображение после обработки проецируется на поверхность кожи пациента в

directly related to the implementation of various manipulations and the fastness of diagnosis in patients on the operating table, in intensive care units and even at the scene of an accident or disaster. In such situations, various imaging techniques allow to perform a manipulation under the control of vision quickly and accurately without damage to anatomical structures and, therefore, without severe complications. The task of prompt diagnosis in urgent surgery, when patient's life depends on intensivist's correct actions, is still urgent. Presented considerations suggest that imaging is a comprehensive field in medicine that ensures a higher level of patient safety.

Therefore, the imaging techniques that is becoming more available as an additional tool to facilitate the work of an anesthesiologist requires implementation in clinical practice on an everyday base.

режиме реального времени, отображая расположение венозного русла [97]. Преимущества метода очевидны. Это уменьшение числа попыток пункции и, соответственно, таких осложнений как повреждение сосудистой стенки, развитие гематом, тромбозов, флебитов, эмболий, инфекционных осложнений [98]. Эффективность метода иллюстрирует исследование F. Chiao (2013). Он подтвердил, что у пациентов группы риска (пациенты с ожирением, смуглой кожей) визуализация сосудов при применении ИК-излучения была легче, чем при штатных попытках [99]. С другой стороны, в том же году J. de Graaf исследовал возможность канюляции сосудов с использованием ИК-излучения у детей. Действительно, визуализация упрощалась, что, однако, не увеличивало шансы успешной установки катетера [100]. Похожие данные представила O. van der Woude, в этом исследовании устройство для ИК-излучения представляло ограниченную пользу только у детей с исходно трудной канюляцией [101].

Заключение

Многообразие методов визуализации наделяет современного клинициста возможностью производить комплексную диагностику с быстрым получением результата. Периоперационное обеспечение безопасности напрямую связано с выполнением различных манипуляций и быстротой постановки диагноза у пациентов на операционном столе, в отделениях реанимации и интенсивной терапии и даже на месте происшествия или катастрофы. В таких ситуациях различные методы визуализации позволяют под контролем зрения быстро и точно, а зачастую прецизионно, выполнить манипуляцию без повреждения анатомических структур и, соответственно, без развития тяжелых осложнений. Не менее актуальной является задача быстрой постановки диагноза в

ургентной хирургии, когда от правильной тактики анестезиолога-реаниматолога зависит жизнь пациента. Все это позволяет думать, что визуализация, обеспечивающая более высокий уровень безопасности пациентов, является новым направлением в медицине.

Литература

1. Gupta P.K., Gupta K., Dwivedi A.N., Jain M. Potential role of ultrasound in anesthesia and intensive care. *Anesth. Essays Res.* 2011; 5 (1): 11–19. DOI: 10.4103/0259-1162.84172. PMID: 25885294
2. Conroy P.H., Luyet C., McCartney C.J., McHardy P.G. Real-time ultrasound-guided spinal anaesthesia: a prospective observational study of a new approach. *Anesthesiol. Res. Pract.* 2013; 2013: 525818. DOI: 10.1155/2013/525818. PMID: 23365568
3. Bouhemad B., Zhang M., Lu Q., Rouby J.J. Clinical review: bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit. Care.* 2007; 11 (1): 205. DOI: 10.1186/cc5668. PMID: 17316468
4. Mittal A.K., Gupta N. Intraoperative lung ultrasound: a clinicodynamic perspective. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2016; 32 (3): 288–297. DOI: 10.4103/0970-9185.188824. PMID: 27625474
5. Maecken T., Zinke H., Zenz M., Grau T. In welcher Weise sollte ein Anästhesist sonographieren können? *Anaesthesist.* 2011; 60 (3): 203–213. DOI: 10.1007/s00101-011-1869-0. PMID: 21506023
6. Vezzani A., Manca T., Vercelli A., Braghieri A., Magnacavallo A. Ultrasonography as a guide during vascular access procedures and in the diagnosis of complications. *J. Ultrasound.* 2013; 16 (4): 161–170. DOI: 10.1007/s40477-013-0046-5. PMID: 24432170
7. Ramai D., Zakhia K., Etienne D., Reddy M. Philipp Bozzini (1773–1809): the earliest description of endoscopy. *J. Med. Biogr.* 2018; 26 (2): 137–141. DOI: 10.1177/0967772018755587. PMID: 29405817
8. Shah J. Endoscopy through the ages. *BJU Int.* 2002; 89 (7): 645–652. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.02726.x. PMID: 11966619
9. Hörmann K. Gustav Killian and his work — a dawn of endoscopy. *Nihon Kikan Shokudoka Gakkai Kaiho.* 1999; 50 (1): 31–36. DOI: 10.2468/jbes.50.31
10. Алиев А.В. История бронхоскопии. *Дальневосточный мед. журнал.* 2011; 3: 121–124.
11. Becker H. Dr. Friedel's respiration bronchoscope; a new special instrument for universal bronchoscopy including esophagoscopy. *Dtsch. Gesundheitsw.* 1956; 11 (7): 221–227. PMID: 13317541
12. Panchabhai T.S., Mehta A.C. Historical perspectives of bronchoscopy. Connecting the dots. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 631–641. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201502-089PS. PMID: 25965540
13. Schiffman G. Bronchoscopy procedure: definition & complications. *eMedicineHealth*; 2018. https://www.emedicinehealth.com/bronchoscopy/article_em.htm#what_is_bronchoscopy
14. Ikeda S., Yanai N., Ishikawa S. Flexible bronchofiberscope. *Keio J. Med.* 1968; 17 (1): 1–16. DOI: 10.2302/kjm.17.1. PMID: 5674435
15. Ahmed A., Azim A. Difficult tracheal intubation in critically ill. *J. Intensive Care.* 2018; 6: 49. DOI: 10.1186/s40560-018-0318-4. PMID: 30123510
16. Jain P., Chatrath V., Sharan R., Bala A., Ranjana, Sudha. The efficacy of combined regional nerve blocks in awake orotracheal fiberoptic intubation. *Anesth. Essays Res.* 2016; 10 (2): 255–261. DOI: 10.4103/0259-1162.171443. PMID: 27212757
17. Зайцев А.Ю., Дубровин К.В., Светлов В.А. Выбор метода интубации трахеи в восстановительно-реконструктивной челюстно-лицевой хирургии при «трудных дыхательных путях». *Анестезиология и реаниматология.* 2016; 61 (3): 173–177. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-173-177. PMID: 29465200
18. Chen K.Y., Lin S.K., Hsiao C.L., Hsu W.T., Tsao S.L. Use of a video fiberoptic bronchoscope to assist double-lumen endobronchial tube intubation in a patient with a difficult airway. *Acta Anaesthesiol. Taiwan.* 2011; 49 (1): 26–28. DOI: 10.1016/j.aat.2011.02.002. PMID: 21453900
19. Izumo T., Sasada S., Aso T., Nasu K., Arai Y. (eds.). Respiratory endoscopy. Singapore: Springer Singapore; 2017: 299. DOI: 10.1007/978-981-287-916-5. ISBN 978-981-287-914-1
20. Груздев В.Е., Горобец Е.С., Афанасенков А.А. Новые возможности раздельной интубации при торакальных операциях у пациентов с измененной трахеобронхиальной анатомией. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (1): 27–31. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-27-31
21. Levy-Faber D., Malyanker Y., Nir R.R., Best L.A., Barak M. Comparison of VivaSight double-lumen tube with a conventional double-lumen tube in adult patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery. *Anaesthesia.* 2015; 70 (11): 1259–1263. DOI: 10.1111/anae.13177. PMID: 26192743

Таким образом, комплекс методов визуализации становится гораздо большим, нежели дополнительным инструментом, позволяющим облегчить работу анестезиолога, но отдельным направлением, требующим внедрения в повседневную практику.

References

1. Gupta P.K., Gupta K., Dwivedi A.N., Jain M. Potential role of ultrasound in anesthesia and intensive care. *Anesth. Essays Res.* 2011; 5 (1): 11–19. DOI: 10.4103/0259-1162.84172. PMID: 25885294
2. Conroy P.H., Luyet C., McCartney C.J., McHardy P.G. Real-time ultrasound-guided spinal anaesthesia: a prospective observational study of a new approach. *Anesthesiol. Res. Pract.* 2013; 2013: 525818. DOI: 10.1155/2013/525818. PMID: 23365568
3. Bouhemad B., Zhang M., Lu Q., Rouby J.J. Clinical review: bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit. Care.* 2007; 11 (1): 205. DOI: 10.1186/cc5668. PMID: 17316468
4. Mittal A.K., Gupta N. Intraoperative lung ultrasound: a clinicodynamic perspective. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2016; 32 (3): 288–297. DOI: 10.4103/0970-9185.188824. PMID: 27625474
5. Maecken T., Zinke H., Zenz M., Grau T. In welcher Weise sollte ein Anästhesist sonographieren können? *Anaesthesist.* 2011; 60 (3): 203–213. DOI: 10.1007/s00101-011-1869-0. PMID: 21506023
6. Vezzani A., Manca T., Vercelli A., Braghieri A., Magnacavallo A. Ultrasonography as a guide during vascular access procedures and in the diagnosis of complications. *J. Ultrasound.* 2013; 16 (4): 161–170. DOI: 10.1007/s40477-013-0046-5. PMID: 24432170
7. Ramai D., Zakhia K., Etienne D., Reddy M. Philipp Bozzini (1773–1809): the earliest description of endoscopy. *J. Med. Biogr.* 2018; 26 (2): 137–141. DOI: 10.1177/0967772018755587. PMID: 29405817
8. Shah J. Endoscopy through the ages. *BJU Int.* 2002; 89 (7): 645–652. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.02726.x. PMID: 11966619
9. Hörmann K. Gustav Killian and his work — a dawn of endoscopy. *Nihon Kikan Shokudoka Gakkai Kaiho.* 1999; 50 (1): 31–36. DOI: 10.2468/jbes.50.31
10. Aliiev A.V. The history of bronchoscopy. *Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal.* 2011; 3: 121–124. [In Russ.]
11. Becker H. Dr. Friedel's respiration bronchoscope; a new special instrument for universal bronchoscopy including esophagoscopy. *Dtsch. Gesundheitsw.* 1956; 11 (7): 221–227. PMID: 13317541
12. Panchabhai T.S., Mehta A.C. Historical perspectives of bronchoscopy. Connecting the dots. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 631–641. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201502-089PS. PMID: 25965540
13. Schiffman G. Bronchoscopy procedure: definition & complications. *eMedicineHealth*; 2018. https://www.emedicinehealth.com/bronchoscopy/article_em.htm#what_is_bronchoscopy
14. Ikeda S., Yanai N., Ishikawa S. Flexible bronchofiberscope. *Keio J. Med.* 1968; 17 (1): 1–16. DOI: 10.2302/kjm.17.1. PMID: 5674435
15. Ahmed A., Azim A. Difficult tracheal intubation in critically ill. *J. Intensive Care.* 2018; 6: 49. DOI: 10.1186/s40560-018-0318-4. PMID: 30123510
16. Jain P., Chatrath V., Sharan R., Bala A., Ranjana, Sudha. The efficacy of combined regional nerve blocks in awake orotracheal fiberoptic intubation. *Anesth. Essays Res.* 2016; 10 (2): 255–261. DOI: 10.4103/0259-1162.171443. PMID: 27212757
17. Zaytsev A.Yu., Dubrovin K.V., Svetlov V.A. The choice of tracheal intubation method in reconstructive maxillo-facial surgery with difficult airways. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2016; 61 (3): 173–177. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-173-177. PMID: 29465200. [In Russ.]
18. Chen K.Y., Lin S.K., Hsiao C.L., Hsu W.T., Tsao S.L. Use of a video fiberoptic bronchoscope to assist double-lumen endobronchial tube intubation in a patient with a difficult airway. *Acta Anaesthesiol. Taiwan.* 2011; 49 (1): 26–28. DOI: 10.1016/j.aat.2011.02.002. PMID: 21453900
19. Izumo T., Sasada S., Aso T., Nasu K., Arai Y. (eds.). Respiratory endoscopy. Singapore: Springer Singapore; 2017: 299. DOI: 10.1007/978-981-287-916-5. ISBN 978-981-287-914-1
20. Gruzdev V.E., Gorobets E.S., Afanasenkov A.A. New opportunities of intubation with a double lumen tube during thoracic surgery in the patients with abnormal tracheobronchial anatomy. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2018; 15 (1): 27–31. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-27-31. [In Russ.]
21. Levy-Faber D., Malyanker Y., Nir R.R., Best L.A., Barak M. Comparison of VivaSight double-lumen tube with a conventional double-lumen tube in adult patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery. *Anaesthesia.* 2015; 70 (11): 1259–1263. DOI: 10.1111/anae.13177. PMID: 26192743

22. Koopman E.M., Barak M., Weber E., Valk M.J., de Schepper R.T., Bouwman R.A., Huitink J.M. Evaluation of a new double-lumen endobronchial tube with an integrated camera (VivaSight-DL™): a prospective multicentre observational study. *Anaesthesia*. 2015; 70 (8): 962-968. DOI: 10.1111/anae.13068. PMID: 25827168
23. Schuepbach R., Grande B., Camen G., Schmidt A.R., Fischer H., Sessler D.I., Seifert B., Spahn D.R., Ruetzler K. Intubation with VivaSight or conventional left-sided double-lumen tubes: a randomized trial. *Can. J. Anesth.* 2015; 62 (7): 762-769. DOI: 10.1007/s12630-015-0329-8. PMID: 25663254
24. Gawłowski P., Smereka J., Madzala M., Cohen B., Ruetzler K., Szarpak L. Comparison of the ETView Single Lumen and Macintosh laryngoscopes for endotracheal intubation in an airway manikin with immobilized cervical spine by novice paramedics: a randomized crossover manikin trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (16): e5873. DOI: 10.1097/md.0000000000005873. PMID: 28422820
25. Healy D.W., Maties O., Hovord D., Kheterpal S. A systematic review of the role of videolaryngoscopy in successful orotracheal intubation. *BMC Anesthesiol.* 2012; 12 (1). DOI: 10.1186/1471-2253-12-32. PMID: 23241277
26. Pieters B.M.A., Maas E.H.A., Knape J.T.A., van Zundert A.A.J. Videolaryngoscopy vs. direct laryngoscopy use by experienced anaesthetists in patients with known difficult airways: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2017; 72 (12): 1532-1541. DOI: 10.1111/anae.14057. PMID: 28940354
27. Moore A., El-Bahrawy A., El-Mouallem E., Lattermann R., Hatzakorizian R., LiPishan W., Schricker T. Videolaryngoscopy or fiberoptic bronchoscopy for awake intubation of bariatric patients with predicted difficult airways — a randomised, controlled trial. *Anaesthesia*. 2017; 72 (4): 538-539. DOI: 10.1111/anae.13850. PMID: 28297109
28. Wilson W.M., Smith A.F. The emerging role of awake videolaryngoscopy in airway management. *Anaesthesia*. 2018; 73 (9): 1058-1061. DOI: 10.1111/anae.14324. PMID: 29790150
29. Mould R.F. The early history of X-ray diagnosis with emphasis on the contributions of physics 1895-1915. *Phys. Med. Biol.* 1995; 40 (11): 1741-1787. DOI: 10.1088/0031-9155/40/11/001. PMID: 8587931
30. Doi K. Diagnostic imaging over the last 50 years: research and development in medical imaging science and technology. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (13): R5-R27. DOI: 10.1088/0031-9155/51/13/r02. PMID: 16790920
31. Montalto M., Shay S., Le A. Evaluation of a mobile X-ray service for elderly residents of residential aged care facilities. *Aust. Health Rev.* 2015; 39 (5): 517. DOI: 10.1071/ah15059. PMID: 26072938
32. DeBoer S., Seaver M., Arndt K. Verification of endotracheal tube placement. *J. Emerg. Nurs.* 2003; 29 (5): 444-450. DOI: 10.1016/s0099-1767(03)00268-x. PMID: 14583718
33. Chiumello D., Froio S., Bouhemad B., Camporota L., Coppola S. Clinical review: lung imaging in acute respiratory distress syndrome patients — an update. *Crit. Care*. 2013; 17 (6): 243. DOI: 10.1186/cc13114. PMID: 24238477
34. Smith J.E., Hall E.J. The use of plain abdominal X-rays in the emergency department. *Emerg. Med. J.* 2009; 26 (3): 160-163. DOI: 10.1136/emj.2008.059113. PMID: 19234001
35. Sittig D.F., Ash J.S., Ledley R.S. The story behind the development of the first whole-body computerized tomography scanner as told by Robert S. Ledley. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2006; 13 (5): 465-469. DOI: 10.1197/jamia.M2127. PMID: 16799115
36. Shuaib A., Khan K., Whittaker T., Amlani S., Crumley P. Introduction of portable computed tomography scanners, in the treatment of acute stroke patients via telemedicine in remote communities. *Int. J. Stroke*. 2010; 5 (2): 62-66. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00408.x. PMID: 20446937
37. Зайцев А.Ю., Назарян Д.Н., Ким С.Ю., Дубровин К.В., Светлов В.А., Ховрин В.В. Особенности нейровизуализации верхнее- и нижнечелюстного нерва при стволовых регионарных блокадах. От парестезии к 3D-КТ-наведению. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 2: 44-47. PMID: 25055493
38. Weininger M., Mills J.C., Rumboldt Z., Bonaldi G., Huda W., Cianfoni A. Accuracy of CT guidance of lumbar facet joint block. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2013; 200 (3): 673-676. DOI: 10.2214/ajr.12.8829. PMID: 23436861
39. Greher M., Kirchmair L., Enna B., Kovacs P., Gustorff B., Kapral S., Moriggl B. Ultrasound-guided lumbar facet nerve block: accuracy of a new technique confirmed by computed tomography. *Anesthesiology*. 2004; 101 (5): 1195-1200. DOI: 10.1097/00000542-200411000-00020. PMID: 15505456
40. Han S.M., Kim S.H. A comparison of ultrasonic and X-ray methods for imaging the growth plate. *Proc. Inst. Mech. Eng. H*. 2005; 219 (4): 285-292. DOI: 10.1243/095441105x34284. PMID: 16050219
41. Perkins A.C., Yeoman P., Hindle A.J., Vincent R.M., Frier M., Winter R.J., Wastie M.L. Bedside nuclear medicine investigations in the intensive care unit. *Nucl. Med. Commun.* 1997; 18 (3): 262-268. DOI: 10.1097/00006231-199703000-00011. PMID: 9106781
42. Braunstein P., Song C.S. The uses and limitations of radiotopes in the investigation of gastrointestinal diseases. *Am. J. Dig. Dis.* 1975; 20 (1): 53-90. DOI: 10.1007/bf01073137. PMID: 1115053
22. Koopman E.M., Barak M., Weber E., Valk M.J., de Schepper R.T., Bouwman R.A., Huitink J.M. Evaluation of a new double-lumen endobronchial tube with an integrated camera (VivaSight-DL™): a prospective multicentre observational study. *Anaesthesia*. 2015; 70 (8): 962-968. DOI: 10.1111/anae.13068. PMID: 25827168
23. Schuepbach R., Grande B., Camen G., Schmidt A.R., Fischer H., Sessler D.I., Seifert B., Spahn D.R., Ruetzler K. Intubation with VivaSight or conventional left-sided double-lumen tubes: a randomized trial. *Can. J. Anesth.* 2015; 62 (7): 762-769. DOI: 10.1007/s12630-015-0329-8. PMID: 25663254
24. Gawłowski P., Smereka J., Madzala M., Cohen B., Ruetzler K., Szarpak L. Comparison of the ETView Single Lumen and Macintosh laryngoscopes for endotracheal intubation in an airway manikin with immobilized cervical spine by novice paramedics: a randomized crossover manikin trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (16): e5873. DOI: 10.1097/md.0000000000005873. PMID: 28422820
25. Healy D.W., Maties O., Hovord D., Kheterpal S. A systematic review of the role of videolaryngoscopy in successful orotracheal intubation. *BMC Anesthesiol.* 2012; 12 (1). DOI: 10.1186/1471-2253-12-32. PMID: 23241277
26. Pieters B.M.A., Maas E.H.A., Knape J.T.A., van Zundert A.A.J. Videolaryngoscopy vs. direct laryngoscopy use by experienced anaesthetists in patients with known difficult airways: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2017; 72 (12): 1532-1541. DOI: 10.1111/anae.14057. PMID: 28940354
27. Moore A., El-Bahrawy A., El-Mouallem E., Lattermann R., Hatzakorizian R., LiPishan W., Schricker T. Videolaryngoscopy or fiberoptic bronchoscopy for awake intubation of bariatric patients with predicted difficult airways — a randomised, controlled trial. *Anaesthesia*. 2017; 72 (4): 538-539. DOI: 10.1111/anae.13850. PMID: 28297109
28. Wilson W.M., Smith A.F. The emerging role of awake videolaryngoscopy in airway management. *Anaesthesia*. 2018; 73 (9): 1058-1061. DOI: 10.1111/anae.14324. PMID: 29790150
29. Mould R.F. The early history of X-ray diagnosis with emphasis on the contributions of physics 1895-1915. *Phys. Med. Biol.* 1995; 40 (11): 1741-1787. DOI: 10.1088/0031-9155/40/11/001. PMID: 8587931
30. Doi K. Diagnostic imaging over the last 50 years: research and development in medical imaging science and technology. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (13): R5-R27. DOI: 10.1088/0031-9155/51/13/r02. PMID: 16790920
31. Montalto M., Shay S., Le A. Evaluation of a mobile X-ray service for elderly residents of residential aged care facilities. *Aust. Health Rev.* 2015; 39 (5): 517. DOI: 10.1071/ah15059. PMID: 26072938
32. DeBoer S., Seaver M., Arndt K. Verification of endotracheal tube placement. *J. Emerg. Nurs.* 2003; 29 (5): 444-450. DOI: 10.1016/s0099-1767(03)00268-x. PMID: 14583718
33. Chiumello D., Froio S., Bouhemad B., Camporota L., Coppola S. Clinical review: lung imaging in acute respiratory distress syndrome patients — an update. *Crit. Care*. 2013; 17 (6): 243. DOI: 10.1186/cc13114. PMID: 24238477
34. Smith J.E., Hall E.J. The use of plain abdominal X-rays in the emergency department. *Emerg. Med. J.* 2009; 26 (3): 160-163. DOI: 10.1136/emj.2008.059113. PMID: 19234001
35. Sittig D.F., Ash J.S., Ledley R.S. The story behind the development of the first whole-body computerized tomography scanner as told by Robert S. Ledley. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2006; 13 (5): 465-469. DOI: 10.1197/jamia.M2127. PMID: 16799115
36. Shuaib A., Khan K., Whittaker T., Amlani S., Crumley P. Introduction of portable computed tomography scanners, in the treatment of acute stroke patients via telemedicine in remote communities. *Int. J. Stroke*. 2010; 5 (2): 62-66. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00408.x. PMID: 20446937
37. Zaytsev A.Yu., Nazaryan D.N., Kim S.Yu., Dubrovин K.V., Svetlov V.A., Chovrin V.V. Features of maxillary and mandibular nerves imaging during stem regional blockades. From paraesthesia to 3D-CT guidance. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2014; 2: 44-47. PMID: 25055493. [In Russ.]
38. Weininger M., Mills J.C., Rumboldt Z., Bonaldi G., Huda W., Cianfoni A. Accuracy of CT guidance of lumbar facet joint block. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2013; 200 (3): 673-676. DOI: 10.2214/ajr.12.8829. PMID: 23436861
39. Greher M., Kirchmair L., Enna B., Kovacs P., Gustorff B., Kapral S., Moriggl B. Ultrasound-guided lumbar facet nerve block: accuracy of a new technique confirmed by computed tomography. *Anesthesiology*. 2004; 101 (5): 1195-1200. DOI: 10.1097/00000542-200411000-00020. PMID: 15505456
40. Han S.M., Kim S.H. A comparison of ultrasonic and X-ray methods for imaging the growth plate. *Proc. Inst. Mech. Eng. H*. 2005; 219 (4): 285-292. DOI: 10.1243/095441105x34284. PMID: 16050219
41. Perkins A.C., Yeoman P., Hindle A.J., Vincent R.M., Frier M., Winter R.J., Wastie M.L. Bedside nuclear medicine investigations in the intensive care unit. *Nucl. Med. Commun.* 1997; 18 (3): 262-268. DOI: 10.1097/00006231-199703000-00011. PMID: 9106781
42. Braunstein P., Song C.S. The uses and limitations of radiotopes in the investigation of gastrointestinal diseases. *Am. J. Dig. Dis.* 1975; 20 (1): 53-90. DOI: 10.1007/bf01073137. PMID: 1115053

43. Frier M., Ellis J., Aslam M. Stability of radiopharmaceuticals during administration to the intensive care patient. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1996; 21 (3): 149-153. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1996.tb00014.x. PMID: 8873847
44. Jones J.G., Wardrop C.A. Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice. *Br. J. Anaesth.* 2000; 84 (2): 226-235. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013407. PMID: 10743457
45. Iijima T., Iwao Y., Sankawa H. Circulating blood volume measured by pulse dye-densitometry: comparison with (131)I-HSA analysis. *Anesthesiology.* 1998; 89 (6): 1329-1335. DOI: 10.1097/0000542-199809160-00052. PMID: 9856706
46. Baker J. The history of sonographers. *J. Ultrasound Med.* 2005; 24 (1): 1-14. DOI: 10.7863/jum.2005.24.1.1. PMID: 15615923
47. Dietrich C.F., Horn R., Morf S., Chiorean L., Dong Y., Cui X.W., Atkinson N.S., Jenssen C. Ultrasound-guided central vascular interventions, comments on the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology guidelines on interventional ultrasound. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (9): E851-E868. DOI: 10.21037/jtd.2016.08.49. PMID: 27747022
48. Jensen R., Radojicic A., Yri H. The diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension and the associated headache. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016; 9 (4): 317-326. DOI: 10.1177/1756285616635987. PMID: 27366239
49. Hylkema C. Optic nerve sheath diameter ultrasound and the diagnosis of increased intracranial pressure. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2016; 28 (1): 95-99. DOI: 10.1016/j.cnc.2015.10.005. PMID: 26873762
50. Cammarata G., Ristagno G., Cammarata A., Mannanici G., Denaro C., Gullò A. Ocular ultrasound to detect intracranial hypertension in trauma patients. *J. Trauma.* 2011; 71 (3): 779-781. DOI: 10.1097/ta.0b013e3182220673. PMID: 21909008
51. Maissan I.M., Dirven P.J., Haitsma I.K., Hoeks S.E., Gommers D., Stolker R.J. Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure. *J. Neurosurg.* 2015; 123 (3): 743-747. DOI: 10.3171/2014.10.jns.141197. PMID: 25955869
52. Goel R.S., Goyal N.K., Dharap S.B., Kumar M., Gore M.A. Utility of optic nerve ultrasonography in head injury. *Injury.* 2008; 39 (5): 519-524. DOI: 10.1016/j.injury.2007.09.029. PMID: 18325519
53. Irazusta J.E., Brown M.E., Akhtar J. Bedside optic nerve sheath diameter assessment in the identification of increased intracranial pressure in suspected idiopathic intracranial hypertension. *Pediatr. Neurol.* 2016; 54: 35-38. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.08.009. PMID: 26481981
54. del Saz-Saucedo P., Redondo-González O., Mateu-Mateu Á., Huertas-Arroyo R., García-Ruiz R., Botía-Paniagua E. Sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *J. Neurol. Sci.* 2016; 361: 122-127. DOI: 10.1016/j.jns.2015.12.032. PMID: 26810528
55. Le A., Hoehn M.E., Smith M.E., Spentzas T., Schlappy D., Pershad J. Bed-side sonographic measurement of optic nerve sheath diameter as a predictor of increased intracranial pressure in children. *Ann. Emerg. Med.* 2009; 53 (6): 785-791. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2008.11.025. PMID: 19167786
56. Miller A. Practical approach to lung ultrasound. *BJA Education.* 2016; 16 (2): 39-45. DOI: 10.1093/bjaeaccp/mkv012
57. Saraogi A. Lung ultrasound: present and future. *Lung India.* 2015; 32 (3): 250-257. DOI: 10.4103/0970-2113.156245. PMID: 25983411
58. Husain L.F., Hagopian L., Wayman D., Baker W.E., Carmody K.A. Sonographic diagnosis of pneumothorax. *J. Emerg. Trauma Shock.* 2012; 5 (1): 76-81. DOI: 10.4103/0974-2700.93116. PMID: 22416161
59. Flato U., Guimarães H., Petisco G., Bezerra F., Cavalcante A., Berwanger O. Use of lung ultrasonography in the detection of pneumothorax among medical students and emergency physician. *Crit. Care.* 2011; 15 (Suppl 2): P46. DOI: 10.1186/cc10194
60. Yang P.C., Luh K.T., Chang D.B., Wu H.D., Yu C.J., Kuo S.H. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1992; 159 (1): 29-33. DOI: 10.2214/ajr.159.1.1609716. PMID: 1609716
61. Vignon P., Chastagner C., Berkane V., Chardac E., François B., Normand S., Bonnicard M., Clavel M., Pichon N., Preux P.M., Maubon A., Gastinne H. Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (8): 1757-1763. DOI: 10.1097/01.ccm.0000171532.02639.08. PMID: 16096453
62. Xirouchaki N., Magkanas E., Vaporidi K., Kondili E., Plataki M., Patrianakos A., Akoumianaki E., Georgopoulos D. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (9): 1488-1493. DOI: 10.1007/s00134-011-2317-y. PMID: 21809107
63. Lichtenstein D.A., Mezière G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008; 134 (1): 117-125. DOI: 10.1378/chest.07-2800. PMID: 18403664
64. Copetti R., Soldati G., Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2008; 6: 16. DOI: 10.1186/1476-7120-6-16. PMID: 18442425
43. Frier M., Ellis J., Aslam M. Stability of radiopharmaceuticals during administration to the intensive care patient. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1996; 21 (3): 149-153. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1996.tb00014.x. PMID: 8873847
44. Jones J.G., Wardrop C.A. Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice. *Br. J. Anaesth.* 2000; 84 (2): 226-235. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013407. PMID: 10743457
45. Iijima T., Iwao Y., Sankawa H. Circulating blood volume measured by pulse dye-densitometry: comparison with (131)I-HSA analysis. *Anesthesiology.* 1998; 89 (6): 1329-1335. DOI: 10.1097/0000542-199809160-00052. PMID: 9856706
46. Baker J. The history of sonographers. *J. Ultrasound Med.* 2005; 24 (1): 1-14. DOI: 10.7863/jum.2005.24.1.1. PMID: 15615923
47. Dietrich C.F., Horn R., Morf S., Chiorean L., Dong Y., Cui X.W., Atkinson N.S., Jenssen C. Ultrasound-guided central vascular interventions, comments on the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology guidelines on interventional ultrasound. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (9): E851-E868. DOI: 10.21037/jtd.2016.08.49. PMID: 27747022
48. Jensen R., Radojicic A., Yri H. The diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension and the associated headache. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016; 9 (4): 317-326. DOI: 10.1177/1756285616635987. PMID: 27366239
49. Hylkema C. Optic nerve sheath diameter ultrasound and the diagnosis of increased intracranial pressure. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2016; 28 (1): 95-99. DOI: 10.1016/j.cnc.2015.10.005. PMID: 26873762
50. Cammarata G., Ristagno G., Cammarata A., Mannanici G., Denaro C., Gullò A. Ocular ultrasound to detect intracranial hypertension in trauma patients. *J. Trauma.* 2011; 71 (3): 779-781. DOI: 10.1097/ta.0b013e3182220673. PMID: 21909008
51. Maissan I.M., Dirven P.J., Haitsma I.K., Hoeks S.E., Gommers D., Stolker R.J. Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure. *J. Neurosurg.* 2015; 123 (3): 743-747. DOI: 10.3171/2014.10.jns.141197. PMID: 25955869
52. Goel R.S., Goyal N.K., Dharap S.B., Kumar M., Gore M.A. Utility of optic nerve ultrasonography in head injury. *Injury.* 2008; 39 (5): 519-524. DOI: 10.1016/j.injury.2007.09.029. PMID: 18325519
53. Irazusta J.E., Brown M.E., Akhtar J. Bedside optic nerve sheath diameter assessment in the identification of increased intracranial pressure in suspected idiopathic intracranial hypertension. *Pediatr. Neurol.* 2016; 54: 35-38. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.08.009. PMID: 26481981
54. del Saz-Saucedo P., Redondo-González O., Mateu-Mateu Á., Huertas-Arroyo R., García-Ruiz R., Botía-Paniagua E. Sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *J. Neurol. Sci.* 2016; 361: 122-127. DOI: 10.1016/j.jns.2015.12.032. PMID: 26810528
55. Le A., Hoehn M.E., Smith M.E., Spentzas T., Schlappy D., Pershad J. Bed-side sonographic measurement of optic nerve sheath diameter as a predictor of increased intracranial pressure in children. *Ann. Emerg. Med.* 2009; 53 (6): 785-791. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2008.11.025. PMID: 19167786
56. Miller A. Practical approach to lung ultrasound. *BJA Education.* 2016; 16 (2): 39-45. DOI: 10.1093/bjaeaccp/mkv012
57. Saraogi A. Lung ultrasound: present and future. *Lung India.* 2015; 32 (3): 250-257. DOI: 10.4103/0970-2113.156245. PMID: 25983411
58. Husain L.F., Hagopian L., Wayman D., Baker W.E., Carmody K.A. Sonographic diagnosis of pneumothorax. *J. Emerg. Trauma Shock.* 2012; 5 (1): 76-81. DOI: 10.4103/0974-2700.93116. PMID: 22416161
59. Flato U., Guimarães H., Petisco G., Bezerra F., Cavalcante A., Berwanger O. Use of lung ultrasonography in the detection of pneumothorax among medical students and emergency physician. *Crit. Care.* 2011; 15 (Suppl 2): P46. DOI: 10.1186/cc10194
60. Yang P.C., Luh K.T., Chang D.B., Wu H.D., Yu C.J., Kuo S.H. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1992; 159 (1): 29-33. DOI: 10.2214/ajr.159.1.1609716. PMID: 1609716
61. Vignon P., Chastagner C., Berkane V., Chardac E., François B., Normand S., Bonnicard M., Clavel M., Pichon N., Preux P.M., Maubon A., Gastinne H. Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (8): 1757-1763. DOI: 10.1097/01.ccm.0000171532.02639.08. PMID: 16096453
62. Xirouchaki N., Magkanas E., Vaporidi K., Kondili E., Plataki M., Patrianakos A., Akoumianaki E., Georgopoulos D. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (9): 1488-1493. DOI: 10.1007/s00134-011-2317-y. PMID: 21809107
63. Lichtenstein D.A., Mezière G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008; 134 (1): 117-125. DOI: 10.1378/chest.07-2800. PMID: 18403664
64. Copetti R., Soldati G., Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2008; 6: 16. DOI: 10.1186/1476-7120-6-16. PMID: 18442425

65. Lichtenstein D., Goldstein I., Mourgeon E., Cluzel P., Grenier P., Rouby J.J. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesth. Analg.* 2004; 100 (1): 9-15. DOI: 10.1097/00000542-200401000-00006. PMID: 14695718
66. Mathis G., Blank W., Reissig A., Lechleitner P., Reuss J., Schuler A., Beckh S. Thoracic ultrasound for diagnosing pulmonary embolism. *Chest.* 2005; 128 (3): 1531-1538. DOI: 10.1378/chest.128.3.1531. PMID: 16162754
67. Squizzato A., Rancan E., Dentali F., Bonzini M., Guasti L., Steidl L., Mathis G., Ageno W. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11 (7): 1269-1278. DOI: 10.1111/jth.12232. PMID: 23574640
68. Kundra P., Mishra S.K., Ramesh A. Ultrasound of the airway. *Indian J. Anaesth.* 2011; 55 (5): 456. DOI: 10.4103/0019-5049.89868. PMID: 22174461
69. Ezri T., Gewürtz G., Sessler D.I., Medalion B., Szmuk P., Hagberg C., Susmalian S. Prediction of difficult laryngoscopy in obese patients by ultrasound quantification of anterior neck soft tissue. *Anaesthesia.* 2003; 58 (11): 1111-1114. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2003.03412.x. PMID: 14616599
70. Adhikari S., Zeger W., Schmier C., Crum T., Craven A., Frokaj I., Pang H., Shostrom V. Pilot study to determine the utility of point-of-care ultrasound in the assessment of difficult laryngoscopy. *Acad. Emerg. Med.* 2011; 18 (7): 754-758. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2011.01099.x. PMID: 21707828
71. Hui C.M., Tsui B.C. Sublingual ultrasound as an assessment method for predicting difficult intubation: a pilot study. *Anaesthesia.* 2014; 69 (4): 314-319. DOI: 10.1111/anae.12598. PMID: 24641637
72. Terkawi A.S., Karakitsos D., Elbarbary M., Blaivas M., Durieux M.E. Ultrasound for the anesthesiologists: present and future. *Sci. World J.* 2013; 2013: 683685. DOI: 10.1155/2013/683685. PMID: 24348179
73. Narasimhan M., Koenig S.J., Mayo P.H. A whole-body approach to point of care ultrasound. *Chest.* 2016; 150 (4): 772-776. DOI: 10.1016/j.chest.2016.07.040. PMID: 27568582
74. Beaulieu Y. Bedside echocardiography in the assessment of the critically ill. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (5 Suppl): S235-S249. DOI: 10.1097/01.CCM.0000260673.66681.AE. PMID: 17446784
75. Hodgson L.E., Forni L.G., Venn R., Samuels T.L., Wakeling H.G. A comparison of the non-invasive ultrasonic cardiac output monitor (USCOM) with the oesophageal Doppler monitor during major abdominal surgery. *J. Intensive Care Soc.* 2015; 17 (2): 103-110. DOI: 10.1177/1751143715610785. PMID: 28979473
76. Mark J.B., Steinbrook R.A., Gugino L.D., Maddi R., Hartwell B., Shemin R., DiSesa V., Rida W.N. Continuous noninvasive monitoring of cardiac output with esophageal Doppler ultrasound during cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 1986; 65 (10): 1013-1020. DOI: 10.1213/00000539-198610000-00004. PMID: 3530048
77. Knirsch W., Kretschmar O., Tomaske M., Stutz K., Nagdyman N., Balmer C., Schmitz A., Bétex D., Berger F., Bauersfeld U., Weiss M. Cardiac output measurement in children: comparison of the ultrasound cardiac output monitor with thermodilution cardiac output measurement. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (6): 1060-1064. DOI: 10.1007/s00134-008-1030-y. PMID: 18297271
78. Wong L.S., Yong B.H., Young K.K., Lau L.S., Cheng K.L., Man J.S., Irwin M.G. Comparison of the USCOM ultrasound cardiac output monitor with pulmonary artery catheter thermodilution in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14 (7): 1038-1043. DOI: 10.1002/lt.21483. PMID: 18581504
79. Myers S.J., Kelly T.E., Stowell J.R. Successful point-of-care ultrasound-guided treatment of submassive pulmonary embolism. *Clin. Pract. Cases Emerg. Med.* 2017; 1 (4): 340-344. DOI: 10.5811/cpcem.2017.7.34504. PMID: 29849348
80. Kohut A.R., Vecchio C., Adam D., Lewin P.A. The potential of ultrasound in cardiac pacing and rhythm modulation. *Expert. Rev. Med. Devices.* 2016; 13 (9): 815-822. DOI: 10.1080/17434440.2016.1217772. PMID: 27479872
81. Rahman N.H., Ahmad R., Kareem M.M., Mohammed M.I. Ultrasonographic assessment of inferior vena cava/abdominal aorta diameter index: a new approach of assessing hypovolemic shock class 1. *Int. J. Emerg. Med.* 2016; 9 (1): 8. DOI: 10.1186/s12245-016-0101-z. PMID: 26894896
82. Васильковская О.В., Шаназаров Н.А., Дигаи Л.К., Асабаева Р.И., Кокоско А.И., Крикус Л.К. Роль ультразвукового исследования в оценке волемического статуса при геморрагическом шоке в онкогинекологии. *Тюменский мед. журнал.* 2012; 4: 28-29.
83. Ciccone T.J., Grossman S.A. Cardiac ultrasound. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2004; 22 (3): 621-640. DOI: 10.1016/j.emc.2004.04.012. PMID: 15301842
84. Holm J.H., Frederiksen C.A., Juhl-Olsen P., Sloth E. Perioperative use of focus assessed transthoracic echocardiography (FATE). *Anesth. Analg.* 2012; 115 (5): 1029-1032. DOI: 10.1213/ane.0b013e31826dd867. PMID: 23051882
85. Breikreutz R., Price S., Steiger H.V., Seeger F.H., Ilper H., Ackermann H., Rudolph M., Uddin S., Weigand M.A., Müller E., Walcher F.; Emergency Ultrasonography Study Group. Emergency ultrasound in the assessment of acute respiratory distress syndrome. *Anesth. Analg.* 2004; 100 (1): 9-15. DOI: 10.1097/00000542-200401000-00006. PMID: 14695718
86. Mathis G., Blank W., Reissig A., Lechleitner P., Reuss J., Schuler A., Beckh S. Thoracic ultrasound for diagnosing pulmonary embolism. *Chest.* 2005; 128 (3): 1531-1538. DOI: 10.1378/chest.128.3.1531. PMID: 16162754
87. Squizzato A., Rancan E., Dentali F., Bonzini M., Guasti L., Steidl L., Mathis G., Ageno W. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11 (7): 1269-1278. DOI: 10.1111/jth.12232. PMID: 23574640
88. Kundra P., Mishra S.K., Ramesh A. Ultrasound of the airway. *Indian J. Anaesth.* 2011; 55 (5): 456. DOI: 10.4103/0019-5049.89868. PMID: 22174461
89. Ezri T., Gewürtz G., Sessler D.I., Medalion B., Szmuk P., Hagberg C., Susmalian S. Prediction of difficult laryngoscopy in obese patients by ultrasound quantification of anterior neck soft tissue. *Anaesthesia.* 2003; 58 (11): 1111-1114. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2003.03412.x. PMID: 14616599
90. Adhikari S., Zeger W., Schmier C., Crum T., Craven A., Frokaj I., Pang H., Shostrom V. Pilot study to determine the utility of point-of-care ultrasound in the assessment of difficult laryngoscopy. *Acad. Emerg. Med.* 2011; 18 (7): 754-758. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2011.01099.x. PMID: 21707828
91. Hui C.M., Tsui B.C. Sublingual ultrasound as an assessment method for predicting difficult intubation: a pilot study. *Anaesthesia.* 2014; 69 (4): 314-319. DOI: 10.1111/anae.12598. PMID: 24641637
92. Terkawi A.S., Karakitsos D., Elbarbary M., Blaivas M., Durieux M.E. Ultrasound for the anesthesiologists: present and future. *Sci. World J.* 2013; 2013: 683685. DOI: 10.1155/2013/683685. PMID: 24348179
93. Narasimhan M., Koenig S.J., Mayo P.H. A whole-body approach to point of care ultrasound. *Chest.* 2016; 150 (4): 772-776. DOI: 10.1016/j.chest.2016.07.040. PMID: 27568582
94. Beaulieu Y. Bedside echocardiography in the assessment of the critically ill. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (5 Suppl): S235-S249. DOI: 10.1097/01.CCM.0000260673.66681.AE. PMID: 17446784
95. Hodgson L.E., Forni L.G., Venn R., Samuels T.L., Wakeling H.G. A comparison of the non-invasive ultrasonic cardiac output monitor (USCOM) with the oesophageal Doppler monitor during major abdominal surgery. *J. Intensive Care Soc.* 2015; 17 (2): 103-110. DOI: 10.1177/1751143715610785. PMID: 28979473
96. Mark J.B., Steinbrook R.A., Gugino L.D., Maddi R., Hartwell B., Shemin R., DiSesa V., Rida W.N. Continuous noninvasive monitoring of cardiac output with esophageal Doppler ultrasound during cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 1986; 65 (10): 1013-1020. DOI: 10.1213/00000539-198610000-00004. PMID: 3530048
97. Knirsch W., Kretschmar O., Tomaske M., Stutz K., Nagdyman N., Balmer C., Schmitz A., Bétex D., Berger F., Bauersfeld U., Weiss M. Cardiac output measurement in children: comparison of the ultrasound cardiac output monitor with thermodilution cardiac output measurement. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (6): 1060-1064. DOI: 10.1007/s00134-008-1030-y. PMID: 18297271
98. Wong L.S., Yong B.H., Young K.K., Lau L.S., Cheng K.L., Man J.S., Irwin M.G. Comparison of the USCOM ultrasound cardiac output monitor with pulmonary artery catheter thermodilution in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14 (7): 1038-1043. DOI: 10.1002/lt.21483. PMID: 18581504
99. Myers S.J., Kelly T.E., Stowell J.R. Successful point-of-care ultrasound-guided treatment of submassive pulmonary embolism. *Clin. Pract. Cases Emerg. Med.* 2017; 1 (4): 340-344. DOI: 10.5811/cpcem.2017.7.34504. PMID: 29849348
100. Kohut A.R., Vecchio C., Adam D., Lewin P.A. The potential of ultrasound in cardiac pacing and rhythm modulation. *Expert. Rev. Med. Devices.* 2016; 13 (9): 815-822. DOI: 10.1080/17434440.2016.1217772. PMID: 27479872
101. Rahman N.H., Ahmad R., Kareem M.M., Mohammed M.I. Ultrasonographic assessment of inferior vena cava/abdominal aorta diameter index: a new approach of assessing hypovolemic shock class 1. *Int. J. Emerg. Med.* 2016; 9 (1): 8. DOI: 10.1186/s12245-016-0101-z. PMID: 26894896
102. Васильковская О.В., Шаназаров Н.А., Дигаи Л.К., Асабаева Р.И., Кокоско А.И., Крикус Л.К. Роль ультразвукового исследования в оценке волемического статуса при геморрагическом шоке в онкогинекологии. *Тюменский мед. журнал.* 2012; 4: 28-29. [In Russ.]
103. Ciccone T.J., Grossman S.A. Cardiac ultrasound. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2004; 22 (3): 621-640. DOI: 10.1016/j.emc.2004.04.012. PMID: 15301842
104. Holm J.H., Frederiksen C.A., Juhl-Olsen P., Sloth E. Perioperative use of focus assessed transthoracic echocardiography (FATE). *Anesth. Analg.* 2012; 115 (5): 1029-1032. DOI: 10.1213/ane.0b013e31826dd867. PMID: 23051882
105. Breikreutz R., Price S., Steiger H.V., Seeger F.H., Ilper H., Ackermann H., Rudolph M., Uddin S., Weigand M.A., Müller E., Walcher F.; Emergency Ultrasonography Study Group. Emergency ultrasound in the assessment of acute respiratory distress syndrome. *Anesth. Analg.* 2004; 100 (1): 9-15. DOI: 10.1097/00000542-200401000-00006. PMID: 14695718

- rasound Working Group of the Johann Wolfgang Goethe-University Hospital, Frankfurt am Main. Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation of emergency patients: a prospective trial. *Resuscitation*. 2010; 81 (11): 1527-1533. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.07.013. PMID: 20801576
86. Andrus P, Dean A. Focused cardiac ultrasound. *Glob. Heart*. 2013; 8 (4): 299-303. DOI: 10.1016/j.gheart.2013.12.003. PMID: 25690630
 87. Langhan M.L., Emerson B.L., Nett S., Pinto M., Harwayne-Gidansky I., Rehder K.J., Krawiec C., Meyer K., Giuliano J.S.Jr., Owen E.B., Tarquinio K.M., Sanders R.C.Jr., Shepherd M., Bysani G.K., Sheno A.N., Napolitano N., Gangadharan S., Parsons S.J., Simon D.W., Nadkarni V.M., Nishisaki A.; for Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) and National Emergency Airway Registry for Children (NEAR4KIDS) Investigators. End-tidal carbon dioxide use for tracheal intubation: analysis from the National Emergency Airway Registry for children (NEAR4KIDS) registry. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2018; 19 (2): 98-105. DOI: 10.1097/pcc.0000000000001372. PMID: 29140968
 88. Weaver B., Lyon M., Blaivas M. Confirmation of endotracheal tube placement after intubation using the ultrasound sliding lung sign. *Acad. Emerg. Med*. 2006; 13 (3): 239-244. DOI: 10.1197/j.aem.2005.08.014. PMID: 16495415
 89. Pfeiffer P., Rudolph S.S., Borglum J., Isbye D.L. Temporal comparison of ultrasound vs. auscultation and capnography in verification of endotracheal tube placement. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2011; 55 (10): 1190-1195. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02501.x. PMID: 22092123
 90. Ravi P.R., Vijay M.N. Real time ultrasound-guided percutaneous tracheostomy: is it a better option than bronchoscopic guided percutaneous tracheostomy? *Med. J. Armed Forces India*. 2015; 71 (2): 158-164. DOI: 10.1016/j.mjafi.2015.01.013. PMID: 25859079
 91. Dinsmore J., Heard A.M., Green R.J. The use of ultrasound to guide time-critical cannula tracheotomy when anterior neck airway anatomy is unidentifiable. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2011; 28 (7): 506-510. DOI: 10.1097/eja.0b013e328344b4e1. PMID: 21423020
 92. Zuñiga W., Sanabria F., de Mejia C. Internal jugular vein cannulation: how much safety can we offer? *Colomb. J. Anesthesiol*. 2015; 43 (1): 76-86. DOI: 10.1016/j.rcae.2014.10.001
 93. Brass P., Hellmich M., Kolodziej L., Schick G., Smith A.F. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015; 1: CD006962. DOI: 10.1002/14651858.cd006962.pub2. PMID: 25575244
 94. Marhofer P., Fritsch G. Safe performance of peripheral regional anaesthesia: the significance of ultrasound guidance. *Anaesthesia*. 2017; 72 (4): 431-434. DOI: 10.1111/anae.13831. PMID: 28185241
 95. Callahan J.A., Seward J.B., Tajik A.J. Cardiac tamponade: pericardiocentesis directed by two-dimensional echocardiography. *Mayo Clin. Proc*. 1985; 60 (5): 344-347. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)60541-2. PMID: 3990381
 96. Strehle E.M. Making the invisible visible: near-infrared spectroscopy and phlebotomy in children. *Telemed. J. E. Health*. 2010; 16 (8): 889-893. DOI: 10.1089/tmj.2010.0061. PMID: 20925568
 97. Juric S., Zalik B. An innovative approach to near-infrared spectroscopy using a standard mobile device and its clinical application in the real-time visualization of peripheral veins. *BMC Med. Inform. Decis. Mak*. 2014; 14: 100. DOI: 10.1186/s12911-014-0100-z. PMID: 25421099
 98. Guillon P., Makhoulfi M., Baillie S., Roucoulet C., Dolimier E., Masquelier A.M. Prospective evaluation of venous access difficulty and a near-infrared vein visualizer at four French haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2014; 21 (1): 21-26. DOI: 10.1111/hae.12513. PMID: 25335191
 99. Chiao F.B., Resta-Flarer F., Lesser J., Ng J., Ganz A., Pino-Luey D., Bennett H., Perkins C.Jr., Witek B. Vein visualization: patient characteristic factors and efficacy of a new infrared vein finder technology. *Br. J. Anaesth*. 2013; 110 (6): 966-971. DOI: 10.1093/bja/aet003. PMID: 23384732
 100. de Graaff J.C., Cuper N.J., Mungra R.A., Vlaardingerbroek K., Numan S.C., Kalkman C.J. Near-infrared light to aid peripheral intravenous cannulation in children: a cluster randomised clinical trial of three devices. *Anaesthesia*. 2013; 68 (8): 835-845. DOI: 10.1111/anae.12294. PMID: 23763614
 101. van der Woude O.C., Cuper N.J., Getrouw C., Kalkman C.J., de Graaff J.C. The effectiveness of a near-infrared vascular imaging device to support intravenous cannulation in children with dark skin color. *Anesth. Analg*. 2013; 116 (6): 1266-1271. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31828e5bde. PMID: 23649104
 - rasound Working Group of the Johann Wolfgang Goethe-University Hospital, Frankfurt am Main. Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation of emergency patients: a prospective trial. *Resuscitation*. 2010; 81 (11): 1527-1533. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.07.013. PMID: 20801576
 86. Andrus P, Dean A. Focused cardiac ultrasound. *Glob. Heart*. 2013; 8 (4): 299-303. DOI: 10.1016/j.gheart.2013.12.003. PMID: 25690630
 87. Langhan M.L., Emerson B.L., Nett S., Pinto M., Harwayne-Gidansky I., Rehder K.J., Krawiec C., Meyer K., Giuliano J.S.Jr., Owen E.B., Tarquinio K.M., Sanders R.C.Jr., Shepherd M., Bysani G.K., Sheno A.N., Napolitano N., Gangadharan S., Parsons S.J., Simon D.W., Nadkarni V.M., Nishisaki A.; for Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) and National Emergency Airway Registry for Children (NEAR4KIDS) Investigators. End-tidal carbon dioxide use for tracheal intubation: analysis from the National Emergency Airway Registry for children (NEAR4KIDS) registry. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2018; 19 (2): 98-105. DOI: 10.1097/pcc.0000000000001372. PMID: 29140968
 88. Weaver B., Lyon M., Blaivas M. Confirmation of endotracheal tube placement after intubation using the ultrasound sliding lung sign. *Acad. Emerg. Med*. 2006; 13 (3): 239-244. DOI: 10.1197/j.aem.2005.08.014. PMID: 16495415
 89. Pfeiffer P., Rudolph S.S., Borglum J., Isbye D.L. Temporal comparison of ultrasound vs. auscultation and capnography in verification of endotracheal tube placement. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2011; 55 (10): 1190-1195. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02501.x. PMID: 22092123
 90. Ravi P.R., Vijay M.N. Real time ultrasound-guided percutaneous tracheostomy: is it a better option than bronchoscopic guided percutaneous tracheostomy? *Med. J. Armed Forces India*. 2015; 71 (2): 158-164. DOI: 10.1016/j.mjafi.2015.01.013. PMID: 25859079
 91. Dinsmore J., Heard A.M., Green R.J. The use of ultrasound to guide time-critical cannula tracheotomy when anterior neck airway anatomy is unidentifiable. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2011; 28 (7): 506-510. DOI: 10.1097/eja.0b013e328344b4e1. PMID: 21423020
 92. Zuñiga W., Sanabria F., de Mejia C. Internal jugular vein cannulation: how much safety can we offer? *Colomb. J. Anesthesiol*. 2015; 43 (1): 76-86. DOI: 10.1016/j.rcae.2014.10.001
 93. Brass P., Hellmich M., Kolodziej L., Schick G., Smith A.F. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015; 1: CD006962. DOI: 10.1002/14651858.cd006962.pub2. PMID: 25575244
 94. Marhofer P., Fritsch G. Safe performance of peripheral regional anaesthesia: the significance of ultrasound guidance. *Anaesthesia*. 2017; 72 (4): 431-434. DOI: 10.1111/anae.13831. PMID: 28185241
 95. Callahan J.A., Seward J.B., Tajik A.J. Cardiac tamponade: pericardiocentesis directed by two-dimensional echocardiography. *Mayo Clin. Proc*. 1985; 60 (5): 344-347. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)60541-2. PMID: 3990381
 96. Strehle E.M. Making the invisible visible: near-infrared spectroscopy and phlebotomy in children. *Telemed. J. E. Health*. 2010; 16 (8): 889-893. DOI: 10.1089/tmj.2010.0061. PMID: 20925568
 97. Juric S., Zalik B. An innovative approach to near-infrared spectroscopy using a standard mobile device and its clinical application in the real-time visualization of peripheral veins. *BMC Med. Inform. Decis. Mak*. 2014; 14: 100. DOI: 10.1186/s12911-014-0100-z. PMID: 25421099
 98. Guillon P., Makhoulfi M., Baillie S., Roucoulet C., Dolimier E., Masquelier A.M. Prospective evaluation of venous access difficulty and a near-infrared vein visualizer at four French haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2014; 21 (1): 21-26. DOI: 10.1111/hae.12513. PMID: 25335191
 99. Chiao F.B., Resta-Flarer F., Lesser J., Ng J., Ganz A., Pino-Luey D., Bennett H., Perkins C.Jr., Witek B. Vein visualization: patient characteristic factors and efficacy of a new infrared vein finder technology. *Br. J. Anaesth*. 2013; 110 (6): 966-971. DOI: 10.1093/bja/aet003. PMID: 23384732
 100. de Graaff J.C., Cuper N.J., Mungra R.A., Vlaardingerbroek K., Numan S.C., Kalkman C.J. Near-infrared light to aid peripheral intravenous cannulation in children: a cluster randomised clinical trial of three devices. *Anaesthesia*. 2013; 68 (8): 835-845. DOI: 10.1111/anae.12294. PMID: 23763614
 101. van der Woude O.C., Cuper N.J., Getrouw C., Kalkman C.J., de Graaff J.C. The effectiveness of a near-infrared vascular imaging device to support intravenous cannulation in children with dark skin color. *Anesth. Analg*. 2013; 116 (6): 1266-1271. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31828e5bde. PMID: 23649104

Поступила 14.09.18

Received 14.09.18

Выбор метода анестезии при каротидной эндартерэктомии (обзор)

О. В. Симонов¹, И. Н. Тюрин^{1,2}, А. Д. Прямиков^{1,2}, А. Б. Миронков^{1,2}

¹ ГKB им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы,
Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
факультет дополнительного профессионального образования,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

The Choice of the Type of Anesthesia for Carotid Endarterectomy (Review)

Oleg V. Simonov¹, Igor N. Tyurin^{1,2}, Alexander D. Pryamikov^{1,2}, Alexey B. Mironkov^{1,2}

¹ V. M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare,
26 Bakinskaya Str., 115516 Moscow, Russia

² Department of Additional Professional Education,
N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

В обзоре обобщен мировой опыт использования различных видов анестезии при хирургическом лечении поражения сонных артерий. Анестезиологическое обеспечение операций на каротидном бассейне включает в себя различные виды общей и комбинированной анестезии. Отдельным направлением в хирургии сонных артерий является регионарная анестезия. В работе представлены преимущества и недостатки каждого из методов обезболивания. В современной литературе продемонстрировано превосходство регионарной анестезии по следующим параметрам: экономическая эффективность, редкость использования временного внутреннего шунта, возможность постоянного контроля за неврологическим статусом пациента в течение всей операции, снижение частоты неврологических и кардиальных осложнений. Подробно описаны осложнения регионарной анестезии и способы их коррекции.

До сих пор не существует единого мнения относительно выбора оптимального вида анестезии при выполнении каротидной эндартерэктомии, что говорит о необходимости проведения дальнейших крупномасштабных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: атеросклероз; стеноз сонных артерий; каротидная эндартерэктомия; регионарная анестезия, комбинированная анестезия

The article summarizes the international experience of using different types of anesthesia for the surgical treatment of carotid artery lesions. The anesthesiology support of surgery on the carotid basin includes general and combined anesthesia of various types. The regional anesthesia is a separate field in the carotid surgery. The paper presents the advantages and disadvantages of each anesthetic technique. The recent publications show the superiority of regional anesthesia in terms of its cost-effectiveness, less frequent use of temporary intraluminal shunt, the possibility to constant monitoring of patient's neurological status throughout the operation, and lower incidence of neurologic and cardiac complications. Complications of the regional anesthesia and the methods of their correction are described in detail. There is still no consensus about the choice of the optimal type of anesthesia for carotid endarterectomy, hence further large-scale randomized trials are needed.

Keywords: atherosclerosis; carotid stenosis; carotid endarterectomy; regional anesthesia; combined anesthesia

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-95-113

Введение

Эффективность и безопасность каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) в первичной и вторичной хирургической профилактике ишемического

Introduction

The efficiency and safety of the carotid endarterectomy (CEA) in primary and secondary surgical prophylaxis of ischemic strokes in patients with

Адресс для корреспонденции:

Олег Симонов
E-mail: dr.sov@mail.ru

Correspondence to:

Oleg V. Simonov
E-mail: dr.sov@mail.ru

инсульта у пациентов со стенозами внутренней сонной артерии (ВСА) доказана многочисленными и рандомизированными исследованиями [1–3]. Продemonстрировано преимущество хирургического лечения над оптимальной медикаментозной терапией (антигипертензивная и антиагрегантная терапия, назначение статинов и гиполипидемическая диета, отказ от курения и алкоголя) [4, 5].

Начиная с середины 1950-х годов, КЭЭ традиционно выполнялась под общей анестезией (ОА); в дальнейшем, с 1970-х, для обеспечения анестезиологического пособия у пациентов с высоким хирургическим риском была разработана и внедрена регионарная анестезия (РА), которая стала настоящей альтернативой для ОА [6–10]. В настоящее время основными направлениями в выборе обезболивания при операциях на сонных артериях являются: общая анестезия, регионарная анестезия, а также комбинированная анестезия (КА), являющаяся их сочетанием [11–13].

В клинической практике, в зависимости от конкретной клинической ситуации, предпочтений и возможностей лечебного учреждения, выбор анестезии, как правило, определяется коллегиально группой специалистов (анестезиолог, хирург, невролог, кардиолог), и согласуется с пациентом [14–16].

Доля РА в общей структуре обезболивания при КЭЭ колеблется от 6 до 74%, в некоторых клиниках доходя до 99% — такой большой разброс объясняется во многом предпочтениями клиник и их технической оснащенностью [7, 15, 17–19].

Проведенные многочисленные исследования все еще не дали однозначного ответа на вопрос — какой из вышеперечисленных методов обладает неоспоримыми преимуществами [20–24]. Работы и статьи указывают как на преимущества, так и на недостатки каждого из методов обезболивания при КЭЭ [7, 23, 25, 26].

Основными преимуществами ОА, по данным литературы, являются: неподвижность пациента, снижение метаболизма клеток головного мозга и его защита во время ишемии, адекватный контроль за проходимостью дыхательных путей, функцией внешнего дыхания и концентрацией углекислого газа, снижение реакции на операционный стресс [26–29]. Главным недостатком ОА, по мнению Unic-Stojanovic D. et al., является невозможность контроля за неврологическим статусом пациента во время операции, объясняющая позднее (лишь после окончания наркоза) выявление неврологического дефицита и осложнений [23]. Среди других недостатков ОА отмечают нестабильность гемодинамики (интраоперационные гипотензия или резкие колебания АД; послеоперационная гипертензия), и более высокую частоту использования временного внутрипросветного шунта [26].

РА лишена многих проблем, характерных для общего обезболивания [30, 31]. Главным преимуществом РА является возможность постоянного

internal carotid artery (ICA) stenoses have been proved by numerous randomized studies [1–3]. The advantages of surgical treatment over optimal drug therapy (antihypertensive and antiplatelet therapy, statin prescription and hypocholesterolemic diet, abstain from smoking and alcohol) have been demonstrated [4, 5].

Since mid-1950s, CEA had traditionally been performed under general anesthesia (GA); later, since 1970s, regional anesthesia (RA) was developed and introduced into practice to provide an anesthetic aid for the patients with high surgical risk, becoming a real alternative to GA [6–10]. Currently, the main options of anesthesia for the surgeries on carotid arteries include general anesthesia, regional anesthesia, and combined anesthesia (CA), combining the previous two [11–13].

In clinical practice, depending on the specific clinical situation, the preferences and possibilities of the healthcare institution, the choice of anesthesia is usually determined collectively by a group of experts (i.e. anesthesiologist, surgeon, neurologist, cardiologist), and patient's consent is obtained [14–16].

The percentage of RA in the overall structure of anesthesia for CEA varies from 6 to 74%, reaching 99% in some clinics, with such a wide spread in many respects explained by the preferences by clinics and the availability of sophisticated technical equipment [7, 15, 17–19].

The numerous studies have not yet given a definite answer to the question: which of the above methods has indisputable advantages for patients [20–24]. Published studies demonstrate both advantages and disadvantages of each type of anesthesia for CEA [7, 23, 25, 26].

The main advantages of GA, according to publications, include patient immobility, reduction of brain cell metabolism and its protection from ischemia, adequate control of airway patency, of the respiratory function and carbon dioxide concentration, as well as reduced response to operational stress [26–29]. The main disadvantage of GA, according to Unic-Stojanovic D. et al., is the inability to monitor the patient's neurological status during surgery, which explained a delayed (only after the narcosis) diagnosis of neurological deficits and complications [23]. Other GA defects include hemodynamic instability (intraoperative hypotension or sudden blood pressure fluctuations, postoperative hypertension), and more frequent use of temporary intraluminal shunt [26].

The RA lacks many problems, typical for GA [30, 31]. The main advantage of RA is the possibility to constantly monitor patient's neurological status throughout the procedure and in the early postoperative period, a clinical evaluation of patient's cognitive, verbal and motor functions, i.e. to provide the so-called dynamic neurological monitoring [20, 27, 32–34]. Lee J. et al. (2016) performed the so-called «awake test» while operating under RA, five minutes prior to ICA clamping; the test included assessing patient's speech, squeezing the rubber ball with the contralateral hand, and the contralateral big toe movement; the test was repeated im-

контроля за неврологическим статусом пациента в течение всей операции и в раннем послеоперационном периоде, клиническая оценка его когнитивных, вербальных и двигательных функций, т.е. так называемый динамический неврологический мониторинг [20, 27, 32–34]. Lee J. et al. (2016), оперируя под РА, за 5 минут до пережатия ВСА выполняли так называемый «awake test», включающий оценку речи пациента, сжатия резинового мячика контралатеральной кистью и движения большого пальца контралатеральной стопы; тест повторяли тотчас же после пережатия ВСА и далее с периодичностью в 5 минут на протяжении всего периода кросс-клампинга [35]. Динамический нейромониторинг позволяет оценить сохранность высших корковых функций и адекватность коллатерального кровотока во время пережатия ВСА, а в случае появления неврологической симптоматики обеспечивает быстрое выявление церебральной ишемии [33, 34].

Еще одним важным преимуществом РА, по мнению ряда авторов, является сокращение частоты применения временного внутреннего шунта (ВВШ), использование которого может сопровождаться 5% ишемических осложнений. Основными причинами ишемических осложнений являются повреждение шунтом интимы ВСА, диссекция ВСА, эмболия фрагментами атеросклеротической бляшки, тромбоэмболия, воздушная эмболия, окклюзия шунта, а само использование ВВШ может выступать как причина тромбоза ВСА в раннем послеоперационном периоде и приводить к поздним рестенозам артерии [12, 23, 33, 34, 36]. По данным Bourke V. C. et al. (2016), внутренний шунт является значимым независимым фактором риска развития новых ишемических событий (по данным МРТ головного мозга) [37]. С другой стороны, AbuRahma A. F. et al., проанализировав литературу в PubMed и Medline до 2010 г., подсчитали, что рутинное использование ВВШ во время КЭЭ сопровождается меньшей частотой периоперационного инсульта (1,4%), чем при отказе от его применения во время операции (2%) [38]. Bellosta R. et al. (2006) эффективно использовали рутинное шунтирование ВСА в 99,4% случаев с частотой осложнений менее 2% [39]. Lobo M. et al. (2015) выявили, что достоверно реже внутренний шунт использовался в группе пациентов с РА ($n=540$, ВВШ у 3%, $p<0,05$) в сравнении с когортой больных, оперированных под ОА ($n=197$, ВВШ у 14%) [18]. Частота применения ВВШ при операциях под РА значительно ниже и колеблется от 2,4 до 13% [18, 35, 37, 40–44]. При операциях под ОА Kolkert JLP et al. (2017) рекомендуют устанавливать ВВШ при величине ретроградного среднего давления в ВСА ниже 40 мм рт. ст. [45]. Необходимо помнить, что предельно допустимая величина ретроградного среднего давления в ВСА, обеспечивающая адекватность коллатерального кровотока — 25 мм рт.

mediately after ICA clamping and then at five-minute intervals throughout the entire cross-clamp period [35]. The dynamic neurological monitoring allows assessing the safety of higher cortical functions and the adequacy of collateral blood flow during ICA clamping, and it also provides rapid detection of cerebral ischemia in the case of neurologic symptoms [33, 34].

A less frequent use of temporary intraluminal shunt is another important advantage of RA, according to some authors; its use can cause 5% of ischemic complications. The main causes of ischemic complications including ICA intima damage with shunt, ICA dissection, embolism with fragments of an atherosclerotic plaque, thromboembolism, air embolism, shunt occlusion; the shunt usage as such can cause the ICA thrombosis in the early postoperative period and lead to late artery restenosis [12, 23, 33, 34, 36]. According to Bourke V. C. et al. (2016), the internal shunt is a significant independent risk factor for the development of new ischemic events (by brain MRI) [37]. On the other hand, following the analysis of the PubMed and Medline publications up to 2010, AbuRahma A. F. et al. concluded that the routine use of shunt during CEA was associated with a lower rate of perioperative stroke (1.4%) than when it was discontinued during surgery (2%) [38]. Bellosta R. et al. (2006) effectively used routine ICA shunting in 99.4% of cases with the complication rate of less than 2% [39]. Lobo M. et al. (2015) found out that shunts have been significantly less used in the group of patients operated under RA ($n=540$, shunt was used in 3% of cases, $P<0.05$) comparing to the patient population operated under GA ($n=197$, shunt was used in 14% of cases) [18]. The frequency of the shunt use in surgeries under RA is much lower and varies from 2.4% to 13% [18, 35, 37, 40–44]. In surgeries under GA, Kolkert J.L.P. et al. (2017) recommend inserting a shunt at the retrograde mean pressure in ICA below 40 mmHg [45]. It should be remembered that the maximum permissible value of the retrograde mean pressure in the ICA, which ensures the adequacy of collateral blood flow, is 25 mmHg [10]. In operations under RA, development of the cerebral ischemia symptoms is the main indication for inserting a shunt [33, 34]. However, patients developing negative neurological symptoms requiring shunting, have a high risk of perioperative stroke and death [46].

Other advantages of RA include preserved autoregulation of the cerebral blood flow, stability of central hemodynamics (the absence of significant blood pressure fluctuations during surgery and in the early postoperative period), less need for vasopressor and volemic support, rare cardiorespiratory complications, the absence of pain syndrome within the first 6–8 hours after surgery, less need for narcotic analgesics after surgery, and a shorter hospital stay [26, 27, 29, 31, 33, 34, 44, 47–49]. Demirel S. et al. (2016) has shown that higher control over hemodynamics in RA, including carotid sinus nerve blockade, is caused by the depressed sensitivity of carotid baroreceptors due

ст. [10]. При операциях под РА основным показанием для установки шунта является появление клиники церебральной ишемии [33, 34]. Однако пациенты, у которых появилась отрицательная неврологическая симптоматика, потребовавшая установки ВВШ, имеют высокий риск развития периперационного инсульта и смерти [46].

В качестве других преимуществ РА указываются следующие: сохранение ауторегуляции мозгового кровотока, стабильность центральной гемодинамики (отсутствие значимых колебаний артериального давления во время операции и в раннем послеоперационном периоде), меньшая потребность в вазопрессорной и волеимической поддержке, меньшее число кардиореспираторных осложнений, отсутствие болевого синдрома в течение первых 6–8 часов после операции, меньшая потребность в наркотических анальгетиках после операции и сокращение сроков госпитализации [26, 27, 29, 31, 33, 34, 44, 47–49]. По мнению Demirel S. et al. (2016), более управляемая гемодинамика при РА, включающей блокаду нерва каротидного синуса, обусловлена угнетением чувствительности каротидных барорецепторов на фоне их химической денервации [50]. Соответственно, Hoefer J. et al. (2015) рассматривают РА как эффективную и безопасную методику обезболивания при операциях на сонных артериях [30].

Еще одним преимуществом РА перед ОА, Schechter M. A. et al. (2012), указывают на достоверно меньшее время операции (99 ± 36 минут против 119 ± 53 минуты, $p < 0,0001$) и время анестезии (52 ± 29 минуты против 64 ± 37 минуты, $p < 0,0001$) [51]. Пациенты после РА достоверно чаще выписывались на следующий день после КЭЭ (77% против 64,4%, $p < 0,0001$) [51].

Кроме того, в ряде работ продемонстрированы экономические преимущества РА перед ОА при операциях на ВСА [12, 52–54]. На основании анализа хирургического лечения 346 пациентов Siu A. et al. (2016), сравнив результаты КЭЭ под РА и ОА, сделали следующие выводы: РА экономически более целесообразна (РА — \$7122; ОА — \$10140), сокращает время оперативного вмешательства и сроки госпитализации [52]. Пациентам, оперированным под ОА, чаще требовалось наблюдение в условиях отделения реанимации. По мнению авторов, РА является наиболее экономически эффективным и оптимальным методом анестезиологического пособия [12, 52]. Изучив экономическую составляющую анестезии при КЭЭ в исследовании GALA, Gomes M. et al. (2010) выявили небольшое преимущество в финансовом плане у РА, заключающееся в экономии \$250 на пациента [55]. По-видимому, это связано с отсутствием затрат на общую анестезию. Schechter M. A. et al. (2012) под считали, что техника анестезии при КЭЭ, не влияет на общие результаты КЭЭ, однако РА может снижать общую стоимость лечения по

to their chemical denervation [50]. Accordingly, Hoefer J. et al. (2015) consider RA as an effective and safe type of anesthesia in surgeries on carotid arteries [30].

Schechter M.A. et al. (2012) indicate another advantage of RA over GA, i.e. the significantly shorter surgery duration (99 ± 36 minutes versus 119 ± 53 minutes, $P < 0.0001$) and anesthesia time (52 ± 29 minutes vs 64 ± 37 minutes, $P < 0.0001$) [51]. After RA, the patients were significantly more likely to be discharged the day after CEA (77% vs 64.4%, $P < 0.0001$) [51].

Besides, some studies show the economic advantages of RA over GA for the carotid operations [12, 52–54]. Based on the analysis of the surgical treatment of 346 patients, Siu A. et al. (2016) compared the results of CEA under RA and GA and made the following conclusions: RA is more economically feasible (RA — \$7,122, GA — \$10,140), it reduces the surgery and hospitalization time [52]. The patients operated under GA more frequently needed intensive care monitoring. According to the authors, RA is the most cost-effective and optimal type of anesthesia [12, 52]. Having studied the economic aspects of anesthesia for CEA in the GALA trial, Gomes M. et al. (2010) demonstrated a slight financial advantage of RA, allowing to save \$250 per patient [55]. Apparently, it can be explained by the absence of costs for general anesthesia. Schechter M. A. et al. (2012) calculated that the anesthetic technique for CEA does not affect the overall CEA results; however, RA may reduce the overall treatment cost compared to GA and CA. This is due to the following reasons: (1) the total time of anesthesia using RA technique is usually 30 minutes shorter, (2) the time spent in a hospital after the surgery can be reduced to one bed-day [51].

Among the disadvantages of RA, some authors note the lack of the brain protection during ICA cross-clamping, lack of reliable control of airway patency, external respiration and carbon dioxide concentration, the possibility of perioperative arterial hypertension, higher operational stress level, and the forced position of the patient during operation [26, 27, 30, 33, 34].

Indications for RA include the presence of embrogenic plaque in the operated ICA, the absence of an ultrasound window for carrying out the TCD, severe coronary artery disease, severe aortic and mitral valve stenosis, low left ventricular ejection fraction, cardiac rhythm and conduction disorders, respiratory system diseases, as well as the patient's objecting to general anesthesia [33, 34, 56]. Besides, according to Kavakli A. S. et al (2015), RA is indicated most of all for the patients with critical contralateral ICA stenosis, when it is especially important to assess the need for placement of the internal shunt [12]. Interestingly, in the paper of Dellaretti M. et al (2016), the degree of contralateral ICA stenosis is worth noting: in patients operated under RA and intolerant to ICA clamping, the average degree of contralateral artery stenosis was 57.5%. On the other hand, among the ICA-clamping-tolerant patients, the contralateral stenosis degree was on average 27.8% [40].

сравнению с ОА и КА. Это связано со следующими причинами: 1) общее время анестезии при РА обычно на 30 минут короче, 2) время пребывания в стационаре после операции может быть сокращено до 1 койко-дня [51].

Среди недостатков РА ряд авторов указывают на: отсутствие защиты головного мозга во время пережатия ВСА, отсутствие надежного контроля за проходимость дыхательных путей, функцией внешнего дыхания и концентрацией углекислого газа, возможность развития периоперационной артериальной гипертензии, более высокий уровень операционного стресса, а также вынужденное положение пациента во время операции [26, 27, 30, 33, 34].

Показаниями к РА являются: наличие эмбологической бляшки в оперируемой ВСА, отсутствие УЗ-окна для проведения ТК УЗДГ, тяжелое поражение коронарного русла, выраженные стенозы аортального и митрального клапанов, низкая фракция выброса левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца, заболевания дыхательной системы, отказ пациента от общей анестезии [33, 34, 56]. Кроме того, по мнению Kavakli A. S. et al. (2015), РА наиболее показана у пациентов с критическим контралатеральным стенозом ВСА, когда особенно важно оценить необходимость установки внутреннего шунта [12]. Интересным фактом в работе Dellaretti M. et al. (2016), явилась степень контралатерального стеноза ВСА: у пациентов, оперированных под РА и нетолерантных к пережатию ВСА средняя степень контралатерального стеноза артерии составила 57,5%. С другой стороны, среди больных толерантных к пережатию ВСА данная степень контралатерального стеноза была в среднем 27,8% [40].

Противопоказаниями к РА при операциях на сонных артериях являются: невозможность словесного контакта с больным, неадекватность пациента, контралатеральный парез диафрагмального или возвратного нерва, нарушения свертывания крови, отказ пациента от РА [33, 34, 57]. Lee J. et al. (2016) указывает, что высокое расположение стеноза сонной артерии (уровень второго шейного позвонка) также является противопоказанием к РА [35]. По мнению Брауна Д. Л. (2009), следует избегать двусторонней блокады шейного сплетения, т. к. существует риск блокады обоих диафрагмальных нервов [58].

Техника РА, как правило, варьирует среди разных авторов, и может представлять собой комбинацию или один из следующих компонентов: блокада ипсилатерального глубокого шейного сплетения (превертебральное пространство, на уровне C2–C4), блокада ипсилатерального поверхностного шейного сплетения (подкожная клетчатка вдоль заднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы), или промежуточная блокада (аналогичное пространство под поверхностной фасцией шеи на уровне C4 и на глубине около 15 мм от кожи) [42, 58, 59–62]. Кроме того, желатель-

Contraindications for RA in surgeries on carotid arteries include the impossibility to verbally contact with the patient, patient's incongruity, contralateral phrenic nerve /recurrent laryngeal nerve palsy, blood clotting disorders, patient's objection to the RA [33, 34, 57]. Lee J. et al. (2016) indicate that the high location of carotid stenosis (level of the second cervical vertebra) is also a contraindication for RA [35]. According to Brown D. L. (2009), two-sided cervical plexus block should be avoided, as there is a risk of both phrenic nerves blockade [58].

Different authors, generally, describe various RA techniques which can combine one of the following components: ipsilateral deep cervical plexus block (prevertebral space, at C2–C4 level), ipsilateral superficial cervical plexus block (subcutaneous tissue along the posterior edge of the sternocleidomastoid muscle), or an intermediate block (similar space under the superficial cervical fascia at C4 level and at about 15 mm depth from the skin) [42, 58–62]. As an addition, intraoperative carotid sinus nerve block, which does not belong to the cervical plexus, but is a branch of the glossopharyngeal nerve, is also desirable [50, 63, 64].

Cervical epidural anesthesia for CEA is extremely rarely used, since the developing bilateral blockade of the cervical, brachial plexus, and upper thoracic roots is dangerous due to the possible development of such side effects as arterial hypotension, bradycardia and respiratory disorders; besides, there is a risk of such formidable complications as epidural hematoma, high spinal block and damage to the cervical spinal cord [15, 32, 65]. This anesthesia is performed at the C6–C7 level, the catheter is protruded 4 cm cranially, the 3 ml test dose of anesthetic (0.25% bupivacaine solution or 0.75% ropivacaine solution) is administered; in the absence of deterioration after 5 minutes, the remaining 7 ml of the solution is administered [32, 65].

The drug selection for regional anesthesia

Of the local anesthetics for the cervical plexus block, aminoamides are used. As a rule, long acting drugs (ropivacaine, levobupivacaine or bupivacaine) are used in isolated form or in combination with an intermediate duration anesthetic (1–2% lidocaine) [58, 64, 66, 67]. Bupivacaine (0.5%) allows the surgical anesthesia period of about 4 to 6 hours, and ropivacaine (0.75%) – 2 to 4 hours [58].

As an adjuvant, dexmedetomidine can be added to the local anesthetic solution at 1 µg/kg (0.5–1.0 ml), which shortens the onset time and prolongs the duration of the block to 12 hours [68, 69].

The regional anesthesia under ultrasound guidance, according to several authors, has several advantages compared to the blind injection technique [70–73]. The superficial cervical plexus is defined as a hypoechoic formation in the form of honeycombs, lying laterally and deeper than the posterior margin of the

на также интраоперационная блокада нерва каротидного синуса, который не относится к шейному сплетению, а является ветвью языкоглоточного нерва [50, 63, 64].

Шейная эпидуральная анестезия для КЭЭ используется крайне редко, поскольку развивающаяся двусторонняя блокада шейного, плечевого сплетений и верхних грудных корешков опасна развитием побочных эффектов — артериальной гипотензии, брадикардии и нарушений дыхания; кроме того, имеется риск таких грозных осложнений как эпидуральная гематома, высокий спинальный блок и повреждение шейного отдела спинного мозга [15, 32, 65]. Данная анестезия выполняется на уровне С6–С7, катетер заводится на 4 см краниально, вводится тест-доза (3 мл) анестетика (0,25% раствор бупивакаина или 0,75% раствор ропивакаина); при отсутствии ухудшения состояния пациента через 5 минут вводятся оставшиеся 7 мл раствора [32, 65].

Выбор препарата для регионарной анестезии

Из местных анестетиков для блокады шейного сплетения используются аминоамиды. Как правило, применяются препараты длительного действия (ропивакаин, левобупивакаин или бупивакаин) в изолированном виде или в сочетании с анестетиком средней продолжительности действия (1–2% лидокаин) [58, 64, 66, 67]. Бупивакаин (0,5%) позволяет добиться хирургической анестезии длительностью около 4–6 ч, а ропивакаин (0,75%) — длительностью 2–4 ч [58].

В качестве адьюванта к раствору местного анестетика может быть добавлен дексмететомидин в дозе 1 мкг/кг (0,5–1,0 мл), который позволит ускорить время наступления блокады и увеличить ее продолжительность до 12 ч [68, 69].

Регионарная анестезия под ультразвуковой навигацией, по данным ряда авторов, обладает рядом преимуществ в сравнении с техникой введения вслепую [70–73]. Поверхностное шейное сплетение определяется как гипоэхогенное образование в виде медовых сот, которое лежит латеральнее и глубже заднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы [32]. Поперечные отростки выглядят как гиперэхогенные линии, создающие акустические тени позади себя [32]. Для промежуточной блокады игла вводится у заднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы на уровне бифуркации общей сонной артерии [42]. Ультразвуковой контроль позволяет близко подвести иглу в плоскости датчика к наружной оболочке общей сонной артерии и увидеть распространение раствора местного анестетика в пространстве рядом с ней в форме полумесяца [42, 67]. Koköfer A. et al. (2015) показал, что при точной локализации шейного сплетения с помощью УЗ-навигации возможно

sternocleidomastoid muscle [32]. The transverse processes look like hyperechoic lines creating acoustic shadows behind themselves [32]. For the intermediate block, the needle is inserted at the posterior edge of the sternocleidomastoid muscle at the level of bifurcation of the common carotid artery [42]. The ultrasound control makes it possible to introduce the needle in the sensor plane close to the sheath of the common carotid artery and thus to see the spread of the local anesthetic solution in the space next to it in the form of a crescent [42, 67]. Koköfer A. et al. (2015) showed that, with accurate localization of the cervical plexus using ultrasound guidance, it is possible to use much lower concentrations of solutions at the same volume (0.375% ropivacaine instead of 0.75% in an amount of 20 ml) with the comparable clinical efficacy [66].

The results of ultrasound-guided RA are presented in the article by Madro P. et al. (2016). The ultrasound guidance allowed reducing the total volume of the injected anesthetic, relieving pain as well as such subjective complaints as hoarseness, cough, and difficult swallowing [72]. On the other hand, Alilet A. et al. (2016) compared two groups of patients ($n=86$) operated under RA (ropivacaine 0.475%): the group with an intermediate block under ultrasound guidance and the group with superficial cervical plexus block without ultrasound navigation. In terms of the additional use of lidocaine for analgesia, the conversion from RA to GA, and the incidence of RA complications, both groups did not show any advantages [70]. Leblanc I. et al. state that, giving proper technical conditions, RA under ultrasound guidance is a simple, reliable and safe method of anesthesia [42].

Comparing the results of the combined (deep and superficial) block under ultrasound guidance with intermediate cervical plexus block under ultrasound guidance, Kavakli A. S. et al. (2016) obtained the following results: combined block under ultrasound guidance was accompanied by the lower need for analgesia, smaller scores on the pain visual analog scale and higher patient's satisfaction [71]. Hoefer G. et al. (2015) demonstrated that RA under ultrasound guidance in comparison with GA was accompanied by significantly higher intraoperative arterial hypertension and heart rate, as well as the significant increase in the cortisol level in blood; the remaining hormones and markers (metanephrine, normetanephrine, troponin I, creatinine phosphokinase, pro-natriuretic N-terminal peptide B-type) did not show any significant difference [30].

Individual tolerability of local anesthetics varies widely [57]. It should be noted that long acting anesthetics, especially bupivacaine, are more cardio- and cerebrotoxic than intermediate duration medications [57, 60]. Systemic toxic reactions develop either because of an anesthetic overdose with the correct technique of its administration or because of the accidental intravascular injection of even its small dose [57, 74, 75]. The CNS is usually more susceptible to local anesthetics than the cardiovascular system [60, 75]. Cere-

использовать гораздо меньшие концентрации растворов при одинаковом объеме (0,375% ропивакаин вместо 0,75% в количестве 20 мл) с сопоставимой клинической эффективностью [66].

Результаты применения РА под ультразвуковым наведением показаны в статье Madro P. et al. (2016). УЗ-контроль позволял снизить общий объем вводимого анестетика, уменьшить болевые ощущения и такие субъективные жалобы как охриплость, кашель и затруднение при глотании [72]. С другой стороны, в работе Alilet A. et al. (2016) сравнивались две группы пациентов ($n=86$), оперированных под РА (ропивакаин 0,475%): группа больных с промежуточной блокадой под УЗ-наведением и группа больных с блокадой поверхностного шейного сплетения без УЗ-навигации. По показателям дополнительного применения лидокаина для обезболивания, конверсии РА в ОА и частоте осложнений РА обе группы не продемонстрировали каких-либо преимуществ друг перед другом [70]. Leblanc I. et al. указывает, что при соблюдении правильных технических условий, РА под ультразвуковым наведением является простым, надежным и безопасным методом обезболивания [42].

Сравнив результаты комбинированной блокады (глубокого и поверхностного сплетений) под УЗ-навигацией с промежуточной блокадой под УЗ-наведением, Kavakli A. S. et al. (2016), получили следующие результаты: комбинированная блокада сопровождалась меньшей необходимостью в обезболивании, меньшими баллами по визуальной аналоговой шкале боли и более высокой удовлетворенностью пациентов [71]. В работе Hoefer G. et al. (2015) было показано, что РА под УЗ-наведением, по сравнению с ОА, сопровождалась достоверно более высокой интраоперационной артериальной гипертензией и частотой сердечных сокращений, а также достоверным повышением уровня кортизола в крови; остальные гормоны и маркеры (метанефрин, норметанефрин, тропонин I, креатининфосфокиназа, про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа) достоверной разницы не показали [30].

Индивидуальная переносимость местных анестетиков варьирует в широком диапазоне [57]. Нужно отметить, что анестетики длительного действия, особенно бупивакаин, более кардио- и церебротоксичны, чем препараты средней продолжительности действия [57, 60]. Системные токсические реакции развиваются либо вследствие передозировки анестетика при правильной технике его введения, либо при случайном внутрисосудистом введении даже небольшой его дозы [57, 74, 75]. Обычно ЦНС более восприимчива к действию местных анестетиков по сравнению с сердечно-сосудистой системой [60, 75]. Церебральная и кардиальная симптоматика нарастают по мере увеличения концентрации местного анестетика в крови и, кроме того, усиливаются в условиях гипо-

bral and cardiac symptoms increase with increasing local anesthetic concentration in blood and, in addition, are enhanced in conditions of hypoxia and acidosis [57]. It should be remembered that bupivacaine and levobupivacaine in toxic concentrations can lead to the complete blockade of ATP synthesis in the myocardium [57]. The cerebral symptoms are first manifested by psychomotor agitation, confusion, seizures, visual and hearing impairments, and, with increasing concentration of the drug, depression of consciousness up to coma, and apnea [57, 58, 60, 75]. The cardiac symptoms start with tachycardia and arterial hypertension, progressing to bradycardia, arterial hypotension, arrhythmias up to ventricular fibrillation and asystole [57, 58, 60, 75]. The systemic intoxication with local anesthetics is treated with oxygen therapy/mechanical ventilation, propofol/thiopental sodium, infusion therapy, atropine, and, if those are ineffective, 20% lipid emulsions intravenously in a total dose of not over 10 ml/kg [60, 74, 76].

Given the potential toxicity of local anesthetics and the proximity of many important anatomical structures, a number of complications may develop during RA, including the systemic toxic reactions (see above); the brachial plexus blockade manifested by paresis of the ipsilateral upper limb; the phrenic nerve blockade manifested by paresis and rising of the diaphragm cupula at the same side; the recurrent laryngeal nerve blockade manifested by hoarseness; the cervical and cervicothoracic sympathetic ganglia blockade manifested by Horner's syndrome (ptosis, miosis, enophthalmus); high spinal block; cervical epidural block; pneumothorax; dysphagia; coughing [57, 58, 67, 77]. Pandit J. J. et al. (2007) found that serious life-threatening complications during the deep cervical plexus block develop 2.1 times more often than during the superficial block [61].

Despite a significant number of methods evaluating the brain tolerance to ischemia during the carotid cross-clamping (carotid stump pressure measurement, determination of the blood flow velocity in the middle cerebral artery with transcranial Doppler (TCD), cerebral oximetry, electroencephalography (EEG), somatosensory evoked potentials) none of them allows to accurately assess the cerebral ischemia during surgery, and they are used mainly in patients operated under GA [35, 38, 78, 79, 80]. Therefore, the multimodal neuromonitoring (e.g., TCD+CO+EEG) is optimal for clinical practice, as it allows to reduce the shortcomings of each method [33, 34, 81, 82]. Nevertheless, Kolkert J. L. P. et al. (2017) emphasize that the addition of neuromonitoring modalities increases the cost of anesthesia: the average cost of inpatient treatment in the group with the isolated stump pressure measurement was €4,946, while in the TCD+EEG group, it increased to €7,447 [45].

Views on the need for sedation of patients during CEA under RA are contradictory [29, 35]. According to Lawrence P. F. et al. (1998), the sedation should not be

ксии и ацидоза [57]. Следует помнить, что бупивакаин и левобупивакаин в токсических концентрациях могут приводить к полной блокаде синтеза АТФ в миокарде [57]. Церебральная симптоматика сначала проявляется психомоторным возбуждением, спутанностью сознания, судорогами, нарушениями зрения и слуха, а при нарастании концентрации препарата следуют угнетение сознания, вплоть до комы, и остановка дыхания [57, 58, 60, 75]. Кардиальная симптоматика начинается тахикардией и артериальной гипертензией, и прогрессирует до брадикардии, артериальной гипотонии, нарушений ритма сердца, вплоть до фибрилляции желудочков и асистолии [57, 58, 60, 75]. Лечение системной интоксикации местными анестетиками включает оксигенотерапию/искусственную вентиляцию легких, пропофол/тиопентал натрия, инфузионную терапию, атропин, а при их неэффективности — 20% липидные эмульсии внутривенно в общей дозе не более 10 мл/кг [60, 74, 76].

Учитывая потенциальную токсичность местных анестетиков и близость расположения многих важных анатомических структур, при выполнении РА возможно развитие целого ряда осложнений: системные токсические реакции (см выше); блокада плечевого сплетения, проявляющаяся парезом верхней конечности с одноименной стороны; блокада диафрагмального нерва, проявляющаяся парезом и подъемом купола диафрагмы с одноименной стороны; блокада возвратного гортанного нерва, проявляющаяся охриплостью; блокада шейного и шейно-грудного симпатических ганглиев, проявляющаяся синдромом Горнера (птоз, миоз, энофтальм); высокий спинальный блок; шейная эпидуральная блокада; пневмоторакс; дисфагия; кашель [57, 58, 67, 77]. Pandit J. J. et al. (2007 г.) выявили, что серьезные жизнеугрожающие осложнения развиваются при блокаде глубокого шейного сплетения в 2,1 раза чаще, чем при блокаде поверхностного сплетения [61].

Несмотря на значительное число методик, оценивающих толерантность головного мозга к ишемии при пережатии сонных артерий (измерение ретроградного давления в ВСА, определение скорости кровотока в средней мозговой артерии с помощью транскраниальной доплерографии, церебральная оксиметрия, электроэнцефалография, вызванные соматосенсорные потенциалы головного мозга), ни один из этих методов не позволяет точно оценить ишемию головного мозга во время операции и применяется в основном у пациентов, оперируемых под общей анестезией [35, 38, 78–80]. Поэтому в клинической практике оптимально использовать мультимодальный нейромониторинг (например, ТКД+ЦО+ЭЭГ), который позволяет уменьшить недостатки каждого из методов [33, 34, 81, 82]. Тем не менее, Kolkert J. L. P. et al. (2017) подчеркивают, что добавление модальностей нейромониторинга увеличивает стоимость

used, or used minimally in case of the patient's anxiety and agitation, since there is a need for constant monitoring of the neurological status of the patient during the operation under RA [29]. According to Calderon A. L. et al. (2015), 35% of patients needed the additional sedation (with remifentanyl or midazolam) [83]. For sedation, Barringer C. et al. (2005) routinely used propofol infusion at the target concentration, with the mean values of 1.5 µg/ml, considering the weight and age of the patient [64]. In Lee J. et al. (2016), the patients were operated with RA on the background of intravenous sedation with the selective alpha-2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine (loading dose of 1 µg/kg/min, maintaining dose of 0.4–0.6 µg/kg/min). The target level of sedation was minus two points on the Richmond scale of sedation-agitation (i.e. light sedation). The authors consider dexmedetomidine as a safe and convenient medication for sedation during CEA [35]. The positive aspects of intravenous sedation with dexmedetomidine during RA (the drug has a sedative and analgesic effect, does not suppress the respiratory function, does not increase the frequency of shunting) are indicated by some other authors [84–87]. McCutcheon C. A. et al. (2006) conducted a randomized, double-blind study with 56 patients operated under RA. The hemodynamics was evaluated in the group of patients operated under sedation with dexmedetomidine and the cohort of patients where CEA was performed under sedation with midazolam and fentanyl. The group with dexmedetomidine was more advantageous by the following parameters: arterial hypertension and tachycardia required medical treatment less often; there was significantly lower frequency of the additional analgesia in the intensive care unit [88]. Carter R. et al. (2014) analyzed 4 randomized studies comparing dexmedetomidine and remifentanyl efficacy. Dexmedetomidine also showed better results, as it provided relevant sedation, without respiratory depression; the drug also contributed to greater hemodynamics and neurological status stability during surgery [89]. With the more favorable effect on hemodynamics in the intra- and postoperative periods, dexmedetomidine reduced the frequency of hyperperfusion syndrome development, with all its probable complications [35]. Pasin L. et al. (2015) used remifentanyl (0.025–0.05 µg/kg/min) intraoperatively in patients operated under RA, achieving an optimal level of comfort and collaboration of the surgical and anesthesia teams [19]. The positive attitude of patients to RA is indicated by other authors, if the anesthesia technique is adequately explained [14]. For additional pharmacological protection of the brain in CEA under RA, Mendonça C. T. et al. (2014) used the intravenous infusion of alfentanil and dexamethasone [43].

The drug selection for general anesthesia

Intravenous anesthetics. Propofol and thiopental sodium reduce the brain oxygen consumption (up to 50% of normal values) and reduce, to a lesser extent, the cerebral blood flow [27, 47]. Benzodiazepines have

анестезии — средние затраты на стационарное лечение в группе изолированного измерения ретроградного давления в ВСА составили €4946, а в группе ТКД+ЭЭГ выросли до €7447 [45].

Противоречивы мнения относительно необходимости медикаментозной седации пациентов во время КЭЭ под РА [29, 35]. По мнению Lawrence P. F. et al. (1998), медикаментозная седация не должна применяться, либо использоваться минимально при беспокойстве и возбуждении пациента, так как существует необходимость в постоянном контроле за неврологическим статусом пациента во время операции под РА [29]. По данным Calderon A. L. et al. (2015), необходимость в дополнительной седации (ремифентанил или мидазолам) имела место у 35% больных [83]. Varginger C. et al. (2005) с целью седации рутинно применяли инфузию пропофола по целевой концентрации, средние значения которой составили 1,5 мкг/мл, с учетом веса и возраста пациента [64]. В работе Lee J. et al. (2016), пациенты оперировались под РА на фоне внутривенной седации селективным агонистом альфа-2-адренорецепторов дексметомидином (нагрузочная доза 1 мкг/кг/мин, поддерживающая доза 0,4–0,6 мкг/кг/мин). Целевой уровень седации составлял минус два балла по Ричмондской шкале седации-ажитации (легкая седация). Авторы рассматривают дексметомидин как безопасный и удобный препарат для седации при КЭЭ [35]. На положительные стороны внутривенной седации дексметомидином при РА (препарат оказывает седативный и обезболивающий эффект, не угнетает дыхательную функцию, не увеличивает частоту использования ВВШ) указывают и ряд других авторов [84–87]. McCutcheon C. A. et al. (2006) провели рандомизированное двойное слепое исследование с 56 пациентами, оперированных под РА. Оценивалась гемодинамика у группы пациентов, оперированных с седацией дексметомидином, и когорты больных, у которых КЭЭ выполнялась под седацией мидазоламом и фентанилом. Группа пациентов с дексметомидином показала свои преимущества по следующим параметрам: менее часто требовалось медикаментозное лечение артериальной гипертензии и тахикардии, с достоверно меньшей частотой требовалось дополнительное обезболивание в отделении реанимации [88]. В статье Carter R. et al. (2014) были проанализированы 4 рандомизированных работы, посвященных сравнению эффективности применения дексметомидина и ремифентанила. Дексметомидин также показал лучшие результаты по обеспечению более адекватной седации, без угнетения дыхательных функций; также препарат способствовал большей стабильности гемодинамики и неврологического статуса во время операции [89]. Оказывая более благоприятное влияние на гемодинамику в интра- и послеоперационном периоде дексметомидин снижал частоту разви-

a similar, though less pronounced, effect on metabolism and blood flow in the brain [47]. Thiopental sodium gives good protection of the brain during ischemia, but after prolonged infusion, it is associated with the delayed awakening and requires prolonged mechanical ventilation [29, 47]. With bolus administration, propofol and thiopental sodium negatively affect the central hemodynamics due to a reduction in cardiac output and systemic vasodilation [47]. Therefore, the administration of any of these drugs during induction of anesthesia requires special caution, and it is recommended to administer the calculated doses of drugs slowly, in 2 to 3 stages [27]. Timerbayev V.Kh. et al. (2013) suggest the use of propofol infusion at the controlled target concentration (about 4 µg/ml), which ensures the stability of systemic and cerebral hemodynamics [90].

Inhalation anesthetics. Isoflurane provides good protection of the brain from ischemia, but at the concentrations over 1.2 vol% (1 MAC) it increases intracranial pressure and cerebral blood flow [47]. In addition, isoflurane dilates coronary arteries and can cause myocardial steal syndrome [47].

Desflurane is weaker than isoflurane in neuroprotection; it increases cerebral blood flow and intracranial pressure but provides the rapid awakening after anesthesia and allows for an earlier neurological evaluation [47, 91].

Sevoflurane in medium (1 vol%) and high (1.5 vol%) dosages reduces the brain oxygen consumption, the serum concentrations of S-100 protein and neuron-specific enolase (NSE), significantly improving the cognitive function [92]. At the concentration of 0.8 vol% at the end of exhalation, sevoflurane significantly reduces the incidence of cardiac complications during CEA and in the postoperative period, reducing the incidence of myocardial infarction, protecting the vascular endothelium from ischemic and reperfusion injuries [93]. Due to vasodilatation, sevoflurane can cause cerebral steal and cerebral ischemia, and at high concentrations (over 3 vol%), it can significantly impair the autoregulation of cerebral blood flow [47, 93]. Some authors consider the inhalation anesthesia with sevoflurane as the most optimal for general anesthesia, as it can provide the adequate cerebral perfusion, neuroprotection, and stability of central hemodynamics [94, 95]. Other authors point to the pronounced disturbances in autoregulation of cerebral blood flow and the danger of hyperperfusion syndrome during the anesthesia with sevoflurane [96].

Nitrous oxide increases both the brain oxygen consumption and cerebral blood flow, has no neuroprotective effect, and is usually not used in carotid surgery [27].

The combined anesthesia can reduce the consumption of narcotic analgesics during and after surgery, also providing an additional protection from vagal reactions, when carotid arteries are manipulated [13, 50]. Here, most of the disadvantages of GA remain. According to Shmelev V. V. et al., the combined

тия гиперперфузионного синдрома со всеми его возможными осложнениями [35]. Pasin L. et al. (2015) применяли интраоперационно ремифентанил (0,025–0,05 мкг/кг/мин) у пациентов с РА, достигая при этом оптимального уровня комфортности и сотрудничества с хирургической и анестезиологической бригадой [19]. О положительном отношении пациентов к РА, при условии адекватного объяснения данной методики анестезии, указывают и другие авторы [14]. Для дополнительной фармакологической защиты головного мозга при КЭЭ под РА, Mendonça C. T. et al. (2014) использовали внутривенную инфузию алфентанила и дексаметазона [43].

Выбор препарата для общей анестезии

Внутривенные анестетики. Пропофол и тиопентал натрия снижают потребление мозгом кислорода (до 50% от нормальных значений) и в относительно меньшей степени снижают мозговой кровоток [27, 47]. Бензодиазепины оказывают аналогичное, но менее выраженное действие на метаболизм и кровоток в головном мозге [47]. Тиопентал натрия обеспечивает хорошую защиту головного мозга во время ишемии, однако после продолжительной инфузии характеризуется замедленным пробуждением и требует продленной искусственной вентиляции легких [29, 47]. При болюсном введении пропофол и тиопентал натрия оказывают отрицательное действие на центральную гемодинамику за счет снижения сердечного выброса и системной вазодилатации [47]. Поэтому при введении одного из этих препаратов во время вводного наркоза требуется особая осторожность — расчетные дозы препаратов рекомендуется вводить медленно, в 2–3 этапа [27]. Тимербаев В. Х. и соавт. (2013 г.) предлагают использовать инфузию пропофола с контролем по целевой концентрации (около 4 мкг/мл), которая обеспечивает стабильность системной и церебральной гемодинамики [90].

Ингаляционные анестетики. Изофлуран обеспечивает хорошую защиту головного мозга от ишемии, однако в концентрации более 1,2 об.% (1 МАК) повышает внутричерепное давление и мозговой кровоток [47]. Кроме того, изофлуран расширяет коронарные артерии и может вызвать синдром обкрадывания миокарда [47].

Десфлуран слабее изофлурана в отношении нейропротекции; повышает мозговой кровоток и внутричерепное давление, однако обеспечивает быстрое пробуждение после наркоза и позволяет проводить более раннюю неврологическую оценку [47, 91].

Севофлуран в средних (1 об.%) и высоких (1,5 об.%) дозах уменьшает потребление мозгом кислорода, снижает концентрацию белка S-100 и нейрон-специфической энлазы (NSE) в сыворотке крови, достоверно улучшает когнитивную

анестезия (cervical plexus block + total intravenous anesthesia with thiopental sodium + mechanical ventilation) does not protect patients from ischemic brain damage, accompanied by a slight increase in the markers of neuronal damage (encephalotogenic protein, S-100 protein, neuron-specific enolase) [97].

The RA to GA conversion rate, i.e. the forced combined anesthesia, according to various authors, varies from 0.3 to 2.3% [18, 19, 70, 71, 83]. The main reasons for such conversion from RA to GA, according to the literature, are depression of consciousness, psychomotor agitation, inefficiency of external respiration, or the need for the pharmacological brain protection [19, 33, 34]. Shmigelsky A. V. (2008) suggested the following method of transition from the regional anesthesia to combined one (GA+RA). When a patient develops a depression of consciousness with severe depression of spontaneous breathing during an operation under regional anesthesia, the anesthesiologist quickly inserts a laryngeal mask and the patient is transferred to the mechanical ventilation. To insert a laryngeal mask, there is no need to change the position of the patient's head or use laryngoscopy. This allows to ensure the patency of airways, not significantly affecting the surgeon's actions. When an adequate spontaneous breathing is restored, the laryngeal mask can be removed. Thus, the laryngeal mask makes it possible to level out the lack of the RA associated with the difficulty of controlling the patient's ventilation during an operation when the patient is conscious [33, 34].

Many authors compare the frequency of intra- and postoperative CEA complications in GA or RA, demonstrating both advantages and disadvantages of two methods [16, 31, 49, 98]. Many studies have not revealed differences between RA and GA. Lobo M. et al. (2015) showed the lack of RA advantages over GA by such indicators as stroke, myocardial infarction, damage to the cranial nerves and wound complications. However, in the RA group, the hospital stay time was significantly less than in the patients operated under GA [18]. Schechter M. A. et al (2012) performed a retrospective analysis of 24,716 CEA operations, finding no significant difference in the incidence of myocardial infarction/stroke/mortality in the first 30 days (2.6% for GA versus 2.2% for RA; $P=0,13$) [51]. Hussain A. S. et al (2017) came to the same conclusion when analyzing the results of CEA performed under GA and RA ($n = 4,558$ patients); there was no significant difference in the frequency of cerebrovascular events and myocardial infarction [17].

In the GALA trial, 3,526 patients with symptomatic and asymptomatic ICA stenoses were randomized: 1,753 patients underwent operations under GA; 1,773 patients were operated under RA. The primary end results were stroke, myocardial infarction, and death. Both groups did not show significant differences, both in the frequency of primary end results, the effect on quality of life, and duration of hospitalization [99].

функцию [92]. В концентрации 0,8 об.% в конце выдоха севофлуран значительно снижает количество кардиальных осложнений во время КЭЭ и в послеоперационном периоде: уменьшает частоту развития инфаркта миокарда, защищает эндотелий сосудов от ишемического и реперфузионного повреждения [93]. За счет вазодилатации севофлуран может вызывать мозговое обкрадывание и ишемию головного мозга, а в высоких концентрациях (более 3 об.%) — значительно нарушать ауторегуляцию мозгового кровотока [47, 93]. Одни авторы считают ингаляционную анестезию севофлураном наиболее оптимальной методикой общей анестезии, способную обеспечить адекватную мозговую перфузию, нейропротекцию и стабильность центральной гемодинамики [94, 95]. Другие авторы указывают на выраженные нарушения ауторегуляции мозгового кровотока и опасность развития синдрома гиперперфузии при анестезии севофлураном [96].

Закись азота повышает потребление мозгом кислорода и мозговой кровоток, не оказывает нейропротективного действия и при операциях на сонных артериях обычно не используется [27].

Комбинированная анестезия позволяет снизить расход наркотических анальгетиков во время и после операции, а также обеспечить дополнительную защиту от вагусных реакций при манипуляциях на сонных артериях [13, 50]. Большинство недостатков ОА при этом сохраняется. По данным Шмелева В. В. и соавт., комбинированная анестезия (блокада шейного сплетения + тотальная внутривенная анестезия тиопенталом натрия + ИВЛ) не защищает пациентов от ишемического повреждения мозга, сопровождаясь незначительным повышением маркеров нейронального повреждения (энцефалотогенного протеина, протеина S-100, нейронспецифической эналазы) [97].

Частота конверсии РА в ОА, т. е. вынужденная комбинированная анестезия, по данным различных авторов, колеблется от 0,3 до 2,3% [18, 19, 70, 71, 83]. Основными причинами конверсии РА в ОА, по данным литературы, являются: угнетение сознания, психомоторное возбуждение, неэффективность внешнего дыхания или необходимость фармакологической защиты головного мозга [19, 33, 34]. Шмигельский А. В. (2008 г.) предложил следующий метод перехода от регионарной анестезии к комбинированной (ОА+РА). Если во время операции под регионарной анестезией у больного развивается угнетение сознания с выраженной депрессией спонтанного дыхания, анестезиолог быстро устанавливает ларингеальную маску и больной переводится на ИВЛ. Для установки ларингеальной маски не требуется изменять положения головы пациента или использовать ларингоскопию. Это позволяет обеспечить проходимость дыхательных путей, но при этом существенно не влиять на работу хирургов. При восстановлении

Vaniyapong T. et al. (2013) analyzed data on anesthesia for CEA over the last 33 years (1980 to 2013), collecting data from 14 randomized trials, including the largest multicenter GALA trial [48]. In total, the analysis comprised 4,596 CEA operations. There was no statistically significant difference between the GA and RA groups, both in the frequency of stroke within 30 days after surgery (3.5% vs 3.2%) and in the rate of death for this period (1.5% vs 0.9%). The authors indicated that the choice of anesthesia was largely due to the specific clinical situation, the preferences of the surgeon and anesthesiologist [48].

According to Sideso E. et al. (2011), in the RA group, the 30-day incidence of stroke, the monthly mortality and the rate of stroke+mortality were lower; but the acute myocardial infarction, transient ischemic attacks, and annual mortality were more frequent in patients operated under GA. There were no significant differences in the above indicators between the two groups. The authors indicate that RA did not have a significant effect on CEA results [98].

Hussien G. Z. et al. (2017) found that cerebral ischemia, estimated based on lactate and pyruvate concentrations in the internal jugular vein on the contralateral side, developed significantly more often in the GA group [100].

Hoefler J. et al. (2015), did not find any reliable differences in the concentrations of cardio-specific enzymes in the patients operated under RA and GA [30].

Despite the above, many researchers believe that RA can reduce the incidence of cardiac complications in the intra- and postoperative periods and is preferable in patients with the high risk of cardiac complications [7, 11, 16, 22]. Pasin L. et al. (2015) mention the acute myocardial infarction in only one patient from 2,439 operated under RA (0.04%) [19]. Kfoury E. et al. (2015) demonstrated the superiority of RA over GA in the development of acute myocardial infarction within 30 days after the operation: 0.4 versus 0.86%, $P=0.012$. At the same time, there were no significant differences in the frequency of postoperative stroke and lethality. The authors indicate that in the group of patients with the high risk of cardiac complications, RA may reduce the risk of developing myocardial infarction in the postoperative period [7]. In an earlier paper, Kfoury E. et al. evaluated the incidence of myocardial infarction in three patient groups within 30 days after the operation: CEA under GA, CEA under RA, and ICA stenting. The incidence of myocardial infarction was higher in the patients operated under GA — 1.2%; under RA — 0.2% ($P=0.044$); with ICA stenting — 1.1%. The authors indicated that RA does not lead to an increase in cardiac events compared to ICA stenting [101].

Analyzing the results of CEA from the large clinical database (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program), which included 41,442 patients, Chou E. L. et al. (2016) showed the significantly lower 30-day incidence of myocardial infarction in RA compared with GA (0.4 vs 0.8%,

адекватного спонтанного дыхания ларингеальная маска может быть удалена. Таким образом, ларингеальная маска позволяет нивелировать недостаток регионарной анестезии, связанный со сложностями контроля вентиляции пациента во время операции в сознании [33, 34].

Множество работ сравнивает частоту интра- и послеоперационных осложнений КЭЭ, проведенных под ОА или РА, при этом демонстрируются как преимущества, так и недостатки обеих методик [16, 31, 49, 98].

Многие исследования не выявили различий между РА и ОА. В работе Lobo M. et al. (2015) продемонстрировано отсутствие преимуществ РА перед ОА по таким показателям как инсульт, инфаркт миокарда, повреждение черепно-мозговых нервов и раневые осложнения. Однако в группе РА сроки нахождения в стационаре были достоверно меньше по сравнению с больными, оперированными под ОА [18]. Schechter M. A. et al. (2012), выполнили ретроспективный анализ 24716 операций КЭЭ — достоверной разницы по частоте развития инфаркта миокарда/инсульта/летальности в первые 30 дней получено не было (2,6% при ОА против 2,2% при РА; $p=0,13$) [51]. Такой же вывод сделали Hussain A. S. et al. (2017), проанализировав результаты КЭЭ, выполненных под ОА и РА (4558 пациентов) — достоверной разницы по частоте цереброваскулярных событий и инфаркта миокарда не отмечено [17].

В исследовании GALA было рандомизировано 3526 пациентов с симптомными и асимптомными стенозами ВСА: 1753 больных оперированы под ОА, 1773 пациента — под РА. Первичными конечными результатами были инсульт, инфаркт миокарда и смерть. Обе группы не показали достоверных различий, как по частоте первичных конечных результатов, так и по влиянию на качество жизни, продолжительность госпитализации [99].

Vaniyapong T. et al. (2013) проанализировали данные по анестезиям при КЭЭ за последние 33 года (с 1980 по 2013 гг.), собрав информацию из 14 рандомизированных исследований, включая крупнейшее многоцентровое исследование GALA [48]. Всего в анализ вошли 4596 операций КЭЭ. Статистически достоверных различий между группами ОА и РА, как по частоте инсульта в течение 30 дней после операции (3,5 против 3,2%), так и по частоте летального исхода за этот период (1,5% против 0,9%) получено не было. Авторы указали, что выбор анестезии был во многом обусловлен конкретной клинической ситуацией, предпочтениями хирурга и анестезиолога [48].

По данным Sideso E. et al. (2011), в группе РА 30-дневная частота развития инсульта, месячная летальность и показатель инсульт + летальность были ниже; однако острый инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки и годовая летальность оказались чаще у пациентов, опери-

$P<0.01$) [11]. Leichtle S. W. et al. (2012) also performed a comparative analysis of the incidence of postoperative stroke, myocardial infarction, and death in GA and RA. The figures for GA were 1.63%, 0.6%, 0.7%, with 1.44%, 0.27%, 0.67 for the RA group. After the statistical analysis, the authors indicated that GA is an independent risk factor for the development of myocardial infarction in the postoperative period, especially in patients who had the angina pectoris clinic within 30 days before the CEA operation [22]. Liu J. et al. (2014) compared the results of GA (32,718 patients) and RA (5,384 patients), finding the advantages of RA over the following parameters: in the RA group, the acute myocardial infarctions (0.35% vs 0.8%, $P=0.039$) were reliably less, while in the GA group, the required unplanned repeated tracheal intubations were more often (1.21% vs 0.55%, $P=0.001$). Aspiration cases and the need for prolonged ventilation were significantly more often in the GA group: 0.61% vs 0.19% ($P=0.014$) and 1.02% vs 0.54% ($P=0.044$), respectively [16].

The authors of relatively small studies have drawn opposite conclusions [43, 102]. Mendonça C. T. (2014) showed a relatively high incidence of perioperative myocardial infarction and the consequent mortality among the patients operated under RA: myocardial infarction developed in 3 of 117 patients (2.4%) and caused the death of one of them (0.8%) [43]. Taşar M. et al. (2015) compared the results of CEA under RA in three groups of patients with different cardiovascular risks (low, moderate and high): myocardial infarction developed in 5 patients out of 126 (4%), cerebrovascular complications — in 7 (5.6 %); lethal outcome — in 6 patients (4.8%). Because of a small sample, there was no significant difference between groups of different cardiovascular risk by these parameters [102].

Hussain A.S. et al. (2017) showed that the patients operated under GA had higher mortality rate (1.0% vs 0.0%), repeated unscheduled tracheal intubation (2.1% vs 0.6%), pneumonia (1.3% vs 0.0%), sepsis (0.8% vs 0.0%) and re-hospitalization (9.2% vs 6.1%) [17].

The postoperative delirium is a frequent complication in patients in vascular surgery; after CEA, it develops in 8% of patients [103]. Pol R. A. et al. found that in patients ≥ 80 years of age, the delirium occurs significantly more often ($P<0.0001$) [104]. Paraskevas K. I. et al. believe that RA can reduce the incidence of postoperative delirium [49]. To prevent the postoperative delirium and cognitive dysfunction, the declines in blood pressure, in determinants of oxygen delivery, and in the PaCO_2 level during surgery should be avoided [105].

Thus, there is still no consensus about the choice of the optimal type of anesthesia for carotid endarterectomy, which suggests that further large-scale, randomized trials are needed. Problems that require further research are, among others, as follows: technique of RA, dose and type of administered local anesthetic, ultrasound guidance, and a need for sedation in RA.

рованных под ОА. Достоверных различий по вышеуказанным показателям между двумя группами получено не было. Авторы указывают, что РА не оказала существенного влияния на результаты КЭЭ [98].

Hussien G. Z. et al. (2017) выявили, что ишемия головного мозга, оцененная на основании концентрации лактата и пирувата во внутренней яремной вене на контралатеральной от КЭЭ стороне, развивалась достоверно чаще в группе ОА [100].

Hoefel J. et al. (2015), не получили достоверной разницы по концентрациям кардиоспецифических ферментов у пациентов, оперированных под РА и ОА [30].

Несмотря на вышеизложенное, многие исследователи считают, что РА позволяет снизить частоту кардиальных осложнений в интра- и послеоперационном периоде, и является предпочтительной у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений [7, 11, 16, 22]. В работе Pasin L. et al. (2015) острый инфаркт миокарда случился лишь у одного пациента из 2439, оперированных под РА (0,04%) [19]. В исследовании Kfoury E. et al. (2015) было продемонстрировано преимущество РА перед ОА по развитию острого инфаркта миокарда в течение 30 дней после операции: 0,4 против 0,86%, $p=0,012$. При этом достоверной разницы по частоте развития послеоперационного инсульта и летальности получено не было. Авторы указывают, что в группе пациентов с высоким риском кардиальных осложнений, РА может снизить риск развития инфаркта миокарда в послеоперационном периоде [7]. В более ранней работе, Kfoury E. et al. оценили частоту развития инфаркта миокарда в трех группах пациентов в течение 30 суток после операции: КЭЭ под ОА, КЭЭ под РА и стентирование ВСА. Частота инфаркта миокарда была выше среди больных, оперированных под ОА, и составила 1,2%; при РА — 0,2% ($p=0,044$); при стентировании ВСА — 1,1%. Авторы указали, что РА не приводит к увеличению кардиальных событий по сравнению со стентированием ВСА [101].

Проведя анализ результатов КЭЭ большой клинической базы данных (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program), включившей 41442 пациента, Chou E. L. et al. (2016) продемонстрировали достоверно меньшую 30-ти дневную частоту развития инфаркта миокарда при РА по сравнению с ОА (0,4 против 0,8%, $p<0,01$) [11]. Leichtle S.W. et al. (2012) также выполнили сравнительный анализ частоты развития послеоперационного инсульта, инфаркта миокарда и летального исхода при ОА и РА. Показатели для ОА составили 1,63, 0,6, 0,7% для ОА и 1,44, 0,27, 0,67% в группе РА. После статистического анализа, авторы указали, что ОА является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда в послеоперационном периоде, особенно у пациентов, имевших клинику сте-

нокардии в пределах 30 дней до операции КЭЭ [22]. Liu J. et al. (2014) сравнили результаты ОА (32718 пациентов) и РА (5384 пациентов), при этом были выявлены преимущества РА по следующим параметрам: в группе РА достоверно реже развивался острый инфаркт миокарда (0,35 против 0,8%, $p=0,039$), в группе ОА чаще требовалась внеплановая повторная интубация трахеи (1,21 против 0,55%, $p=0,001$). Случаи аспирации и необходимость в продленной вентиляции достоверно чаще были в группе ОА: 0,61 против 0,19% ($p=0,014$) и 1,02 против 0,54% ($p=0,044$), соответственно [16].

Авторы небольших исследований сделали противоположные выводы [43, 102]. Исследование Mendonça C. T. (2014) показало относительно высокую частоту периоперационного инфаркта миокарда и летальность от него среди пациентов, оперированных под РА, — инфаркт миокарда развился у 3 из 117 больных (2,4%) и стал причиной смерти одного из них (0,8%) [43]. Taşar M. et al. (2015) сравнили результаты КЭЭ под РА у трех групп пациентов с различными степенями риска сердечно-сосудистых осложнений (низкий, умеренный и высокий): инфаркт миокарда развился у 5 больных из 126 (4%), цереброваскулярные осложнения — у 7 (5,6%); летальный исход — у 6 (4,8%). Из-за малой выборки не было выявлено достоверной разницы между группами различного кардиологического риска по данным параметрам [102].

В работе Hussain A. S. et al. (2017) было показано, что пациенты, оперированные под ОА, имели более высокие показатели смертности (1,0 против 0,0%), повторных внеплановых интубаций трахеи (2,1 против 0,6%), пневмонии (1,3 против 0,0%), сепсиса (0,8 против 0,0%) и повторной госпитализации (9,2 против 6,1%) [17].

Послеоперационный делирий является частым осложнением у пациентов в сосудистой хирургии; в частности, после КЭЭ он развивается у 8% больных [103]. Pol R. A. et al. обнаружили, что у пациентов ≥ 80 лет делирий встречается достоверно чаще ($p<0,0001$) [104]. Paraskevas K. I. et al. считают, что РА способна снизить частоту развития послеоперационного делирия [49]. Для профилактики послеоперационного делирия и когнитивной дисфункции следует избегать снижения артериального давления, детерминант доставки кислорода и уровня PaCO_2 во время операции [105].

Таким образом, до сих пор не существует единого мнения относительно выбора оптимального вида анестезии при выполнении каротидной эндактерэктомии, что говорит о необходимости проведения дальнейших крупномасштабных рандомизированных исследований. Проблемами, требующими дальнейшего изучения, являются: методика проведения РА, доза и вид вводимого местного анестетика, УЗ-навигация, необходимость седации при РА и другие.

Интерпретация

1. Naylor A.R., Ricco J.B., de Borst G.J., Debus S., de Haro J., Halliday A., Hamilton G., Kakisis J., Kakkos S., Lepidi S., Markus H.S., McCabe D.J., Roy J., Sillesen H., van den Berg J.C., Vermassen F., ESVS Guidelines Committee, Kolh P., Chakfe N., Hinchliffe R.J., Koncar I., Lindholt J.S., Vega de Ceniga M., Verzini F., ESVS Guideline Reviewers, Archie J., Bellmunt S., Chaudhuri A., Koelemay M., Lindahl A.K., Padberg F., Venermo M. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018; 55 (1): 3-81. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.06.021. PMID: 28851594
2. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J., Mitchell P.H., Rich M.W., Richardson D., Schwamm L.H., Wilson J.A.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45 (7): 2160-2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024. PMID: 24788967
3. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., Bacharach J.M., Barr J.D., Bush R.L., Cates C.U., Creager M.A., Fowler S.B., Friday G., Hertzberg V.S., McIlff E.B., Moore W.S., Panagos P.D., Riles T.S., Rosenwasser R.H., Taylor A.J., Jacobs A.K., Smith S.C.Jr., Anderson J.L., Adams C.D., Albert N., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Guyton R.A., Halperin J.L., Hochman J.S., Hunt S.A., Krumholz H.M., Kushner F.G., Lytle B.W., Nishimura R.A., Ohman E.M., Page R.L., Riegel B., Stevenson W.G., Tarkington L.G., Yancy C.W. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2013; 81 (1): E76-E123. DOI: 10.1002/ccd.22983. PMID: 23281092
4. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998; 351 (9113): 1379-1387. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)09292-1. PMID: 9593407
5. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett H.J.M., Taylor D.W., Haynes R.B., Sackett D.L., Peerless S.J., Ferguson G.G., Fox A.J., Rankin R.N., Hachinski V.C., Wiebers D.O., Eliasziw M. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325 (7): 7: 445-453. DOI: 10.1056/nejm199108153250701. PMID: 1852179
6. Koköfer A., Nawratil J., Opperer M. Regional anesthesia for carotid surgery: An overview of anatomy, techniques and their clinical relevance. *Anaesthesist*. 2017; 66 (4): 283-290. DOI: 10.1007/s00101-017-0270-z. PMID: 28188324
7. Kfoury E., Dort J., Trickey A., Crosby M., Donovan J., Hashemi H., Mukherjee D. Carotid endarterectomy under local and/or regional anesthesia has less risk of myocardial infarction compared to general anesthesia: an analysis of national quality improvement program database. *Vascular*. 2015; 23 (2): 113-119. DOI: 10.1177/1708538114537489. PMID: 24875185
8. Youngberg J.A. Pro: regional anesthesia is preferable to general anesthesia for carotid artery surgery. *J. Cardiothorac. Anesth.* 1987; 1 (5): 479-482. DOI: 10.1016/S0888-6296(87)97274-7. PMID: 2979119
9. Rich N.M., Hobson R.W.2nd. Carotid endarterectomy under regional anesthesia. *Am. Surg.* 1975; 41 (4): 253-259. PMID: 1122075
10. Hobson R.W.2nd, Wright C.B., Sublett J.W., Fedde C.W., Rich N.M. Carotid artery back pressure and endarterectomy under regional anesthesia. *Arch. Surg.* 1974; 109 (5): 682-687. DOI: 10.1001/archsurg.1974.01360050076017. PMID: 4429451
11. Chou E.L., Sgroi M.D., Chen S.L., Kuo I.J., Kabutay N.K., Fujitani R.M. Influence of gender and use of regional anesthesia on carotid endarterectomy outcomes. *J. Vasc. Surg.* 2016; 64 (1): 9-14. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.03.406. PMID: 27183853
12. Kavakli A.S., Ayoğlu R.U., Öztürk N.K., Sağdıç K., Yılmaz M., Inanoğlu K., Emmiler M. Simultaneous bilateral carotid endarterectomy under cervical plexus blockade. *Türk. J. Anaesthesiol. Reanim.* 2015; 43 (5): 367-370. DOI: 10.5152/TJAR.2015.87369. PMID: 27366531
13. Крайник В.М., Козлов С.П., Дешко Ю.В., Гавриленко А.В., Кузлин А.В. Сочетанная анестезия при реконструктивных операциях на сонных артериях. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014; 20 (2): 111-117. PMID: 24961332

References

1. Naylor A.R., Ricco J.B., de Borst G.J., Debus S., de Haro J., Halliday A., Hamilton G., Kakisis J., Kakkos S., Lepidi S., Markus H.S., McCabe D.J., Roy J., Sillesen H., van den Berg J.C., Vermassen F., ESVS Guidelines Committee, Kolh P., Chakfe N., Hinchliffe R.J., Koncar I., Lindholt J.S., Vega de Ceniga M., Verzini F., ESVS Guideline Reviewers, Archie J., Bellmunt S., Chaudhuri A., Koelemay M., Lindahl A.K., Padberg F., Venermo M. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018; 55 (1): 3-81. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.06.021. PMID: 28851594
2. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J., Mitchell P.H., Rich M.W., Richardson D., Schwamm L.H., Wilson J.A.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45 (7): 2160-2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024. PMID: 24788967
3. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., Bacharach J.M., Barr J.D., Bush R.L., Cates C.U., Creager M.A., Fowler S.B., Friday G., Hertzberg V.S., McIlff E.B., Moore W.S., Panagos P.D., Riles T.S., Rosenwasser R.H., Taylor A.J., Jacobs A.K., Smith S.C.Jr., Anderson J.L., Adams C.D., Albert N., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Guyton R.A., Halperin J.L., Hochman J.S., Hunt S.A., Krumholz H.M., Kushner F.G., Lytle B.W., Nishimura R.A., Ohman E.M., Page R.L., Riegel B., Stevenson W.G., Tarkington L.G., Yancy C.W. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2013; 81 (1): E76-E123. DOI: 10.1002/ccd.22983. PMID: 23281092
4. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998; 351 (9113): 1379-1387. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)09292-1. PMID: 9593407
5. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett H.J.M., Taylor D.W., Haynes R.B., Sackett D.L., Peerless S.J., Ferguson G.G., Fox A.J., Rankin R.N., Hachinski V.C., Wiebers D.O., Eliasziw M. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325 (7): 7: 445-453. DOI: 10.1056/nejm199108153250701. PMID: 1852179
6. Koköfer A., Nawratil J., Opperer M. Regional anesthesia for carotid surgery: An overview of anatomy, techniques and their clinical relevance. *Anaesthesist*. 2017; 66 (4): 283-290. DOI: 10.1007/s00101-017-0270-z. PMID: 28188324
7. Kfoury E., Dort J., Trickey A., Crosby M., Donovan J., Hashemi H., Mukherjee D. Carotid endarterectomy under local and/or regional anesthesia has less risk of myocardial infarction compared to general anesthesia: an analysis of national quality improvement program database. *Vascular*. 2015; 23 (2): 113-119. DOI: 10.1177/1708538114537489. PMID: 24875185
8. Youngberg J.A. Pro: regional anesthesia is preferable to general anesthesia for carotid artery surgery. *J. Cardiothorac. Anesth.* 1987; 1 (5): 479-482. DOI: 10.1016/S0888-6296(87)97274-7. PMID: 2979119
9. Rich N.M., Hobson R.W.2nd. Carotid endarterectomy under regional anesthesia. *Am. Surg.* 1975; 41 (4): 253-259. PMID: 1122075
10. Hobson R.W.2nd, Wright C.B., Sublett J.W., Fedde C.W., Rich N.M. Carotid artery back pressure and endarterectomy under regional anesthesia. *Arch. Surg.* 1974; 109 (5): 682-687. DOI: 10.1001/archsurg.1974.01360050076017. PMID: 4429451
11. Chou E.L., Sgroi M.D., Chen S.L., Kuo I.J., Kabutay N.K., Fujitani R.M. Influence of gender and use of regional anesthesia on carotid endarterectomy outcomes. *J. Vasc. Surg.* 2016; 64 (1): 9-14. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.03.406. PMID: 27183853
12. Kavakli A.S., Ayoğlu R.U., Öztürk N.K., Sağdıç K., Yılmaz M., Inanoğlu K., Emmiler M. Simultaneous bilateral carotid endarterectomy under cervical plexus blockade. *Türk. J. Anaesthesiol. Reanim.* 2015; 43 (5): 367-370. DOI: 10.5152/TJAR.2015.87369. PMID: 27366531
13. Krainik V.M., Kozlov S.P., Dешко Yu.V., Gavrilenko A.V., Kuklin A.V. Combined anaesthesia in reconstructive operations on carotid arteries. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*. 2014; 20 (2): 111-117. PMID: 24961332. [In Russ.]

14. Buehrer T.W., Rosenthal R., Stierli P., Gurke L. Patients' views on regional anesthesia for elective unilateral carotid endarterectomy – a prospective cohort study. *Ann. Vasc. Surg.* 2015; 29 (7): 1392–1399. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.04.085. PMID: 26140944
15. Gabriel R.A., Lemay A., Beutler S.S., Dutton R.P., Urman R.D. Practice variations in anesthesia for carotid endarterectomies and associated outcomes. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015; 30 (1): 23–29. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.06.014. PMID: 26411815
16. Liu J., Martinez-Wilson H., Neuman M.D., Elkassabany N., Ochroch E.A. Outcome of carotid endarterectomy after regional anesthesia versus general anesthesia – a retrospective study using two independent databases. *Transl. Perioper. Pain Med.* 2014; 1 (2): 14–21. PMID: 26023678
17. Hussain A.S., Mullard A., Oppat W.F., Nolan K.D. Increased resource utilization and overall morbidity are associated with general versus regional anesthesia for carotid endarterectomy in data collected by the Michigan Surgical Quality Collaborative. *J. Vasc. Surg.* 2017; 66 (3): 802–809. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.01.060. PMID: 28433337
18. Lobo M., Mourão J., Afonso G. Carotid endarterectomy: review of 10 years of practice of general and locoregional anesthesia in a tertiary care hospital in Portugal. *Braz. J. Anesthesiol.* 2015; 65 (4): 249–254. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.03.011. PMID: 26123143
19. Pasin L., Nardelli P., Landoni G., Cornero G., Magrin S., Tshomba Y., Chiesa R., Zangrillo A. Examination of regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 2015; 62 (3): 631.e1–634.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.03.074. PMID: 26141693
20. Cedergreen P., Swiatek F., Nielsen H.B. Local anaesthesia for carotid endarterectomy: Pro: protect the brain. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016; 33 (4): 236–237. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000370. PMID: 26928167
21. Licker M. Regional or general anaesthesia for carotid endarterectomy: does it matter? *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016; 33 (4): 241–243. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000376. PMID: 26928169
22. Leichter S.W., Mouawad N.J., Welch K., Lampman R., Whitehouse W.M.Jr., Heidenreich M. Outcomes of carotid endarterectomy under general and regional anesthesia from the American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program. *J. Vasc. Surg.* 2012; 56 (1): 81.e3–88.e3. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.01.005. PMID: 22480761
23. Unic-Stojanovic D., Babic S., Neskovic V. General versus regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (6): 1379–1383. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.09.021. PMID: 23287445
24. Guay J. Regional or general anesthesia for carotid endarterectomy? Evidence from published prospective and retrospective studies. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2007; 21 (1): 127–132. DOI: 10.1053/j.jvca.2006.07.022. PMID: 17289496
25. Ciccozzi A., Angeletti C., Guetti C., Pergolizzi J., Angeletti P.M., Mariani R., Marinangeli F. Regional anaesthesia techniques for carotid surgery: the state of art. *J. Ultrasound.* 2014; 17 (3): 175–183. DOI: 10.1007/s40477-014-0094-5. PMID: 25177390
26. Ladak N., Thompson J. General or local anaesthesia for carotid endarterectomy? *Cont. Ed. Anesth. Crit. Care Pain.* 2012; 12 (2): 92–96. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkr061
27. Юрченко Д.Л., Китачев К.В., Ерофеев А.А., Хубулава Г.Г. Хирургическое лечение стенозов сонных артерий. СПб.; 2010: 77–89. ISBN 978-5-93363-010-4
28. McCulloch T.J., Thompson C.L., Turner M.J. A randomized crossover comparison of the effect of propofol and sevoflurane on cerebral hemodynamics during carotid endarterectomy. *Anesthesiology.* 2007; 106 (1): 56–64. DOI: 10.1097/0000542-200701000-00012. PMID: 17197845
29. Lawrence P.F., Alves J.C., Jicha D., Bhirangi K., Dobrin P.B. Incidence, timing, and causes of cerebral ischemia during carotid endarterectomy with regional anesthesia. *J. Vasc. Surg.* 1998; 27 (2): 329–337. DOI: 10.1016/s0741-5214(98)70363-5. PMID: 9510287
30. Hoefer J., Pierer E., Rantner B., Stadlbauer K.H., Fraedrich G., Fritz J., Kleinsasser A., Velik-Salchner C. Ultrasound-guided regional anesthesia for carotid endarterectomy induces early hemodynamic and stress hormone changes. *J. Vasc. Surg.* 2015; 62 (1): 57–67. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.02.036. PMID: 25953020
31. Gassner M., Bauman Z., Parish S., Koenig C., Martin J., Hans S. Hemodynamic changes in patients undergoing carotid endarterectomy under cervical block and general anesthesia. *Ann. Vasc. Surg.* 2014; 28 (7): 1680–1685. DOI: 10.1016/j.avsg.2014.03.029. PMID: 24704052
32. Stoneham M.D., Stamou D., Mason J. Regional anesthesia for carotid endarterectomy. *Br. J. Anaesth.* 2014; 114 (3): 372–383. DOI: 10.1093/bja/aeu304. PMID: 25173766
33. Шмигельский А.В., Усачев Д.Ю., Лукин В.А., Огурцова А.А., Лубнин А.Ю., Сазонова О.Б., Шахнович В.А. Мультимодальный нейромониторинг в ранней диагностике ишемии головного мозга при реконструкции сонных артерий. *Анестезиология и реаниматология.* 2008; 2: 16–21. PMID: 18540459
34. Шмигельский А.В., Лубнин А.Ю. Анестезия при каротидной эндартерэктомии. *Анестезиология и реаниматология.* 2008; 2: 47–56. PMID: 18543428
14. Buehrer T.W., Rosenthal R., Stierli P., Gurke L. Patients' views on regional anesthesia for elective unilateral carotid endarterectomy – a prospective cohort study. *Ann. Vasc. Surg.* 2015; 29 (7): 1392–1399. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.04.085. PMID: 26140944
15. Gabriel R.A., Lemay A., Beutler S.S., Dutton R.P., Urman R.D. Practice variations in anesthesia for carotid endarterectomies and associated outcomes. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015; 30 (1): 23–29. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.06.014. PMID: 26411815
16. Liu J., Martinez-Wilson H., Neuman M.D., Elkassabany N., Ochroch E.A. Outcome of carotid endarterectomy after regional anesthesia versus general anesthesia – a retrospective study using two independent databases. *Transl. Perioper. Pain Med.* 2014; 1 (2): 14–21. PMID: 26023678
17. Hussain A.S., Mullard A., Oppat W.F., Nolan K.D. Increased resource utilization and overall morbidity are associated with general versus regional anesthesia for carotid endarterectomy in data collected by the Michigan Surgical Quality Collaborative. *J. Vasc. Surg.* 2017; 66 (3): 802–809. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.01.060. PMID: 28433337
18. Lobo M., Mourão J., Afonso G. Carotid endarterectomy: review of 10 years of practice of general and locoregional anesthesia in a tertiary care hospital in Portugal. *Braz. J. Anesthesiol.* 2015; 65 (4): 249–254. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.03.011. PMID: 26123143
19. Pasin L., Nardelli P., Landoni G., Cornero G., Magrin S., Tshomba Y., Chiesa R., Zangrillo A. Examination of regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 2015; 62 (3): 631.e1–634.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.03.074. PMID: 26141693
20. Cedergreen P., Swiatek F., Nielsen H.B. Local anaesthesia for carotid endarterectomy: Pro: protect the brain. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016; 33 (4): 236–237. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000370. PMID: 26928167
21. Licker M. Regional or general anaesthesia for carotid endarterectomy: does it matter? *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016; 33 (4): 241–243. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000376. PMID: 26928169
22. Leichter S.W., Mouawad N.J., Welch K., Lampman R., Whitehouse W.M.Jr., Heidenreich M. Outcomes of carotid endarterectomy under general and regional anesthesia from the American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program. *J. Vasc. Surg.* 2012; 56 (1): 81.e3–88.e3. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.01.005. PMID: 22480761
23. Unic-Stojanovic D., Babic S., Neskovic V. General versus regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (6): 1379–1383. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.09.021. PMID: 23287445
24. Guay J. Regional or general anesthesia for carotid endarterectomy? Evidence from published prospective and retrospective studies. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2007; 21 (1): 127–132. DOI: 10.1053/j.jvca.2006.07.022. PMID: 17289496
25. Ciccozzi A., Angeletti C., Guetti C., Pergolizzi J., Angeletti P.M., Mariani R., Marinangeli F. Regional anaesthesia techniques for carotid surgery: the state of art. *J. Ultrasound.* 2014; 17 (3): 175–183. DOI: 10.1007/s40477-014-0094-5. PMID: 25177390
26. Ladak N., Thompson J. General or local anaesthesia for carotid endarterectomy? *Cont. Ed. Anesth. Crit. Care Pain.* 2012; 12 (2): 92–96. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkr061
27. Yurchenko D.L., Kitachev K.V., Erofeev A.A., Khubulava G.G. Surgical treatment of carotid stenosis. Sankt-Peterburg; 2010: 77–89. ISBN 978-5-93363-010-4. [In Russ.]
28. McCulloch T.J., Thompson C.L., Turner M.J. A randomized crossover comparison of the effect of propofol and sevoflurane on cerebral hemodynamics during carotid endarterectomy. *Anesthesiology.* 2007; 106 (1): 56–64. DOI: 10.1097/0000542-200701000-00012. PMID: 17197845
29. Lawrence P.F., Alves J.C., Jicha D., Bhirangi K., Dobrin P.B. Incidence, timing, and causes of cerebral ischemia during carotid endarterectomy with regional anesthesia. *J. Vasc. Surg.* 1998; 27 (2): 329–337. DOI: 10.1016/s0741-5214(98)70363-5. PMID: 9510287
30. Hoefer J., Pierer E., Rantner B., Stadlbauer K.H., Fraedrich G., Fritz J., Kleinsasser A., Velik-Salchner C. Ultrasound-guided regional anesthesia for carotid endarterectomy induces early hemodynamic and stress hormone changes. *J. Vasc. Surg.* 2015; 62 (1): 57–67. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.02.036. PMID: 25953020
31. Gassner M., Bauman Z., Parish S., Koenig C., Martin J., Hans S. Hemodynamic changes in patients undergoing carotid endarterectomy under cervical block and general anesthesia. *Ann. Vasc. Surg.* 2014; 28 (7): 1680–1685. DOI: 10.1016/j.avsg.2014.03.029. PMID: 24704052
32. Stoneham M.D., Stamou D., Mason J. Regional anesthesia for carotid endarterectomy. *Br. J. Anaesth.* 2014; 114 (3): 372–383. DOI: 10.1093/bja/aeu304. PMID: 25173766
33. Shmigelsky A.V., Usachev D.Yu., Lukshin V.A., Ogurtsova A.A., Lubnin A.Yu., Sazonova O.B., Shakhnovich V.A. Multimodal neuromonitoring in the early diagnosis of brain ischemia during carotid arterial reconstruction. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2008; 2: 16–22. PMID: 18540459. [In Russ.]
34. Shmigelsky A.V., Lubnin A.Yu. Anesthesia during carotid endarterectomy. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2008; 2: 47–57. PMID: 18543428. [In Russ.]

35. Lee J., Huh U., Song S., Chung S.W., Sung S.M., Cho H.J. Regional anesthesia with dexmedetomidine infusion: a feasible method for the awake test during carotid endarterectomy. *Ann. Vasc. Dis.* 2016; 9 (4): 295–299. DOI: 10.3400/avd.oa.16-00049. PMID: 28018501
36. Krupski W., Moore W. Indications, surgical technique and results for repair of extracranial occlusive lesions. In: *Rutherford R.B. (ed.). Rutherford Vascular Surgery*. 6-th ed. Elsevier Saunders; 2005: 1974–2006.
37. Bourke V.C., Bourke B.M., Beiles C.B. Operative factors associated with development of new brain lesions during awake carotid endarterectomy patients undergoing when possible, pre- and postoperative diffusion-weighted magnetic resonance brain scan. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016; 51 (2): 167–173. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.08.022. PMID: 26432259
38. AbuRahma A.F., Mousa A.Y., Stone P.A. Shunting during carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 2011; 54 (5): 1502–1510. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.06.020. PMID: 21906905
39. Bellosta R., Luzzani L., Carugati C., Talarico M., Sarcina A. Routine shunting is a safe and reliable method of cerebral protection during carotid endarterectomy. *Ann. Vasc. Surg.* 2006; 20 (4): 482–487. DOI: 10.1007/s10016-006-9037-8. PMID: 16639651
40. Dellaretti M., de Vasconcelos L.T., Dourado J., de Souza R.F., Fontoura R.R., de Sousa A.A. Locoregional anesthesia for carotid endarterectomy: identification of patients with intolerance to cross-clamping. *World Neurosurg.* 2016; 87: 61–64. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.11.097. PMID: 26724635
41. Jamil M., Usman R., Ghaffar S. Advantages of selective use of intraluminal shunt in carotid endarterectomy: a study of 122 cases. *Ann. Vasc. Dis.* 2016; 9 (4): 285–288. DOI: 10.3400/avd.oa.16-00036. PMID: 28018499
42. Leblanc I., Chtereov V., Rekek M., Boura B., Costanzo A., Bourel P., Combes M., Philip I. Safety and efficiency of ultrasound-guided intermediate cervical plexus block for carotid surgery. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2016; 35 (2): 109–114. DOI: 10.1016/j.jaccpm.2015.08.004. PMID: 26667595
43. Mendonça C.T., Fortunato J.A.Jr., Carvalho C.A., Weingartner J., Filho O.R., Rezende F.F., Bertinato L.P. Carotid endarterectomy in awake patients: safety, tolerability and results. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2014; 29 (4): 574–580. DOI: 10.5935/1678-9741.20140053. PMID: 25714212
44. Bowyer M.W., Zierold D., Loftus J.P., Egan J.C., Inglis K.J., Halow K.D. Carotid endarterectomy: a comparison of regional versus general anesthesia in 500 operations. *Ann. Vasc. Surg.* 2000; 14 (2): 145–151. DOI: 10.1007/s100169910026. PMID: 10742429
45. Kolkert J.L.P., Groenewold R.H.H., Leijdekkers V.J., Ter Haar J., Zeebregts C.J., Vahl A. Cost-effectiveness of two decision strategies for shunt use during carotid endarterectomy. *World J. Surg.* 2017; 41 (11): 2959–2967. DOI: 10.1007/s00268-017-4085-5. PMID: 28623598
46. Mayer R.C., Bingley J., Westcott M.J., Deshpande A., Davies M.J., Lovelock M.E., Vidovich J., Doyle J., Denton M.J., Gurry J.F. Intraoperative neurological changes in 1665 regional anaesthetic carotid endarterectomies predicts postoperative stroke. *ANZ J. Surg.* 2007; 77 (1-2): 49–53. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03976.x. PMID: 17295821
47. Butterworth J.F., Mackey D.C., Wasnick J.D. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 5-th ed. McGraw-Hill Education; 2013: 153–187, 481–483. ISBN 978-0-07-171405-1
48. Vaniyapong T., Chongruksut W., Rerkasem K. Local versus general anesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 12: CD000126. DOI: 10.1002/14651858.CD000126.pub4. PMID: 24353155
49. Paraskevas K.I., Mikhailidis D.P., Oikonomou K., Verhoeven E.L. Local versus general anesthesia for carotid endarterectomy: issues beyond stroke, myocardial infarction, and death rates. *Angiology.* 2012; 63 (6): 405–408. DOI: 10.1177/0003319711430828. PMID: 22210736
50. Demirel S., Celi de la Torre J.A., Bruijnen H., Martin E., Popp E., Böckler D., Attigah N. Effect of superficial cervical plexus block on baroreceptor sensitivity in patients undergoing carotid endarterectomy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016; 30 (2): 309–316. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.08.026. PMID: 26718664
51. Schechter M.A., Shortell C.K., Scarborough J.E. Regional versus general anesthesia for carotid endarterectomy: the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement perspective. *Surgery.* 2012; 152 (3): 309–314. DOI: 10.1016/j.surg.2012.05.008. PMID: 22749369
52. Siu A., Patel J., Prentice H.A., Cappuzzo J.M., Hashemi H., Mukherjee D. A cost analysis of regional versus general anesthesia for carotid endarterectomy. *Ann. Vasc. Surg.* 2017; 39: 189–194. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.05.124. PMID: 27554700
53. Benade M.M., Warlow C.P. Costs and benefits of carotid endarterectomy and associated preoperative arterial imaging: a systematic review of health economic literature. *Stroke.* 2002; 33 (2): 629–638. DOI: 10.1161/hs0202.102880. PMID: 11823682
54. Godin M.S., Bell W.H.3rd, Schaedler M., Kerstein M.D. Cost effectiveness of regional anesthesia in carotid endarterectomy. *Am. Surg.* 1989; 55 (11): 656–659. DOI: 10.1097/00132586-199008000-00014. PMID: 2510569
55. Gomes M., Soares M.O., Dumville J.C., Lewis S.C., Torgerson D.J., Bodenham A.R., Gough M.J., Warlow C.P.; GALA Collaborative Group. Cost-effectiveness analysis of general anaesthesia versus local anaesthesia for
35. Lee J., Huh U., Song S., Chung S.W., Sung S.M., Cho H.J. Regional anesthesia with dexmedetomidine infusion: a feasible method for the awake test during carotid endarterectomy. *Ann. Vasc. Dis.* 2016; 9 (4): 295–299. DOI: 10.3400/avd.oa.16-00049. PMID: 28018501
36. Krupski W., Moore W. Indications, surgical technique and results for repair of extracranial occlusive lesions. In: *Rutherford R.B. (ed.). Rutherford Vascular Surgery*. 6-th ed. Elsevier Saunders; 2005: 1974–2006.
37. Bourke V.C., Bourke B.M., Beiles C.B. Operative factors associated with development of new brain lesions during awake carotid endarterectomy patients undergoing when possible, pre- and postoperative diffusion-weighted magnetic resonance brain scan. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016; 51 (2): 167–173. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.08.022. PMID: 26432259
38. AbuRahma A.F., Mousa A.Y., Stone P.A. Shunting during carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 2011; 54 (5): 1502–1510. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.06.020. PMID: 21906905
39. Bellosta R., Luzzani L., Carugati C., Talarico M., Sarcina A. Routine shunting is a safe and reliable method of cerebral protection during carotid endarterectomy. *Ann. Vasc. Surg.* 2006; 20 (4): 482–487. DOI: 10.1007/s10016-006-9037-8. PMID: 16639651
40. Dellaretti M., de Vasconcelos L.T., Dourado J., de Souza R.F., Fontoura R.R., de Sousa A.A. Locoregional anesthesia for carotid endarterectomy: identification of patients with intolerance to cross-clamping. *World Neurosurg.* 2016; 87: 61–64. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.11.097. PMID: 26724635
41. Jamil M., Usman R., Ghaffar S. Advantages of selective use of intraluminal shunt in carotid endarterectomy: a study of 122 cases. *Ann. Vasc. Dis.* 2016; 9 (4): 285–288. DOI: 10.3400/avd.oa.16-00036. PMID: 28018499
42. Leblanc I., Chtereov V., Rekek M., Boura B., Costanzo A., Bourel P., Combes M., Philip I. Safety and efficiency of ultrasound-guided intermediate cervical plexus block for carotid surgery. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2016; 35 (2): 109–114. DOI: 10.1016/j.jaccpm.2015.08.004. PMID: 26667595
43. Mendonça C.T., Fortunato J.A.Jr., Carvalho C.A., Weingartner J., Filho O.R., Rezende F.F., Bertinato L.P. Carotid endarterectomy in awake patients: safety, tolerability and results. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2014; 29 (4): 574–580. DOI: 10.5935/1678-9741.20140053. PMID: 25714212
44. Bowyer M.W., Zierold D., Loftus J.P., Egan J.C., Inglis K.J., Halow K.D. Carotid endarterectomy: a comparison of regional versus general anesthesia in 500 operations. *Ann. Vasc. Surg.* 2000; 14 (2): 145–151. DOI: 10.1007/s100169910026. PMID: 10742429
45. Kolkert J.L.P., Groenewold R.H.H., Leijdekkers V.J., Ter Haar J., Zeebregts C.J., Vahl A. Cost-effectiveness of two decision strategies for shunt use during carotid endarterectomy. *World J. Surg.* 2017; 41 (11): 2959–2967. DOI: 10.1007/s00268-017-4085-5. PMID: 28623598
46. Mayer R.C., Bingley J., Westcott M.J., Deshpande A., Davies M.J., Lovelock M.E., Vidovich J., Doyle J., Denton M.J., Gurry J.F. Intraoperative neurological changes in 1665 regional anaesthetic carotid endarterectomies predicts postoperative stroke. *ANZ J. Surg.* 2007; 77 (1-2): 49–53. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03976.x. PMID: 17295821
47. Butterworth J.F., Mackey D.C., Wasnick J.D. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 5-th ed. McGraw-Hill Education; 2013: 153–187, 481–483. ISBN 978-0-07-171405-1
48. Vaniyapong T., Chongruksut W., Rerkasem K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 12: CD000126. DOI: 10.1002/14651858.CD000126.pub4. PMID: 24353155
49. Paraskevas K.I., Mikhailidis D.P., Oikonomou K., Verhoeven E.L. Local versus general anesthesia for carotid endarterectomy: issues beyond stroke, myocardial infarction, and death rates. *Angiology.* 2012; 63 (6): 405–408. DOI: 10.1177/0003319711430828. PMID: 22210736
50. Demirel S., Celi de la Torre J.A., Bruijnen H., Martin E., Popp E., Böckler D., Attigah N. Effect of superficial cervical plexus block on baroreceptor sensitivity in patients undergoing carotid endarterectomy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016; 30 (2): 309–316. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.08.026. PMID: 26718664
51. Schechter M.A., Shortell C.K., Scarborough J.E. Regional versus general anesthesia for carotid endarterectomy: the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement perspective. *Surgery.* 2012; 152 (3): 309–314. DOI: 10.1016/j.surg.2012.05.008. PMID: 22749369
52. Siu A., Patel J., Prentice H.A., Cappuzzo J.M., Hashemi H., Mukherjee D. A cost analysis of regional versus general anesthesia for carotid endarterectomy. *Ann. Vasc. Surg.* 2017; 39: 189–194. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.05.124. PMID: 27554700
53. Benade M.M., Warlow C.P. Costs and benefits of carotid endarterectomy and associated preoperative arterial imaging: a systematic review of health economic literature. *Stroke.* 2002; 33 (2): 629–638. DOI: 10.1161/hs0202.102880. PMID: 11823682
54. Godin M.S., Bell W.H.3rd, Schaedler M., Kerstein M.D. Cost effectiveness of regional anesthesia in carotid endarterectomy. *Am. Surg.* 1989; 55 (11): 656–659. DOI: 10.1097/00132586-199008000-00014. PMID: 2510569
55. Gomes M., Soares M.O., Dumville J.C., Lewis S.C., Torgerson D.J., Bodenham A.R., Gough M.J., Warlow C.P.; GALA Collaborative Group. Cost-effectiveness analysis of general anaesthesia versus local anaesthesia for

- carotid surgery (GALA Trial). *Br. J. Surg.* 2010; 97 (8): 1218–1225. DOI: 10.1002/bjs.7110. PMID: 20602498
56. Белов Ю.В., Кузьмин А.Л. Каротидная эндартерэктомия под местной анестезией у больных с изолированными, множественными и сочетанными поражениями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2002; 8 (3): 76–80.
 57. Майер Г., Бюттнер Й. Периферическая регионарная анестезия. Атлас. 2-е изд. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2015: 260. ISBN 978-5-9963-1730-1
 58. Браун Д.Л. Атлас регионарной анестезии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 464. ISBN 978-5-91713-001-9
 59. Barone M., Diemunsch P., Baldassarre E., Oben W.E., Ciarlo M., Wolter J., Albani A. Carotid endarterectomy with intermediate cervical plexus block. *Tex. Heart Inst. J.* 2010; 37 (3): 297–300. PMID: 20548805
 60. Рафмелл Дж.П., Нил Дж.М., Вискоуми К.М. Регионарная анестезия. Самое необходимое в анестезиологии. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013: 272. ISBN 978-5-98322-913-6
 61. Pandit J.J., Satya-Krishna R., Gratton P. Superficial or deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a systematic review of complications. *Br. J. Anaesth.* 2007; 99 (2): 159–169. DOI: 10.1093/bja/aem160. PMID: 17576970
 62. Moore D.C. Regional block: a handbook for use in the clinical practice of medicine and surgery. 4-th ed. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1965: 514.
 63. Toorop R.J., Scheltinga M.R., Moll F.L., Bleys R.L. Anatomy of the carotid sinus nerve and surgical implications in carotid sinus syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2009; 50 (1): 177–182. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.03.029. PMID: 19563966
 64. Barringer C., Williams J.M., McCrirrick A., Earnshaw J.J. Regional anaesthesia and propofol sedation for carotid endarterectomy. *ANZ J. Surg.* 2005; 75 (7): 546–549. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03434.x. PMID: 15972043
 65. Michalek P., David I., Adamec M., Janousek L. Cervical epidural anesthesia for combined neck and upper extremity procedure: a pilot study. *Anesth. Analg.* 2004; 99 (6): 1833–1836. DOI: 10.1213/01.ANE.0000137397.68815.7B. PMID: 15562082
 66. Koköfer A., Nawratil J., Felder T.K., Stundner O., Mader N., Gerner P. Ropivacaine 0.375% vs. 0.75% with prilocaine for intermediate cervical plexus block for carotid endarterectomy: a randomised trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015; 32 (11): 781–789. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000243. PMID: 25782662
 67. Martusevicius R., Swiatek F., Joergensen L.G., Nielsen H.B. Ultrasound-guided locoregional anaesthesia for carotid endarterectomy: a prospective observational study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2012; 44 (1): 27–30. DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.04.008. PMID: 22560509
 68. Samanta S., Samanta S., Panda N., Haldar R. A unique anesthesia approach for carotid endarterectomy: combination of general and regional anesthesia. *Saudi J. Anaesth.* 2014; 8 (2): 290–293. DOI: 10.4103/1658-354X.130753. PMID: 24843351
 69. Esmoğlu A., Yegenoglu F., Akin A., Türk C.Y. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block. *Anesth. Analg.* 2010; 111 (6): 1548–1551. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181fa3095. PMID: 20889939
 70. Alilet A., Petit P., Devaux B., Joly C., Samain E., Pili-Floury S., Besch G. Ultrasound-guided intermediate cervical block versus superficial cervical block for carotid artery endarterectomy: the randomized-controlled CERVECHO trial. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2017; 36 (2): 91–95. DOI: 10.1016/j.accpm.2016.03.007. PMID: 27476828
 71. Sait Kavaklı A., Kavrut Öztürk N., Umüt Ayoğlu R., Sağdıç K., Çakmak G., Inanoğlu K., Emmiler M. Comparison of combined (deep and superficial) and intermediate cervical plexus block by use of Ultrasound guidance for carotid endarterectomy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016; 30 (2): 317–322. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.07.032. PMID: 26597468
 72. Mađro P., Dąbrowska A., Jarecki J., Garba P. Anaesthesia for carotid endarterectomy. Ultrasound-guided superficial/intermediate cervical plexus combined with carotid sheath infiltration. *Anesthesiol. Intensive Ther.* 2016; 48 (4): 234–238. DOI: 10.5603/AIT.2016.0043. PMID: 27797095
 73. Seidel R., Zukowski K., Wree A., Schulze M. Ultrasound-guided intermediate cervical plexus block and perivascular local anesthetic infiltration for carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Anaesthesist.* 2016; 65 (12): 917–924. DOI: 10.1007/s00101-016-0230-z. PMID: 27742968
 74. Малрой М. Местная анестезия. 2-е изд. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2009: 301. ISBN 978-5-9963-0010-5
 75. Ферранте Ф.М., Вейд Бонкувер Т.Р. (ред.). Послеоперационная боль. М.: Медицина; 1998: 640. ISBN 5-225-00627-2
 76. Hoegberg L.C.G., Gosselin S. Lipid resuscitation in acute poisoning: after a decade of publications, what have we really learned? *Curr. Opin. Anesth.* 2017; 30 (4): 474–479. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000484. PMID: 28562387
 77. Moores C., Nimmo A.F. (eds.). Core topics in vascular anaesthesia. Cambridge University Press; 2012: 170–181. DOI: 10.1017/CBO9780511736537. ISBN 9780511736537
 - carotid surgery (GALA Trial). *Br. J. Surg.* 2010; 97 (8): 1218–1225. DOI: 10.1002/bjs.7110. PMID: 20602498
 56. Belov Yu.V., Kuzmin A.L. Carotid endarterectomy under local anesthesia in patients with isolated, multiple and combined lesions of the brachiocephalic arteries. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya.* 2002; 8 (3): 76–80. [In Russ.]
 57. Meier G., Buettner J. Peripheral regional anesthesia. Atlas. 2-nd ed. Moscow: Binom. Laboratoriya Znaniy; 2015: 260. ISBN 978-5-9963-1730-1. [In Russ.]
 58. Brown D.L. Atlas of regional anesthesia. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 464. ISBN 978-5-91713-001-9. [In Russ.]
 59. Barone M., Diemunsch P., Baldassarre E., Oben W.E., Ciarlo M., Wolter J., Albani A. Carotid endarterectomy with intermediate cervical plexus block. *Tex. Heart Inst. J.* 2010; 37 (3): 297–300. PMID: 20548805
 60. Rafmell J.P., Neil J.M., Viskoumi K.M. Regional anesthesia. Essential in anesthesiology. 3-rd ed. Moscow: MEDpress-Inform; 2013: 272. ISBN 978-5-98322-913-6. [In Russ.]
 61. Pandit J.J., Satya-Krishna R., Gratton P. Superficial or deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a systematic review of complications. *Br. J. Anaesth.* 2007; 99 (2): 159–169. DOI: 10.1093/bja/aem160. PMID: 17576970
 62. Moore D.C. Regional block: a handbook for use in the clinical practice of medicine and surgery. 4-th ed. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1965: 514.
 63. Toorop R.J., Scheltinga M.R., Moll F.L., Bleys R.L. Anatomy of the carotid sinus nerve and surgical implications in carotid sinus syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2009; 50 (1): 177–182. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.03.029. PMID: 19563966
 64. Barringer C., Williams J.M., McCrirrick A., Earnshaw J.J. Regional anaesthesia and propofol sedation for carotid endarterectomy. *ANZ J. Surg.* 2005; 75 (7): 546–549. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03434.x. PMID: 15972043
 65. Michalek P., David I., Adamec M., Janousek L. Cervical epidural anesthesia for combined neck and upper extremity procedure: a pilot study. *Anesth. Analg.* 2004; 99 (6): 1833–1836. DOI: 10.1213/01.ANE.0000137397.68815.7B. PMID: 15562082
 66. Koköfer A., Nawratil J., Felder T.K., Stundner O., Mader N., Gerner P. Ropivacaine 0.375% vs. 0.75% with prilocaine for intermediate cervical plexus block for carotid endarterectomy: a randomised trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015; 32 (11): 781–789. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000243. PMID: 25782662
 67. Martusevicius R., Swiatek F., Joergensen L.G., Nielsen H.B. Ultrasound-guided locoregional anaesthesia for carotid endarterectomy: a prospective observational study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2012; 44 (1): 27–30. DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.04.008. PMID: 22560509
 68. Samanta S., Samanta S., Panda N., Haldar R. A unique anesthesia approach for carotid endarterectomy: combination of general and regional anesthesia. *Saudi J. Anaesth.* 2014; 8 (2): 290–293. DOI: 10.4103/1658-354X.130753. PMID: 24843351
 69. Esmoğlu A., Yegenoglu F., Akin A., Türk C.Y. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block. *Anesth. Analg.* 2010; 111 (6): 1548–1551. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181fa3095. PMID: 20889939
 70. Alilet A., Petit P., Devaux B., Joly C., Samain E., Pili-Floury S., Besch G. Ultrasound-guided intermediate cervical block versus superficial cervical block for carotid artery endarterectomy: the randomized-controlled CERVECHO trial. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2017; 36 (2): 91–95. DOI: 10.1016/j.accpm.2016.03.007. PMID: 27476828
 71. Sait Kavaklı A., Kavrut Öztürk N., Umüt Ayoğlu R., Sağdıç K., Çakmak G., Inanoğlu K., Emmiler M. Comparison of combined (deep and superficial) and intermediate cervical plexus block by use of Ultrasound guidance for carotid endarterectomy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016; 30 (2): 317–322. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.07.032. PMID: 26597468
 72. Mađro P., Dąbrowska A., Jarecki J., Garba P. Anaesthesia for carotid endarterectomy. Ultrasound-guided superficial/intermediate cervical plexus combined with carotid sheath infiltration. *Anesthesiol. Intensive Ther.* 2016; 48 (4): 234–238. DOI: 10.5603/AIT.2016.0043. PMID: 27797095
 73. Seidel R., Zukowski K., Wree A., Schulze M. Ultrasound-guided intermediate cervical plexus block and perivascular local anesthetic infiltration for carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Anaesthesist.* 2016; 65 (12): 917–924. DOI: 10.1007/s00101-016-0230-z. PMID: 27742968
 74. Mulroy M.F. Regional anesthesia. 3-rd ed. Moscow: Binom. Laboratoriya Znaniy; 2009: 301. ISBN 978-5-9963-0010-5. [In Russ.]
 75. Ferrante E.M., VadeBoncouer T.R. (eds.). Postoperative pain management. Moscow: Meditsina Publisher; 1998: 640. ISBN 5-225-00627-2. [In Russ.]
 76. Hoegberg L.C.G., Gosselin S. Lipid resuscitation in acute poisoning: after a decade of publications, what have we really learned? *Curr. Opin. Anesth.* 2017; 30 (4): 474–479. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000484. PMID: 28562387
 77. Moores C., Nimmo A.F. (eds.). Core topics in vascular anaesthesia. Cambridge University Press; 2012: 170–181. DOI: 10.1017/CBO9780511736537. ISBN 9780511736537

78. Findlay J.M., Kesarwani R., Jacka M., Marchak B.E. Combined stump pressure and oximetry for shunt use during carotid endarterectomy. *Can. J. Neurol. Sci.* 2017; 44 (6): 692-696. DOI: 10.1017/cjn.2017.210. PMID: 28829010
79. Casati A., Spreafico E., Putzu M., Fanelli G. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anestesiologica.* 2006; 72 (7-8): 605-625. PMID: 16865080
80. Rigamonti A., Scandroglio M., Minicucci F., Magrin S., Carozzo A., Casati A. A clinical evaluation of near-infrared cerebral oximetry in the awake patient to monitor cerebral perfusion during carotid endarterectomy. *J. Clin. Anesth.* 2005; 17 (6): 426-430. DOI: 10.1016/j.jclinane.2004.09.007. PMID: 16171662
81. Pennekamp C.W., Moll F.L., de Borst G.J. The potential benefits and the role of cerebral monitoring in carotid endarterectomy. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2011; 24 (6): 693-697. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32834c7aa1. PMID: 21971393
82. Шмигельский А.В., Усачев Д.Ю., Лукин В.А., Огурцова А.А., Лубнин А.Ю., Сазонова О.Б., Шахнович В.А. Интраоперационная оценка мультимодального нейромониторинга в профилактике ишемии головного мозга при реконструкции сонных артерий. *Интенсивная терапия.* 2006; 15 (3).
83. Calderon A.L., Zetlaoui P., Benatir F., Davidson J., Desebbe O., Rahali N., Truc C., Feugier P., Lermusiaux P., Allaouchiche B., Boselli E. Ultrasound-guided intermediate cervical plexus block for carotid endarterectomy using a new anterior approach: a two-centre prospective observational study. *Anaesthesia.* 2015; 70 (4): 445-451. DOI: 10.1111/anae.12960. PMID: 25440694
84. Nair A.S. Benefits of using dexmedetomidine during carotid endarterectomy: a review. *Saudi J. Anaesth.* 2014; 8 (2): 264-267. DOI: 10.4103/1658-354X.130744. PMID: 24843344
85. Куликов А.С., Шмигельский А.В., Лубнин А.Ю. Седация дексметомидином при проведении каротидной эндартерэктомии в сознании. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2013; 7(4): 30-34.
86. Bekker A., Gold M., Ahmed R., Kim J., Rockman C., Jacobovitz G., Riles T., Fisch G. Dexmedetomidine does not increase the incidence of intracranial shunting in patients undergoing awake carotid endarterectomy. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (4): 955-958. DOI: 10.1213/01.ane.0000237288.46912.39. PMID: 17000811
87. Bekker A.Y., Basile J., Gold M., Riles T., Adelman M., Cuff G., Mathew J.P., Goldberg J.D. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile and side effects. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2004; 16 (2): 126-135. DOI: 10.1097/00008506-200404000-0004. PMID: 15021281
88. McCutcheon C.A., Orme R.M., Scott D.A., Davies M.J., McGlade D.P. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anesth. Analg.* 2006; 102 (3): 668-675. DOI: 10.1213/01.ane0000197777.62397.d5. PMID: 16492813
89. Carter R., Richardson A., Santoro J., Beddows S., McCarthy E.J. Is dexmedetomidine more effective than remifentanyl for neurologic outcomes in patients undergoing CEA surgery using regional anesthesia? *J. Peri-anesth. Nurs.* 2014; 29 (6): 466-474. DOI: 10.1016/j.jopan.2014.07.001. PMID: 25458626
90. Тимербаев В.Х., Михайлов И.П., Афонасьев М.Г., Кислухина Е.В., Макаревич А.В., Бондаренко А.Н., Сергеев А.А. Анестезия пропофолом в целевой концентрации при реконструктивных операциях на сонных артериях. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии.* 2013; 10 (5): 14-20.
91. Wilhelm W., Schlaich N., Harter J., Kleinschmidt S., Müller M., Larsen R. Recovery and neurological examination after remifentanyl-desflurane or fentanyl-desflurane anaesthesia for carotid artery surgery. *Br. J. Anaesth.* 2001; 86 (1): 44-49. DOI: 10.1093/bja/86.1.44. PMID: 11575408
92. Xu J.H., Zhang T.Z., Peng X.F., Jin C.J., Zhou J., Zhang Y.N. Effects of sevoflurane before cardiopulmonary bypass on cerebral oxygen balance and early postoperative cognitive dysfunction. *Neurol. Sci.* 2013; 34 (12): 2123-2129. DOI: 10.1007/s10072-013-1347-3. PMID: 23525738
93. Wang Q., Li Y.H., Wang T.L., Feng H., Cai B. Protective effect of low-dose sevoflurane inhalation and propofol anesthesia on the myocardium after carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2015; 128 (14): 1862-1866. DOI: 10.4103/0366-6999.160487. PMID: 26168823
94. Неймарк М.И., Шмелев В.В., Симазин В.Ю., Елизарьев А.Ю., Субботин Е.А. Выбор метода анестезии, нейропротекторной терапии в реконструктивной хирургии экстракраниальных сосудов. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (5): 20-25. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-20
95. Перов О.И., Бугровская О.И., Городовикова Ю.А., Ткаченко Е.С., Шветский Ф.М., Смольников П.В. Особенности центральной гемодинамики у пациентов пожилого возраста при общей анестезии севофлураном. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (3): 19-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-3-19
96. Афонасьев М.Г., Кислухина Е.В., Макаревич А.В., Бондаренко А.Н., Михайлов И.П., Тимербаев В.Х. Сравнительная характеристика результатов применения изофлурана, севофлурана и пропофола в це-
78. Findlay J.M., Kesarwani R., Jacka M., Marchak B.E. Combined stump pressure and oximetry for shunt use during carotid endarterectomy. *Can. J. Neurol. Sci.* 2017; 44 (6): 692-696. DOI: 10.1017/cjn.2017.210. PMID: 28829010
79. Casati A., Spreafico E., Putzu M., Fanelli G. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anestesiologica.* 2006; 72 (7-8): 605-625. PMID: 16865080
80. Rigamonti A., Scandroglio M., Minicucci F., Magrin S., Carozzo A., Casati A. A clinical evaluation of near-infrared cerebral oximetry in the awake patient to monitor cerebral perfusion during carotid endarterectomy. *J. Clin. Anesth.* 2005; 17 (6): 426-430. DOI: 10.1016/j.jclinane.2004.09.007. PMID: 16171662
81. Pennekamp C.W., Moll F.L., de Borst G.J. The potential benefits and the role of cerebral monitoring in carotid endarterectomy. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2011; 24 (6): 693-697. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32834c7aa1. PMID: 21971393
82. Shmigelsky A.V., Usachev D.Yu., Lukshin V.A., Ogurtsova A.A., Lubnin A.Yu., Sazonova O.B., Shakhnovich V.A. Intraoperative assessment of multimodal neuromonitoring in the prevention of cerebral ischemia in the reconstruction of the carotid arteries. *Intensivnaya Terapiya.* 2006; 15 (3). [In Russ.]
83. Calderon A.L., Zetlaoui P., Benatir F., Davidson J., Desebbe O., Rahali N., Truc C., Feugier P., Lermusiaux P., Allaouchiche B., Boselli E. Ultrasound-guided intermediate cervical plexus block for carotid endarterectomy using a new anterior approach: a two-centre prospective observational study. *Anaesthesia.* 2015; 70 (4): 445-451. DOI: 10.1111/anae.12960. PMID: 25440694
84. Nair A.S. Benefits of using dexmedetomidine during carotid endarterectomy: a review. *Saudi J. Anaesth.* 2014; 8 (2): 264-267. DOI: 10.4103/1658-354X.130744. PMID: 24843344
85. Kulikov A.S., Shmigelsky A.V., Lubnin A.Yu. Dexmedetomidine sedation for awake carotid endarterectomy. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Ostroi Boli.* 2013; 7(4): 30-34. [In Russ.]
86. Bekker A., Gold M., Ahmed R., Kim J., Rockman C., Jacobovitz G., Riles T., Fisch G. Dexmedetomidine does not increase the incidence of intracranial shunting in patients undergoing awake carotid endarterectomy. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (4): 955-958. DOI: 10.1213/01.ane.0000237288.46912.39. PMID: 17000811
87. Bekker A.Y., Basile J., Gold M., Riles T., Adelman M., Cuff G., Mathew J.P., Goldberg J.D. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile and side effects. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2004; 16 (2): 126-135. DOI: 10.1097/00008506-200404000-0004. PMID: 15021281
88. McCutcheon C.A., Orme R.M., Scott D.A., Davies M.J., McGlade D.P. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anesth. Analg.* 2006; 102 (3): 668-675. DOI: 10.1213/01.ane0000197777.62397.d5. PMID: 16492813
89. Carter R., Richardson A., Santoro J., Beddows S., McCarthy E.J. Is dexmedetomidine more effective than remifentanyl for neurologic outcomes in patients undergoing CEA surgery using regional anesthesia? *J. Peri-anesth. Nurs.* 2014; 29 (6): 466-474. DOI: 10.1016/j.jopan.2014.07.001. PMID: 25458626
90. Timerbaev V.Kh., Mikhailov I.P., Afonasyev M.G., Kislukhina E.V., Makarevich A.V., Bondarenko A.N., Sergeyev A.A. Anesthesia with target concentration infusion of propofol in reconstructive operations on the carotid arteries. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2013; 10 (5): 14-20. [In Russ.]
91. Wilhelm W., Schlaich N., Harter J., Kleinschmidt S., Müller M., Larsen R. Recovery and neurological examination after remifentanyl-desflurane or fentanyl-desflurane anaesthesia for carotid artery surgery. *Br. J. Anaesth.* 2001; 86 (1): 44-49. DOI: 10.1093/bja/86.1.44. PMID: 11575408
92. Xu J.H., Zhang T.Z., Peng X.F., Jin C.J., Zhou J., Zhang Y.N. Effects of sevoflurane before cardiopulmonary bypass on cerebral oxygen balance and early postoperative cognitive dysfunction. *Neurol. Sci.* 2013; 34 (12): 2123-2129. DOI: 10.1007/s10072-013-1347-3. PMID: 23525738
93. Wang Q., Li Y.H., Wang T.L., Feng H., Cai B. Protective effect of low-dose sevoflurane inhalation and propofol anesthesia on the myocardium after carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2015; 128 (14): 1862-1866. DOI: 10.4103/0366-6999.160487. PMID: 26168823
94. Neimark M.I., Shmelev V.V., Simagin V.Y., Elizaryev A.Y., Subbotin E.A. Choice of anesthesia mode, neuroprotective therapy in the surgical repair of extracranial vessels. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2011; 7 (5): 20-25. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-20. [In Russ., In Engl.]
95. Perov O.I., Bugrovskaya O.I., Gorodovikova Yu.A., Tkachenko E.S., Shvet-sky F.M., Smolnikov P.V. Central hemodynamic features in elderly patients during general anesthesia with sevoflurane. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2011; 7 (3): 19-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-3-19. [In Russ., In Engl.]
96. Afonasyev M.G., Kislukhina E.V., Makarevich A.V., Bondarenko A.N., Mikhailov I.P., Timerbaev V.Kh. Comparative characteristics of use of isoflurane, sevoflurane and target concentration of propofol during re-

- левой концентрации при реконструктивных операциях на сонных артериях. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 59 (4): 14-19. DOI: 10.18821/0201-7563-2014-59-4-14-19. PMID: 25549480
97. Шмелев В.В., Неймарк М.И. Регионарная анестезия в хирургии сонных артерий: достоинства и недостатки. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2013; 7 (2): 33-38.
 98. Sideso E., Walton J., Handa A. General or local anesthesia for carotid endarterectomy — the «real-world» experience. *Angiology*. 2011; 62 (8): 609–613. DOI: 10.1177/0003319711405507. PMID: 21555313
 99. GALA Trial Collaborative Group, Lewis S.C., Warlow C.P., Bodenham A.R., Colam B., Rothwell P.M., Torgerson D., Dellagrammaticas D., Horrocks M., Liapis C., Banning A.P., Gough M., Gough M.J. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372 (9656): 2132–2142. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61699-2. PMID: 19041130
 100. Hussien G.Z., Elbadawy A.M., Elshamaa H.A. Lactate/pyruvate monitoring during carotid endarterectomy under general anaesthesia versus cervical plexus block: a randomised controlled study. *Indian J. Anaesth.* 2017; 61 (5): 424–428. DOI: 10.4103/ija.IJA_545_16. PMID: 28584353
 101. Kfoury E., Leng D., Hashemi H., Mukherjee D. Cardiac morbidity of carotid endarterectomy using regional anesthesia in simlarto carotid angioplasty. *Vasc. Endovascular Surg.* 2013; 47 (8): 599–602. DOI: 10.1177/1538574413505227. PMID: 24077934
 102. Taşar M., Kalender M., Karaca O.G., Ecevit A.N., Salihi S., Adademir T., Darçın O.T. Regional cervical plexus blockage for carotid endarterectomy in patients with cardiovascular risk factors. *Heart Surg. Forum*. 2015; 18 (4): E140–E142. DOI: 10.1532/hcf.1385. PMID: 26334849
 103. Raats J.W., van Hoof-de Lepper C.C., Feitsma M.T., Meij J.J., Ho G.H., Mulder P.G., van der Laan L. Current factors of fragility and delirium in vascular surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2015; 29 (5): 968-976. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.01.005. PMID: 25770385
 104. Pol R.A., Reijnen M.M., Lont M., Tiellu I.F., van Sterkenburg S.M., van den Dungen J.J., Zeebregts C.J. Safety and efficacy of carotid endarterectomy in octogenarians. *Ann. Vasc. Surg.* 2013; 27 (6): 736-742. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.09.020. PMID: 23790767
 105. Шенелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В. Факторы риска послеоперационных энцефалопатий в кардиохирургии. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 47-55. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-5-47
 - constructive operations on the carotid arteries. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014; 59 (4): 14-19. DOI: 10.18821/0201-7563-2014-59-4-14-19. PMID: 25549480. [In Russ.]
 97. Shmelev V.V., Neimark M.I. Regional anesthesia in carotid endarterectomy: benefits and disadvantages. *Regional Anesthesia i Lechenie Ostroi Boli*. 2013; 7 (2): 33-38. [In Russ.]
 98. Sideso E., Walton J., Handa A. General or local anesthesia for carotid endarterectomy — the «real-world» experience. *Angiology*. 2011; 62 (8): 609–613. DOI: 10.1177/0003319711405507. PMID: 21555313
 99. GALA Trial Collaborative Group, Lewis S.C., Warlow C.P., Bodenham A.R., Colam B., Rothwell P.M., Torgerson D., Dellagrammaticas D., Horrocks M., Liapis C., Banning A.P., Gough M., Gough M.J. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372 (9656): 2132–2142. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61699-2. PMID: 19041130
 100. Hussien G.Z., Elbadawy A.M., Elshamaa H.A. Lactate/pyruvate monitoring during carotid endarterectomy under general anaesthesia versus cervical plexus block: a randomised controlled study. *Indian J. Anaesth.* 2017; 61 (5): 424–428. DOI: 10.4103/ija.IJA_545_16. PMID: 28584353
 101. Kfoury E., Leng D., Hashemi H., Mukherjee D. Cardiac morbidity of carotid endarterectomy using regional anesthesia in simlarto carotid angioplasty. *Vasc. Endovascular Surg.* 2013; 47 (8): 599–602. DOI: 10.1177/1538574413505227. PMID: 24077934
 102. Taşar M., Kalender M., Karaca O.G., Ecevit A.N., Salihi S., Adademir T., Darçın O.T. Regional cervical plexus blockage for carotid endarterectomy in patients with cardiovascular risk factors. *Heart Surg. Forum*. 2015; 18 (4): E140–E142. DOI: 10.1532/hcf.1385. PMID: 26334849
 103. Raats J.W., van Hoof-de Lepper C.C., Feitsma M.T., Meij J.J., Ho G.H., Mulder P.G., van der Laan L. Current factors of fragility and delirium in vascular surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2015; 29 (5): 968-976. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.01.005. PMID: 25770385
 104. Pol R.A., Reijnen M.M., Lont M., Tiellu I.F., van Sterkenburg S.M., van den Dungen J.J., Zeebregts C.J. Safety and efficacy of carotid endarterectomy in octogenarians. *Ann. Vasc. Surg.* 2013; 27 (6): 736-742. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.09.020. PMID: 23790767
 105. Shepelyuk A.N., Klypa T.V., Nikiforov Y.V. Risk factors for postoperative encephalopathies in cardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (5): 47-55. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-5-47. [In Russ., In Engl.]

Поступила 11.10.18

Received 11.10.18

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 последипломного 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

Анестезия при офтальмологических операциях у детей (обзор)

Л. С. Коробова¹, В. В. Лазарев²

¹ Морозовская Детская Городская Клиническая Больница, Департамент здравоохранения Москвы,
Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1

² Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

Anesthesia in Pediatric Eye Surgery (Review)

Lyudmila S. Korobova¹, Vladimir V. Lazarev²

¹ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare,
1 Dobryninsky 4th lane, 119049 Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

Обзор литературы посвящен анализу применяемых методик анестезии при офтальмохирургических вмешательствах у детей с позиции используемых препаратов и методик обезболивания. При подготовке материала использовались базы данных Cyberleninka, PubMed, Medline с целевым поиском на основании ключевых слов: пропофол, севофлуран, парацетамол, регионарная анестезия, офтальмология, дети. Глубина поиска по дате опубликования работ не ограничивалась, акцент делался на публикациях последних 10 лет. Цель обзора заключалась в оценке широты применения различных методов обезболивания (общая анестезия и регионарные блокады), препаратов анестезии (севофлуран, пропофол, парацетамол, местные анестетики) в офтальмохирургии у детей.

Ключевые слова: пропофол; севофлуран; парацетамол; регионарная анестезия; офтальмология; дети

The review dwells on the analysis of anesthetic techniques for pediatric eye surgery, including the use of drugs used and methods of anesthesia. While preparing the paper, Cyberleninka (www.cyberleninka.ru), PubMed, Medline databases were used with the targeted search using the following keywords: propofol, sevoflurane, paracetamol, regional anesthesia, ophthalmology, children. The search was not restricted by the date of paper publishing; the focus was made on papers published within the last 10 years. The purpose of the review was to assess the scope of various anesthetic techniques (general anesthesia and regional blockades), anesthetics (sevoflurane, propofol, paracetamol, local anesthetics) in pediatric eye surgery.

Keywords: propofol; sevoflurane; paracetamol; regional anesthesia; ophthalmology; children

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-114-125

Введение

Активное развитие микрохирургии глаза последнее десятилетие, несомненно, приносит свои требования к совершенствованию анестезиологического обеспечения при данных вмешательствах. Специфика анестезии в офтальмохирургии у детей основана на решении вопроса достаточной седации, эффективной интра- и послеоперационной аналгезии, в профилактике нежелательных рефлекторных реакций (окулокардиальные, глоточные), снижения послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), профилактике постнаркозной ажитации [1–12].

Introduction

The active development of eye microsurgery within the last decade, undoubtedly, requires improvement of anesthetic support in such interventions. The specifics of anesthesia in the pediatric eye surgery is based on solution of such problems as sufficient sedation, effective intra- and postoperative analgesia, prevention of adverse reflex reactions (oculocardiac, laryngeal), relief of postoperative nausea and vomiting (PONV), and prevention of post-anesthesia agitation [1–12].

Адресс для корреспонденции:

Владимир Лазарев
E-mail: lazarev_vv@inbox.ru

Correspondence to:

Vladimir V. Lazarev
E-mail: lazarev_vv@inbox.ru

Кетамин и пропофол как компоненты общей анестезии в офтальмохирургии у детей

Многие авторы считают, что кетамин в малых дозах позволяет улучшить интраоперационное течение, снизить риск окулокардиального рефлекса (OCR), при этом нет необходимости применения атропина с целью профилактики OCR [13, 14].

На протяжении длительного времени в детской офтальмоанестезиологии считалось предпочтительным применение анестезии кетамином с обязательной премедикацией атропином и седуксеном [15–17]. Однако данный вариант не в полной мере удовлетворял условиям выдвигаемым хирургами, которые стремились обеспечить отсутствие послеоперационной ажитации (возбуждения), тошноты и рвоты способных вызывать повышение внутриглазного давления и таким образом нивелировать результат оперативного вмешательства [18]. В определенной мере решению данных вопросов помогло комбинированное использование кетамина с пропофолом, обеспечивающих быструю и гладкую индукцию анестезии [19–22] с дозозависимым кардио-респираторным эффектом, связанным с подавлением симпатической нервной системы, а также оказывающих ваготонический и бронходилатирующий эффекты [8, 19, 23–25], при этом точное дозирование пропофола позволяет избежать возможной гиповентиляции [26], а после однократного его введения, пробуждение наступает в короткий срок.

В работе Белецкого А. В. с соавт. (2015) говорится о пропофол, как о препарате соответствующим всем требованиям, предъявляемым к анестезиологическому пособию при хирургических вмешательствах на глазе. Авторы отмечают, что именно пропофол не повышает внутриглазное давление, а общая анестезия наступает прогнозируемо быстро, протекает стабильно, с последующим быстрым и гладким восстановлением сознания и соматических функций без нутживания и рвоты. Комбинированная анестезия с пропофолом позволяет создать максимально адекватные условия для хирургической коррекции, минимизировать отрицательные влияния ее отдельных компонентов и максимально обеспечить специфические задачи анестезиологического пособия при офтальмологических операциях [27]. Полноценную характеристику пропофолу дают в своих работах Сорокина Е. Ю. (2014) [28] и Дмитриев Д. В. (2014) [29], указывая как положительные характеристики препарата, так и отрицательные, а также отмечая способность препарата снижать внутриглазное давление, что немаловажно в офтальмохирургии. Интерес к комбинированной анестезии пропофолом и кетамином или фентанилом проявляют многие коллеги, указывая, что эта комбинация позволяет сохранять спонтанное дыхание,

Ketamine and propofol as components of general anesthesia in pediatric eye surgery

Various authors consider that low doses of ketamine permit to improve the intraoperative status, reduce the risk of the oculocardiac reflex (OCR) and do not require the use of atropine for OCR prevention [13, 14].

Ketamine anesthesia with obligatory premedication with atropine and seduxen has been considered a method of choice in pediatric eye surgery for a long time. [15–17]. However, this option did not completely meet the requirements set by surgeons, who tried to avoid postoperative agitation, nausea and vomiting, i.e. factors that can elevate the intraocular pressure and, therefore, spoil the results of the surgical intervention [18]. This problem could be partially solved by the use of a combination of ketamine and propofol, which provide a fast and smooth induction of anesthesia [19–22] with a dose-dependent cardio-respiratory effect related to suppression of the sympathetic nervous system and produce a vagotonic and bronchodilating effect [8, 19, 23–25]; at that, the exact dosing of the drug permits to avoid possible hypoventilation [26]; and the patient recovers within a short period of time following a single dose.

Beletsky A. V. et al. (2015) describe propofol as a drug that meets all requirements to an anesthetic support in eye surgery. The authors note that propofol does not elevate the intraocular pressure; general anesthesia is induced quickly as it has been predicted; the anesthesia is stable with subsequent quick and smooth recovery of consciousness and somatic functions without straining efforts and vomiting. A combined anesthesia with propofol permits to arrange the most adequate conditions for the surgery, minimize adverse effects of its elements and ensure the specific tasks of the anesthesiological support in eye surgery [27]. Complete characteristics of propofol was by Sorokin E. Yu. (2014) [28] and Dmitriev D. V. (2014) [29]; they indicated both positive and negative characteristics of the drug, as well as the ability of the drug to reduce intraocular pressure, which is important in eye surgery. Many colleagues show their interest in a combined anesthesia with propofol and ketamine or fentanyl, indicating that this combination allows to maintain spontaneous breathing, reduce the time of recovery, provide a gradual recovery from anesthesia without excitation, and reduce the need for antiemetic agents [30]. Whereas ketamine has the most pronounced damaging effect on the mental status, according to Elkin I. O. (2006), the combined anesthesia with propofol damages the mental status by sedation. Therefore, the combination of ketamine-propofol is more favorable [31].

Singh Bajwa (2010) studied advantages of total intravenous anesthesia (TIVA) and found that at the time of anesthesia induction, the combination of propofol-fentanyl led to significant bradycardia and a

сокращать время выхода из наркоза и иметь постепенный выход без возбуждения, уменьшить потребность использования противорвотных средств [30]. Если кетамин обладает наиболее выраженным психоповреждающим действием, по данным Елькина И. О. (2006), то комбинированная анестезия с пропофолом повреждает психику по механизму седации, следовательно, комбинация кетамин-пропофол более комфортна [31].

Singh Bajwa (2010) проводя исследование достоинств тотальной внутривенной анестезии (ТВА), обнаружил, что в момент индукции анестезии комбинация пропофол-фентанил приводила к значительной брадикардии, и выраженному снижению систолического и диастолического давления, по сравнению с комбинацией пропофол-кетамин, однако в фазе поддержания обе комбинации сопровождались стабильными показателями гемодинамики [32]. Wilhelm S. (1996), изучая пропофол в комбинации с суфентанилом у детей при хирургической коррекции косоглазия, отмечал выраженность брадикардии и высокий риск развития окулокардиального рефлекса, но риск развития послеоперационной тошноты и рвоты был не высокий [22]. Hahnenkamp K. (2000) проводя исследование кетамина, севофлурана, пропофола, мидазолама и галотана в офтальмохирургии установил, что кетамин вызывал наименьшие гемодинамические изменения и риском развития окулокардиального рефлекса [33]. Однако в исследовании St. Pierre M. (2002) было показано, что комбинация кетамин-пропофол вызывает более длительное посленаркозное восстановление, при этом не снижается частота развития ПОТР по сравнению с комбинацией пропофол-опиоид [34]. Bröking K. (2011) рекомендует проводить индукцию в наркоз, применяя кетамин и мидазолам, отмечая, что пропофол и ремифентанил приводят к увеличению риска развития окулокардиального рефлекса [35]. Однако Lili X. (2012) при проведении исследования пропофола в сочетании с суфентанилом и ремифентанилом не отметил нежелательных осложнений в виде окулокардиального, окулопульмонального и окулогастрального рефлексов во время и после операции [36].

Choi S. R. (2009) представил широкое исследование по применению кетамина в комбинации с севофлураном, десфлураном, пропофолом и ремифентанилом, мидазоламом во время анестезии при офтальмологических операциях. Во всех случаях премедикация больным не проводилась. Для обеспечения проходимости дыхательных путей применяли ларингеальную маску. Автор приходит к заключению, что сочетанное применение кетамин-пропофола и кетамина-ремифентанила, а также мидазолама-пропофола и мидазолама-ремифентанила чаще приводит к возникновению окулокардиального рефлекса [37]. На высокую частоту проявления окулокардиального рефлекса после

marked decrease in systolic and diastolic pressure as compared to the combination of propofol-ketamine, however, in the maintenance phase, both combinations demonstrated stable hemodynamic parameters [32]. Wilhelm S. (1996), studied propofol in combination with sufentanil in children with surgical correction of strabismus and noted a high risk of bradycardia and oculocardiac reflex, but the risk of postoperative nausea and vomiting was not high [22]. Hahnenkamp K. (2000) studied ketamine, sevoflurane, propofol, midazolam and halothane in eye surgery and found that ketamine demonstrated the lowest hemodynamic changes and the risk of an oculocardiac reflex [33]. However, the study of St. Pierre M. (2002) has shown that the combination of propofol-ketamine has a longer post-anesthesia recovery; at that PONV is not reduced in comparison with the propofol-opioid combination [34]. Bröking K. (2011) recommends induction of anesthesia using ketamine and midazolam and notes that propofol and remifentanyl lead to an increased risk of oculocardiac reflex. [35]. However, Lili X. (2012) studied propofol in combination with sufentanil and remifentanyl and did not note undesirable complications in the form oculocardiac, oculopulmonal and oculogastral reflexes during and after the surgery [36].

Choi S. R. (2009) presented a broad study on the use of ketamine in combination with sevoflurane, desflurane, propofol, remifentanyl, and midazolam during anesthesia in eye surgeries. In all cases, no premedication was carried out. To ensure airway patency, a laryngeal mask was used. The author comes to the conclusion that a combination of ketamine-propofol and ketamine-remifentanyl and midazolam-propofol and midazolam-remifentanyl often lead to oculocardiac reflex [37]. Трамир М. Р. (1997) [21] indicates the high frequency of symptoms oculocardiac reflex after the use of propofol (1444 cases of bradycardia).

In their studies I. E. Skobeido (2004) and D. Yu. Ignatenko (2016) with co-authors compared propofol and opioid anesthesia with a combined anesthesia implying the use of sub-tenon or retrobulbar blockade in combination with intravenous administration of propofol. The authors point to negative aspects of administration of fentanyl which is manifested in respiratory depression, increased the duration of post-anesthesia recovery; and earlier recovery of consciousness and spontaneous respiration was noted in patients who underwent regional anesthesia [38, 39].

A.D.Dubok demonstrates the advantages of multicomponent anesthesia based on the use of inhalation sevoflurane anesthesia and intravenous anesthesia with propofol in combination with retrobulbar anesthesia (2011). The author reasons that the combination of general anesthesia with retrobulbar block in surgeries for strabismus eliminates oculogastral and oculocardiac reflexes and provides effective intra - and postoperative analgesia creating a favorable psychological background both in children and their parents [40].

применения пропофола (1444 брадикардий), указывает Трамиг М. R. (1997) [21].

В своих работах И. Е. Скобейдо (2004) и Д. Ю. Игнатенко (2016) с соавторами сравнивали анестезию пропофолом и опиоидами с сочетанной анестезией, подразумевающей использование субтеноновой или ретробульбарной блокад в комбинации с внутривенным введением пропофола. Авторы указывают на отрицательные стороны применения фентанила, выражающиеся в угнетении дыхания, увеличении длительности постнаркозного восстановления, а у пациентов, которым применяли регионарную анестезию, отметили более раннее восстановление сознания и спонтанного дыхания [38, 39].

На достоинства многокомпонентной анестезии, базирующейся на применении ингаляционной анестезии севофлураном, внутривенной анестезии пропофолом в комбинации с ретробульбарной анестезией, в своей публикации указывает А. Д. Дубок (2011). Свои выводы автор аргументирует тем, что сочетание общей анестезии с ретробульбарным блоком при операциях по поводу косоглазия устраняет окулогастральный и окулокардиальный рефлекс, обеспечивает эффективное интра- и послеоперационное обезболивание, создающее благоприятный психологический фон как у детей, так и их родителей [40].

Применение севофлурана в ингаляционной анестезии при офтальмохирургических вмешательствах у детей

Одним из приоритетных препаратов анестезии в обеспечении офтальмологических хирургических вмешательств, наиболее широко используемый в детской практике, является ингаляционный анестетик севофлуран. Препарат, характеризующийся дозозависимым угнетением дыхания, с минимальным действием на сердечно-сосудистую систему, позволяет проводить высоко управляемую ингаляционную анестезию с моментальной индукцией и стремительным пробуждением, способствуя быстрому послеоперационному восстановлению пациента. Севофлуран имеет более благоприятный кардиальный профиль по сравнению с иными галогенсодержащими ингаляционными анестетиками (галотан, изофлуран, десфлуран) [41]. Он уменьшает метаболизм головного мозга, адаптируя его к условиям ишемии [42], для него характерно дозозависимое повышение внутричерепного давления и незначительное увеличение мозгового кровотока в условиях нормокапнии [43]. К положительным качествам ингаляционной анестезии, в том числе и с применением севофлурана, следует отнести возможность выполнения анестезии по низко- и минимально-поточной методикам, обеспечивающим более благоприятные условия среды в дыхательном контуре, положительный экономический эффект [44, 45].

The use of sevoflurane in inhalation anesthesia for pediatric eye surgery

Sevoflurane, an inhalation anesthetic, is one of drugs of choice for anesthesia in eye surgery, which is the most widely used drug in pediatrics. The drug is characterized by dose-dependent respiratory depression, with minimal effect on the cardiovascular system, allows to carry out highly controlled inhalation anesthesia with instant induction and rapid recovery, contributing to a rapid postoperative recovery of the patient. Sevoflurane has a more favorable cardiac profile compared to other halogen-containing inhalation anesthetics (halothane, isoflurane, desflurane) [41]. It reduces the brain metabolism, adapting it to ischemia [42]; it is characterized by a dose-dependent increase in intracranial pressure and a slight increase in cerebral blood flow in normocapnia [43]. Positive characteristics of inhalation anesthesia, including the use of sevoflurane, include the ability to perform anesthesia by low- and minimum-flow methods, providing more favorable conditions in the respiratory circuit, as well as good cost-effectiveness [44, 45].

However, the serious disadvantages of sevoflurane, which are crucial for patients after eye surgery, include post-anesthesia agitation, expressed in behavioral and psycho-emotional instability, especially in young children (up to 6 years). Study by Ignatenko D. Yu. (2009), has demonstrated that the agitation after sevoflurane administration occurs in 45% of cases and is typical for children aged from 1 to 5 years. The recovery was accompanied by motor hyperactivity (crying, negativism towards parents and medical staff). The author indicated that the use of midazolam as a premedication, as well as conduction anesthesia before the surgery, resulted in achieving the adequate postoperative analgesia reducing the incidence of the agitation syndrome at a recovery rate of 5% of cases [46]. In turn, Costi D. (2014), while emphasizing the basic problem of sevoflurane, also indicated behavioral disorders or manifestations of delirium after its application and recommends to apply a multimodal approach in order to reduce the agitation, using propofol, halothane, dexmedetomidine, clonidine, opioids (fentanyl), and ketamine [19]. Van Hoff S. L. (2015) offers to administer propofol for reduction of agitation after sevoflurane application, at the end of the surgical intervention [47]. Egorov V. M. and Elkin I. O. (2012) say that sevoflurane provides the greatest preservation of mental functions, like dormicum and propofol [48].

At present, sevoflurane is a drug of choice from a wide range of inhalation anesthetics in pediatric ophthalmic anesthesia that provides rapid induction of anesthesia and rapid recovery, without significant negative hemodynamic effects, with minor effects on intracranial and intraocular pressures. However, despite many important and positive characteristics of the drug, it has a significant negative effect, i.e. the post-anesthesia agitation, whose frequency and severity can be reduced by propofol.

Однако к серьезным недостаткам севофлурана, имеющим принципиальное значение для больных после офтальмологических операций, относится посленаркозное возбуждение (ажитация), выражающееся в поведенческой и психо-эмоциональной нестабильности, особенно у детей раннего возраста (до 6 лет). По данным Игнатенко Д. Ю. (2009) возбуждение после использования севофлурана бывает в 45% случаев, и характерно для детей от 1 до 5 лет. Пробуждение сопровождается моторной гиперактивностью (плачем, негативизмом по отношению к родителям и медперсоналу). Использование в качестве премедикации мидазолама, а также проводниковой анестезии перед началом операции, позволяет добиться адекватной послеоперационной аналгезии, снизить частоту возникновения синдрома возбуждения при пробуждении до 5% случаев, указывает автор [46]. В свою очередь Costi D. (2014), подчеркивая основную проблему анестезии севофлураном, также указывает на поведенческие нарушения или проявления бреда после его применения, и рекомендует для снижения ажитации применять мультимодальный подход, используя пропофол, галотан, дексметомидин, клонидин, опиоиды (фентанил), кетамин [19]. Van Hoff S. L. (2015) предлагает для снижения ажитации после применения севофлурана, в конце хирургического вмешательства водить пропофол [47]. Егоров В. М. и Елькин И. О. (2012) в своей работе говорят, что севофлуран обеспечивает наибольшую сохранность психических функций, подобно дормикому и пропофолу [48].

На сегодняшний день из спектра ингаляционных анестетиков в детской офтальмоанестезиологии предпочтение отдается севофлурану — препарату, обеспечивающему быструю индукцию анестезии и быстрое пробуждение, не оказывающего значительных отрицательных гемодинамических эффектов, с незначительным влиянием на внутричерепное и внутриглазное давление. Однако при стольком значимом положительном воздействии препарата он обладает весомым негативным эффектом — постнаркозной ажитацией, частоту и степень выраженности которой удается снизить введением пропофола.

Парацетамол — как компонент аналгезии в общей анестезии при офтальмохирургии у детей

Значительное количество работ посвященных анестезии при офтальмологических вмешательствах затрагивают вопросы комбинированного применения неопиоидных анальгетиков, а в детской практике наиболее часто — парацетамола, обладающего достаточно выраженным анальгетическим действием и разрешенного к применению во всех возрастных категориях [49–51]. Обезболивающее действие препарата наступает в течение 5–10 минут после начала инфузии и достигает мак-

Paracetamol as a component of analgesia in general anesthesia in pediatric eye surgery

A significant number of papers devoted to anesthesia in eye surgery dwell on the issues of a combined use of non-opioid analgesics; and in the pediatric practice they most often discuss paracetamol, which has a relatively strong analgesic effect and is permitted for use in all age categories [49–51]. The analgesic effect of the drug occurs within 5–10 minutes after the start of infusion and reaches its maximum within 1 hour; the peak analgesic effect is achieved within 4–6 hours.

According to Zakharenko G. and Goncharuk V. (2016), there is enough evidence related to the clinical use of intravenous paracetamol (in the form of monotherapy or as a component of multimodal anesthesia) [52]. According to Macintyre P. E. (2010), the analgesic effect of paracetamol is equal to 30 mg of ketorol, 75 mg of diclofenac, 10 mg of metamizole and morphine [20].

Paracetamol is widely used as a non-opioid analgesic for the treatment of acute and early postoperative pain [53]. Savustyanenko A.V. (2014), analyzed their five-year experience (2005–2010) in the use of intravenous paracetamol and data of Macario, Royal (2011) [54] and demonstrated the scale of its surgical application, including the strabismus surgery [49]. Intraoperative intravenous administration of paracetamol (15mg/kg) does not lead to the development of postoperative nausea and vomiting within 24 hours after surgery; and its effectiveness is greater, if the drug is used for prevention before surgery or intraoperatively as compared to its introduction to relieve pain. Preoperative intravenous administration of paracetamol is comparable to the effect of analgesia after surgery [55–57], which is explained by processes of prevention of central and peripheral sensitization [53]. While treating patients with glaucoma, authors found that paracetamol reduced intraocular pressure [58].

Undoubtedly, conclusions can be made on the positive role of paracetamol as an effective analgesic in intraoperative anesthesia of eye surgery and postoperative analgesia in children, but it is also clear that the drug is used as a co-analgesic in most cases, providing a reduction in the dosage of opioid analgesics during general anesthesia.

Regional blockades as a component of combined anesthesia in pediatric eye surgery

Almost most requirements to arranging conditions for eye surgery can be met by the use of regional blockades, which include: retrobulbar, parabolbar, perilimbal, epibulbar, sub-tenon, epibulbar-intrachamber anaesthesia, wing-orbital block (WOB) and drip (instillation) anesthesia [8, 9]. For example, sub-tenon anesthesia in combination with postoperative admin-

симула через 1 час, максимальный обезболивающий эффект составляет 4–6 часов.

Доказательная база по клиническому применению внутривенной формы парацетамола (в виде монотерапии или как одного из компонентов мультимодальной анестезии) по информации Захаренко А. Г. и Гончарук В. В. (2016) достаточно широка [52]. По данным Macintyre P. E. (2010) выраженность анальгетического эффекта парацетамола приравнивается кеторолаку 30 мг, диклофенаку 75 мг, метамизолу и морфину 10 мг [20].

Парацетамол активно используется, как неопиоидный анальгетик, для лечения острой и ранней послеоперационной боли [53]. Савустьяненко А. В. (2014), анализируя пятилетний опыт (2005–2010) применения внутривенной формы парацетамола и данные Macario, Royal (2011) [54], показывает масштабность его применения в хирургии, в том числе при лечении косоглазия [49]. Интраоперационное внутривенное введение парацетамола (15 мг/кг) не приводит к развитию послеоперационной тошноты и рвоты в течении 24 часов после операции, а эффективность его значительнее, если применять препарат профилактически перед хирургическим вмешательством или интраоперационно по сравнению с введением его при появлении боли. Предоперационное внутривенное введение парацетамола сравнимо с эффектом анальгезии, проводимой после операции [55–57], что объясняется процессами предупреждения центральной и периферической сенситизации [53]. Зарубежные авторы, проводя лечение больных с глаукомой, установили, что парацетамол снижает внутриглазное давление [58].

Несомненно, можно говорить о положительной роли парацетамола, как эффективного интраоперационного анальгетика при офтальмологических вмешательствах и послеоперационном обезболивании у детей, однако столь же ясно, что препарат в большинстве случаев используется как ко-анальгетик, обеспечивающий уменьшение дозировок опиоидных анальгетиков при общей анестезии.

Регионарные блокады как компонент сочетанной анестезии в офтальмохирургии у детей

Практически большинство требований в обеспечении условий выполнения офтальмологических операций удается реализовать применением регионарных блокад, в арсенал которых входят: ретробульбарная, парабульбарная, перелимбальная, эпibuльбарная, субтеноновая, эпibuльбарно-внутрикамерная анестезии, крыло-орбитальный блок (КОБ) и капельная (инстилляционная) анестезия [8, 9]. Например, субтеноновая анестезия в сочетании с послеоперационным введением НПВП и антагонистов серотониновых рецепторов существенно уменьшает болевые ощущения, а так

истрация NSAIDs и serotonin receptor antagonists significantly reduces pain, as well as prevents the risk of postoperative nausea and vomiting in children with surgical treatment of strabismus, due to a more complete interruption of afferent impulses from the area of eye surgery [59]. There is no doubt that retrobulbar anesthesia provides a deeper suppression of sensitivity and akinesia, allows to stabilize the eyeball during the surgery, but unfortunately, the risk of complications is very high [60]. Since the autonomic innervation of the eye is comes from two nodes, the ciliary and pterygopalatine [61], it is advisable to affect the two ganglia simultaneously. Prokop'ev M. A. (2011) indicates pterygopalatine ganglion as an anatomical and physiological structure that is important for eye surgery, noting that the blockade of the pterygopalatine ganglion provides the denervation of the nerve structures related to the eye, orbit, and periorbital tissue [9, 62]. In adult eye surgery, as well as in the treatment of post-concussion ocular hypertension, a wing-orbital blockade (zygomatic access to the pterygopalatine fossa) is used [63].

A lot of research is devoted to the use of WOB in glaucoma, although Vaisblat S. N. (1962) noted the positive effect of the blockade of the pterygopalatine ganglion for the treatment of patients with glaucoma [64]. Tatarinov N. et al. (2009) and Zelentsov S. N. et al. (2014) noted that the blockade of the pterygopalatine fossa is one of the components of patient's antinociceptive protection in surgery [61, 65], in which it is possible to operate on the ciliary and pterygopalatine vegetative nodes simultaneously. Prokop'ev M. A. et al. (2011) emphasize that the more selective the blockade is, the more effective it is. With such a blockade, drug deposition is formed, the effect of which is softer, and the effect lasts longer. They indicate that this technique is useful in a number of operations, including vitreous surgeries and dacryocystorhinostomy, and to relieve a glaucoma episode [62].

Vaisblat S. N. (1962) describes several methods of the pterygopalatine blockade through different accesses [64], indicating that pterygopalatine fossa but not round foramen should be the injection site for anesthesia of the maxillary nerve. This route is easily accessible and accurate, and the passage of a needle in the palatine pathway, through the pterygopalatine canal, along the vessels and nerves embedded in it does not have any adverse consequences, because their hydraulic removal takes place by a slowly introduced a local anesthetic. The technique is successfully used in adult rhinosurgery [66, 67]. Malamed S. F. pays attention to the positive results of the anesthesia. The use of the technique ensures success and a low level of complications. In 90% of cases, this anesthesia is determined as adequate by the authors [25]. However, Hawkins J. M. et al. (1998) found that in the case of a higher fornix of the oral cavity, greater palatine foramen is located closer to the dentition; and in the case of a lower fornix, it is closer to the midline [68]. While

же предупреждает риск развития послеоперационной тошноты и рвоты у детей при хирургическом лечении косоглазия, за счет более полного прерывания афферентной импульсации из зоны офтальмохирургического вмешательства [59]. Не вызывает сомнения, что ретробульбарная анестезия дает более глубокое выключение чувствительности, акинезию, позволяет стабилизировать глазное яблоко в ходе операции, но к сожалению, риск осложнения очень велик [60]. Учитывая, что вегетативная иннервация глаза осуществляется из двух узлов — цилиарного и крылонебного [61], целесообразно воздействие одновременно на эти два ганглия. На крылонебный ганглий, как важную для офтальмохирургии анатомо-физиологическую структуру, указывает Прокопьев М. А. (2011) отмечая, что блокада крылонебного ганглия обеспечивает денервацию нервных структур, имеющих отношение к глазу, орбите, параорбитальной клетчатке [9, 62]. Во взрослой практике при офтальмохирургических вмешательствах, а также при лечении постконтузионной офтальмогипертензии применяется крылонебно-орбитальная блокада (скуловой доступ к крылонебной ямке) [63].

Много исследований посвящено применению КОБ при глаукоме, хотя еще Вайсблат С. Н. (1962) отмечал положительное влияние блокады крылонебного ганглия для лечения больных с глаукомой [64]. Татаринцов Н. А. с соавт. (2009) и Зеленцов С. Н. с соавт. (2014) в своих работах отмечают, что одним из компонентов антиноцицептивной защиты больного в офтальмохирургии является блокада крылонебной ямки [61, 65], при которой можно воздействовать одномоментно на цилиарный и крылонебный вегетативный узлы. Прокопьев М. А. с соавт. (2011) подчеркивает, что чем селективнее выполнена блокада, тем она эффективнее. При такой блокаде создается депо препарата, действие которого реализуется «мягче», эффект сохраняется дольше. Они указывают, что данная методика полезна при ряде операций, в том числе и при витреальных, а также при дакриоцисториностомии, для снятия приступа глаукомы [62].

Вайсблат С. Н. (1962) описывает несколько методик крылонебной блокады разными доступами [64], указывая что местом инъекции для анестезии верхнечелюстного нерва следует считать не круглое отверстие, а крыло-небную ямку. Путь этот легко доступен и точен, а прохождение иглой при небном пути через крыло-небный канал вдоль заложённых в нем сосудов и нервов не грозит никакими неприятными последствиями, потому что происходит их гидравлическое отстранение медленно вводимым местным анестетиком. Методика успешно применяется в ринохирургии у взрослых [66, 67]. Malamed S. F. обращает внимание на положительные результаты при небной анестезии. Использование методики, имеет высокий уровень успеха и низкий уровень осложнений. В 90% слу-

performing palatine anesthesia in children, McDonald R. E. (2003) notes that an imaginary line should be drawn from the gingival margin of the last molar to the midline in order to determine the direction of the needle. The needle should be moved distally, placing the syringe on the opposite side. [69].

It is always necessary to determine the volume of injected local anesthetic (LA) during regional block in eye surgery due to a constant risk of diplopia that occurs when the LA penetrates into the orbit through the inferior orbital fissure [22, 70]. Coronado G. C. A. (2008) confirms the likelihood of penetration of the local anesthetic into the orbit through the inferior orbital fissure during the palatine blockade. Based on the anatomical position and average volume of the pterygopalatine fossa, he determines the maximum amount of anesthetic (1.2 ml), which can be deposited in it [71].

The following characteristics of the local anesthetics are important in ensuring the effectiveness and safety of regional blockades: analgesic potential, latent period, effect duration, and toxicity [72]. Currently, ropivacaine is actively used in the pediatric practice due to the most pronounced positive pharmacological properties among all local anesthetics. The duration of its effect depends on the route of administration and dose, and is from 4 to 10 hours. It is low-toxic; the latent period is 10–15 minutes; the maximum single dose is 250 mg; the daily dose is 800 mg, which, according to Prokopiev M. et al. (2011), is more than enough for eye surgeries [62]. Wang et al. (2001) noted that ropivacaine is a long-acting local anesthetic with a high cardiovascular safety potential, a significant sensory/motor differential block and a shorter half-life (tS), and with a less accumulation potential than that of bupivacaine. However, high safety of ropivacaine is its most important feature as compared to bupivacaine when taken in equal doses, manifested in lower cardiovascular toxicity than that of bupivacaine in relation to the direct myocardial depression. [73]. Bachinin E. et al. (2017) recommend to use ropivacaine 0.75% alone or in the combination with lidocaine as a LA in the surgical treatment of glaucoma. They claim that the effectiveness of anesthesia is due to the rapid sensory block (due to the action of lidocaine) and prolonged postoperative anesthesia (due to the action of ropivacaine) [74]. Regional blockades in eye surgery have been and are still used not only by anesthesiologists but also by ophthalmic surgeons due to its attractive efficacy, relative safety and development of new safer local anesthetics [75–81].

Conclusion

Despite the active use of regional anesthesia in eye surgery, there are very few papers devoted to its use in children. In particular, there are almost only a few works on the application of the blockade of the infraorbital nerve and palatine anesthesia; and there is no data on the volume of the LA used in ophthalmic

чаев эта анестезия определяется авторами как адекватная [25]. Однако Hawkins J. M. et al. (1998) установили, что при более высоком своде полости рта большое небное отверстие расположено ближе к зубному ряду, при низком своде — ближе к средней линии [68]. Мак-Дональд Р. Е. (2003) при выполнении небной анестезии у детей отмечает, что для определения направления хода иглы следует провести воображаемую линию от десневого края последнего прорезавшегося моляра к средней линии. Иглу следует продвигать дистально, располагая шприц на противоположной стороне [69].

Выполнение регионарной блокады при офтальмологических операциях всегда ставит задачу определения объема вводимого местного анестетика (МА) ввиду постоянного риска развития проходящей диплопии, которая возникает при проникновении МА через нижнюю глазничную щель в орбиту [22, 70]. В своей работе Sogopado G. C. A. (2008) подтверждает вероятность проникновения местного анестетика при небной блокаде через нижнеглазничную щель в орбиту. Основываясь на анатомическом положении и среднем объеме крылонебной ямки, он определяет максимальное количество анестетика — 1,2 мл, которое может быть депонировано в ней [71].

Немаловажное значение в обеспечении эффективности и безопасности при выполнении регионарных блокад связано с характеристиками используемых местных анестетиков, к каковым относятся: анальгетический потенциал, длительность латентного периода, продолжительность эффекта и токсичность [72]. В настоящее время в детской практике, ввиду наиболее выраженных положительных фармакологических свойств среди всех местных анестетиков, активно применяется ропивакаин. Продолжительность его действия зависит от пути введения и дозы препарата, и составляет от 4 до 10 часов. Он малотоксичен, латентный период составляет 10–15 минут, максимальная разовая доза 250 мг, суточная — 800 мг, что по данным Прокопьева М. А. с соавт. (2011) более чем достаточно для офтальмологической практики [62]. В работе Wang R. D. et al. (2001) отмечается, что ропивакаин — это местный анестетик длительного действия, обладающий высоким потенциалом сердечно-сосудистой безопасности, имеющий значительный сенсомоторный дифференциальный блок и более короткий период полувыведения (tS) с меньшим потенциалом накопления, чем бупивакаин. Однако самым важным признаком ропивакаина является его высокая безопасность по сравнению с бупивакаином при приеме в равных дозах, проявляющаяся в меньшей сердечно-

surgery to ensure the effective blockade in children. We also could not find any relevant information about the combination of different blockades to achieve the desired result of anesthesia and specific technologies that contribute to the directed spread of the injected local anesthetic in the eye area in children. In the available literature, we did not find data on the choice of the most optimal options for anesthesia in eye surgeries from the standpoint of their effectiveness, safety, comfort for the child and his parents, and economic feasibility. There is no doubt that this can and should be the subject of further research.

сосудистой токсичности в отношении прямой депрессии миокарда. [73]. Бачинин Е. А. с соавт. (2017) рекомендуют при оперативном лечении глаукомы применять в качестве МА ропивакаин 0,75% в комбинации с лидокаином, либо в чистом виде. Они утверждают, что эффективность анестезии обусловлена быстрым сенсорным блоком (за счет действия лидокаина) и длительным послеоперационным обезболиванием (за счет действия ропивакаина) [74]. Применение регионарных блокад в офтальмохирургии успешно использовалось и продолжает использоваться не только анестезиологами, но и хирургами-офтальмологами ввиду своей привлекательной эффективности, относительной безопасности и появления новых более безопасных местных анестетиков [75–81].

Заключение

Несмотря на активное использование регионарной анестезии в офтальмохирургии, работ посвященных ее использованию у детей крайне мало. В частности, практически единичны работы о применении блокады подглазничного нерва и небной анестезии, нет данных об объеме используемого МА в офтальмохирургии для обеспечения эффективной блокады у детей. Нам также не удалось найти значимых сведений о сочетании различных блокад для достижения желаемого результата анестезии, специальных технологий, способствующих направленному распространению вводимого местного анестетика в области глаза у детей. Не встретились также данные о выборе наиболее оптимальных вариантов анестезии при офтальмологических операциях с позиций их эффективности, безопасности, комфорта для ребенка и его родителей, экономической целесообразности. Несомненно, что это может и должно быть предметом последующих научных исследований.

Литература

1. Ducloyer J.B., Couret C., Magne C., Lejus-Bourdeau C., Weber M., Le Meur G., Lebranchu P. Prospective evaluation of anesthetic protocols during pediatric ophthalmic surgery. *Eur. J. Ophthalmol.* 2018; 28 (5): 112-116. DOI: 10.1177/1120672118804798. PMID: 30280604

References

1. Ducloyer J.B., Couret C., Magne C., Lejus-Bourdeau C., Weber M., Le Meur G., Lebranchu P. Prospective evaluation of anesthetic protocols during pediatric ophthalmic surgery. *Eur. J. Ophthalmol.* 2018; 28 (5): 112-116. DOI: 10.1177/1120672118804798. PMID: 30280604

2. Keilhauer J., Trieschmann U., Böttiger B.W. Special aspects of pediatric anesthesia in ophthalmic surgery. *Ophthalmologe*. 2015; 112 (2): 118-121. DOI: 10.1007/s00347-014-3223-9. PMID: 25614349
3. Mikhail M., Sabri K., Levin A.V. Effect of anesthesia on intraocular pressure measurement in children. *Surv. Ophthalmol.* 2017; 62 (5): 648-658. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.04.003. PMID: 28438591
4. Onakpoya O.H., Asudo F.D., Adeoye A.O. Anaesthesia for ophthalmic surgical procedures. *East Afr. Med. J.* 2014; 91 (3): 105-108. PMID: 26859039
5. Schaefer M.S., Kranke P., Weibel S., Kreysing R., Ochel J., Kienbaum P. Total intravenous anesthesia vs single pharmacological prophylaxis to prevent postoperative vomiting in children: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr. Anaesth.* 2017; 27 (12): 1202-1209. DOI: 10.1111/pan.13268. PMID: 29094418
6. Schönfeld C.L., Reith M. Methods of anesthesia in eyesurgery. *Ophthalmologe*. 2013; 110 (2): 175-178. DOI: 10.1007/s00347-012-2739-0. PMID: 23288314
7. Waxweiler S. Anaesthesia in ophthalmic surgery. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2016; 233 (6): 757-784. DOI: 10.1055/s-0033-1358229. PMID: 27203733
8. Тахчиди Х.П., Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Галенко-Ярошевский П.А. (ред.). Анестезия в офтальмологии. Руководство. М.: МИА; 2007: 552. ISBN 5-89481-625-4
9. Чухраев А.М., Сахнов С.Н., Мясникова В.В. Анестезия и периоперационное ведение в офтальмохирургии. М.: Практическая медицина; 2018: 480. ISBN 5988114865
10. Ha S.G., Huh J., Lee B.R., Kim S.H. Surgical factors affecting oculocardiac reflex during strabismus surgery. *BMC Ophthalmology*. 2018; 18 (1): 103. DOI: 10.1186/s12886-018-0771-9. PMID: 29673326
11. Tüzcu K., Coskun H., Tüzcu E.A., Karcioglu H., Davarci I., Hakimogly S., Aydin S., Turhanoglu S. Effectiveness of sub-Tenons block in pediatric strabismus surgery. *Bras. J. Anesthesiol.* 2015; 65 (5): 349-352. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.02.003. PMID: 26323732
12. Lin Y., Chen Y., Huang J., Chen H., Shen W., Guo W., Chen Q., Ling H., Gan X. Efficacy of premedication with intranasal dexmedetomidine on inhalational induction and postoperative emergence agitation in pediatric undergoing cataract surgery with sevoflurane. *J. Clin. Anesth.* 2016; 33: 289-295. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.04.027. PMID: 27555179
13. Espahboli E., Sanatkar M., Sadrossadat H., Darabi Vafsi V.E., Azarshahin M., Shoroghi M. Ketamin or atropine: which one better prevents oculocardiac reflex during eye surgery? A prospective randomized clinical trial. *Acta Med. Iran.* 2015; 53 (3): 158-161. PMID: 25796021
14. Abdolahi M., Soltani H.A., Montazeri K., Soleymani B. Preemptive low-dose of ketamine does not effective on anesthetic consumption, perioperative analgesierequrement and postoperative pain nausea and vomiting in painful ophthalmic surgery. *J. Res. Med. Sci.* 2013; 18 (7): 583-587. PMID: 24516491
15. Мишунин Ю.В., Петроченков В.Н., Быковский В.В. Внутримышечное применение кетамина в детской офтальмологии. *Вестн. Смоленской гос. мед. академии*. 2006; 2: 68-69.
16. Altıparmak B., Akça B., Yılbaş A.A., Çelebi N. All about ketamine premedication for children undergoing ophthalmic surgery. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (11): 21525-21532. PMID: 26885101
17. Qiao H., Xie Z., Jia J. Pediatric premedication: a double-blind randomized trial of dexmedetomidine or ketamine alone versus a combination of dexmedetomidine and ketamine. *BMC Anesthesiol.* 2017; 17 (1): 158. DOI: 10.1186/s12871-017-0454-8. PMID: 29187151
18. Щукин В.В., Харькин А.В., Спиридонова Е.А., Лазарев В.В., Цыпин Л.Е., Айзенберг В.Л. Анестезиологическое обеспечение малоинвазивных вмешательств в детской онкогематологии: возможности и ограничения ингаляционной и внутривенной анестезии. *Онкогематология*. 2013; 8 (4): 32-36. DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-4-32-36
19. Costi D., Cyna A.M., Ahmed S., Stephens K., Strickland P., Ellwood J., Larson J.N., Chooi C., Burgoyne L.L., Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 9: CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2. PMID: 25212274
20. Macintyre P.E., Scott D.A., Schug S., Visser E., Walker S.M. Acute pain management: scientific evidence. 3-rd ed. Melbourne, Australia: ANZCA & FPM; 2010: 347. ISBN 9780977517442
21. Tramèr M.R., Moore R.A., McQuay H.J. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br. J. Anaesth.* 1997; 78 (6): 642-651. DOI: 10.1093/bja/78.6.642. PMID: 9215013
22. Wilhelm S., Standl T. Does propofol have advantages over isoflurane for sufentanil supplemented anesthesia in children for strabismus surgery? *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 1996; 31 (7): 414-419. DOI: 10.1055/s-2007-995950. PMID: 8991468
23. Walker M., Drangsholt M., Czartoski T.J., Longstreth W.T.Jr. Dental diplopia with transient abducens palsy. *Neurology*. 2004; 63 (12): 2449-2450. DOI: 10.1212/01.WNL.0000147323.73848.BE. PMID: 15623733
24. Mayer M., Ochmann O., Doenicke A., Angster R., Suttman H. The effect of propofol-ketamine anesthesia on hemodynamics and analgesia in com-
2. Keilhauer J., Trieschmann U., Böttiger B.W. Special aspects of pediatric anesthesia in ophthalmic surgery. *Ophthalmologe*. 2015; 112 (2): 118-121. DOI: 10.1007/s00347-014-3223-9. PMID: 25614349
3. Mikhail M., Sabri K., Levin A.V. Effect of anesthesia on intraocular pressure measurement in children. *Surv. Ophthalmol.* 2017; 62 (5): 648-658. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.04.003. PMID: 28438591
4. Onakpoya O.H., Asudo F.D., Adeoye A.O. Anaesthesia for ophthalmic surgical procedures. *East Afr. Med. J.* 2014; 91 (3): 105-108. PMID: 26859039
5. Schaefer M.S., Kranke P., Weibel S., Kreysing R., Ochel J., Kienbaum P. Total intravenous anesthesia vs single pharmacological prophylaxis to prevent postoperative vomiting in children: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr. Anaesth.* 2017; 27 (12): 1202-1209. DOI: 10.1111/pan.13268. PMID: 29094418
6. Schönfeld C.L., Reith M. Methods of anesthesia in eyesurgery. *Ophthalmologe*. 2013; 110 (2): 175-178. DOI: 10.1007/s00347-012-2739-0. PMID: 23288314
7. Waxweiler S. Anaesthesia in ophthalmic surgery. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2016; 233 (6): 757-784. DOI: 10.1055/s-0033-1358229. PMID: 27203733
8. Тахчиди Х.П., Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Галенко-Ярошевский П.А. (eds.). Anesthesia in ophthalmology. Guidance. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2007: 552. ISBN 5-89481-625-4. [In Russ.]
9. Чухраев А.М., Сахнов С.Н., Мясникова В.В. Anesthesia and perioperative management in ophthalmic surgery. Moscow: Prakticheskaya Meditsina; 2018: 480. ISBN 5988114865. [In Russ.]
10. Ha S.G., Huh J., Lee B.R., Kim S.H. Surgical factors affecting oculocardiac reflex during strabismus surgery. *BMC Ophthalmology*. 2018; 18 (1): 103. DOI: 10.1186/s12886-018-0771-9. PMID: 29673326
11. Tüzcu K., Coskun H., Tüzcu E.A., Karcioglu H., Davarci I., Hakimogly S., Aydin S., Turhanoglu S. Effectiveness of sub-Tenons block in pediatric strabismus surgery. *Bras. J. Anesthesiol.* 2015; 65 (5): 349-352. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.02.003. PMID: 26323732
12. Lin Y., Chen Y., Huang J., Chen H., Shen W., Guo W., Chen Q., Ling H., Gan X. Efficacy of premedication with intranasal dexmedetomidine on inhalational induction and postoperative emergence agitation in pediatric undergoing cataract surgery with sevoflurane. *J. Clin. Anesth.* 2016; 33: 289-295. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.04.027. PMID: 27555179
13. Espahboli E., Sanatkar M., Sadrossadat H., Darabi Vafsi V.E., Azarshahin M., Shoroghi M. Ketamin or atropine: which one better prevents oculocardiac reflex during eye surgery? A prospective randomized clinical trial. *Acta Med. Iran.* 2015; 53 (3): 158-161. PMID: 25796021
14. Abdolahi M., Soltani H.A., Montazeri K., Soleymani B. Preemptive low-dose of ketamine does not effective on anesthetic consumption, perioperative analgesierequrement and postoperative pain nausea and vomiting in painful ophthalmic surgery. *J. Res. Med. Sci.* 2013; 18 (7): 583-587. PMID: 24516491
15. Mishunin Yu.V., Petrochenkov V.N., Bykovsky V.V. Intramuscular administration of ketamine in pediatric ophthalmology. *Vestnik Smolenskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii*. 2006; 2: 68-69. [In Russ.]
16. Altıparmak B., Akça B., Yılbaş A.A., Çelebi N. All about ketamine premedication for children undergoing ophthalmic surgery. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (11): 21525-21532. PMID: 26885101
17. Qiao H., Xie Z., Jia J. Pediatric premedication: a double-blind randomized trial of dexmedetomidine or ketamine alone versus a combination of dexmedetomidine and ketamine. *BMC Anesthesiol.* 2017; 17 (1): 158. DOI: 10.1186/s12871-017-0454-8. PMID: 29187151
18. Shchukin V.V., Kharkin A.V., Spiridonova E.A., Lazarev V.V., Tsyypin L.E., Aizenberg V.L. Anesthetic management of minimally invasive intervention in pediatric oncohematology: possibilities and limitations of inhalation and intravenous anesthesia. *Onkogematologiya*. 2013; 8 (4): 32-36. DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-4-32-36. [In Russ.]
19. Costi D., Cyna A.M., Ahmed S., Stephens K., Strickland P., Ellwood J., Larson J.N., Chooi C., Burgoyne L.L., Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 9: CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2. PMID: 25212274
20. Macintyre P.E., Scott D.A., Schug S., Visser E., Walker S.M. Acute pain management: scientific evidence. 3-rd ed. Melbourne, Australia: ANZCA & FPM; 2010: 347. ISBN 9780977517442
21. Tramèr M.R., Moore R.A., McQuay H.J. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br. J. Anaesth.* 1997; 78 (6): 642-651. DOI: 10.1093/bja/78.6.642. PMID: 9215013
22. Wilhelm S., Standl T. Does propofol have advantages over isoflurane for sufentanil supplemented anesthesia in children for strabismus surgery? *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 1996; 31 (7): 414-419. DOI: 10.1055/s-2007-995950. PMID: 8991468
23. Walker M., Drangsholt M., Czartoski T.J., Longstreth W.T.Jr. Dental diplopia with transient abducens palsy. *Neurology*. 2004; 63 (12): 2449-2450. DOI: 10.1212/01.WNL.0000147323.73848.BE. PMID: 15623733
24. Mayer M., Ochmann O., Doenicke A., Angster R., Suttman H. The effect of propofol-ketamine anesthesia on hemodynamics and analgesia in com-

- parison with propofol-fentanyl. *Anaesthesist*. 1990; 39 (12): 609-616. PMID: 2073045
25. *Malamed S.F., Trieger N.* Intraoral maxillary nerve block: an anatomical and clinical study. *Anesth. Prog.* 1983; 30 (2): 44–48. PMID: 6587797
 26. *Мизиков В.М.* Диприван (пропофол): фармакокинетика, фармакодинамика, применение. *Вестн. интенс. терапии*. 1995; приложение: 1-5.
 27. *Белецкий А.В., Саенко С.А., Авдеев А.В.* Использование пропофола как компонента анестезии в офтальмологической практике. *Медицина неотложных состояний*. 2015; 1: 87-90.
 28. *Сорокина Е.Ю.* Пропофол в современной поликомпонентной общей анестезии. *Медицина неотложных состояний*. 2014; 3: 69-74.
 29. *Дмитриев Д.В.* Использование пропофола у детей, или немного новой информации о препарате. *Медицина неотложных состояний*. 2014; 6: 67-70.
 30. *Канюков В.Н., Королихин Ф.С., Скобейдо И.Е., Болотников В.Н.* Послеоперационная тошнота и рвота при применении для анестезии комбинации кетамина и пропофола. *Вестн. Оренбургского ГУ*. 2008; 12: 55-57.
 31. *Елькин И.О.* Состояние долгосрочной механической памяти после различных вариантов анестезии при офтальмохирургических вмешательствах у детей школьного возраста. *Сибирский консилиум*. 2006; 1: 24–25.
 32. *Singh Bajwa S.J., Bajwa S.K., Kaur J.* Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: propofol-ketamine and propofol-fentanyl. *Saudi J. Anaesth.* 2010; 4 (2): 72-79. DOI: 10.4103/1658-354X.65132. PMID: 20927266
 33. *Hahnenkamp K., Hönemann C.W., Fischer L.G., Durieux M.E., Muehlen-dyck H., Braun U.* Effect of different anaesthetic regimes on the oculocardiac reflex during paediatric strabismus surgery. *Paediatr. Anaesth.* 2000; 10 (6): 601-608. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2000.00588.x. PMID: 11119192
 34. *St Pierre M., Kessebohm K., Schmid M., Kundt H.J., Hering W.* Recovery from anaesthesia and incidence and intensity of postoperative nausea and vomiting following a total intravenous anaesthesia (TIVA) with S-(+)-ketamine/propofol compared to alfentanil/propofol. *Anaesthesist*. 2002; 51 (12): 973-979. DOI: 10.1007/s00101-002-0410-x. PMID: 12486585
 35. *Bröking K.* Pitfalls of anesthesiologic management in paediatric strabismus surgery. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 2011; 46 (2): 88-93. DOI: 10.1055/s-0031-1272876. PMID: 21312141
 36. *Lili X., Zhiyong H., Jianjun S.* Asleep-awake-asleep technique in children during strabismus surgery under sufentanil balanced anesthesia. *Paediatr. Anaesth.* 2012; 22 (12): 1216-1220. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2012.03901.x. PMID: 22712670
 37. *Choi S.R., Park S.W., Lee J.H., Lee S.C., Chung C.J.* Effect of different anesthetic agents on oculocardiac reflex in pediatric strabismus surgery. *J. Anesth.* 2009; 23 (4): 489-493. DOI: 10.1007/s00540-009-0801-0. PMID: 19921355
 38. *Скобейдо И.Е., Королихин Ф.С., Болотников В.Н.* Преимущества мультимодальной анестезии при офтальмологических вмешательствах у детей. *Вестн. Оренбургского ГУ*. 2004; 13: 212-213.
 39. *Игнатенко Д.Ю., Уткин С.И., Халфин Р.Н., Бачинин Е.А., Столяров М.В.* Применение сочетанной анестезии при проведении операции по коррекции косоглазия у детей. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016; 2: 141-143. OAI-PMH ID: eyepress.ru: article 21026
 40. *Дубок А.Д.* Многокомпонентная анестезия при устранении косоглазия у детей. Федоровские чтения — 2011; Раздел IX. *Патология глазодвигательной системы и бинокулярного зрения*. OAI-PMH ID: eyepress.ru: article 9035
 41. *Бараш П.Д., Куллен Б.Ф., Стэлтинг Р.К.* Клиническая анестезиология. М.: Медицинская литература; 2006: 592. ISBN 589677-037-5
 42. *Гельфанд Б.Р. (ред.).* Анестезиология и интенсивная терапия. Практическое руководство. М.: Литтерра; 2006: 576. ISBN 5-98216-026-1
 43. *Мизиков В.М., Буятыян А.А.* Тематический обзор: Возможности и перспективы применения севофлурана в отечественной анестезиологической практике. М.: Информ-Право; 2005: 32.
 44. *Лихванцев В.В., Печерица В.В.* Современная ингаляционная анестезия. М.: ГЭОТАР — МЕД; 2003: 25-39.
 45. *Турлекиева Ж.М., Султанкулова Г.Т., Ордаханов У.Е.* Анестезия при офтальмологических операциях у детей. *Вестник Казахского НМУ*. 2016; 1: 274-275.
 46. *Игнатенко Д.Ю., Уткин С.И.* Профилактика синдрома возбуждения при анестезии севофлураном в детской офтальмохирургии. Федоровские чтения — 2009; Раздел X. *Офтальмоанестезиология*. OAI-PMH ID: eyepress.ru: article 6454
 47. *Van Hoff S.L., O'Neill E.S., Cohen L.C., Collins B.A.* Does a prophylactic dose of propofol reduce emergence agitation in children receiving anesthesia? *Paediatr. Anaesth.* 2015; 25 (7): 668-676. DOI: 10.1111/pan.12669. PMID: 25917689
 48. *Егоров В.М., Елькин И.О.* Сравнительная оценка влияния вариантов общей анестезии и операционного стресса на высшие психические функции у детей. *Известия Уральского федерального университета. Серия 3. Общественные науки*. 2012; 2 (103): 99-108.
 49. *Malamed S.F., Trieger N.* Intraoral maxillary nerve block: an anatomical and clinical study. *Anesth. Prog.* 1983; 30 (2): 44–48. PMID: 6587797
 50. *Mizikov V.M.* Diprivan (propofol): pharmacokinetics, pharmacodynamics, application. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 1995; Supplement: 1-5. [In Russ.]
 51. *Beletsky A.V., Saenko S.A., Avdeyev A.V.* Application of propofol as a component of anesthesia in ophthalmological practice. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyanii*. 2015; 1: 87-90. [In Russ.]
 52. *Sorokina E.Yu.* Propofol in modern multicomponent general anesthesia. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyanii*. 2014; 3: 69-74. [In Russ.]
 53. *Dmitriev D.V.* Propofol usage in children or a few words about known drug. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyanii*. 2014; 6: 67-70. [In Russ.]
 54. *Kanyukov V.N., Korolikhin F.S., Skobeido I.E., Bolotnikov V.N.* Postoperative nausea and vomiting in a combined anesthesia with ketamine and propofol. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2008; 12: 55-57. [In Russ.]
 55. *Elkin I.O.* The state of long-term mechanical memory after various variants of anesthesia during ophthalmic surgery in children of school age. *Sibirsky Konsilium*. 2006; 1: 24–25. [In Russ.]
 56. *Singh Bajwa S.J., Bajwa S.K., Kaur J.* Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: propofol-ketamine and propofol-fentanyl. *Saudi J. Anaesth.* 2010; 4 (2): 72-79. DOI: 10.4103/1658-354X.65132. PMID: 20927266
 57. *Hahnenkamp K., Hönemann C.W., Fischer L.G., Durieux M.E., Muehlen-dyck H., Braun U.* Effect of different anaesthetic regimes on the oculocardiac reflex during paediatric strabismus surgery. *Paediatr. Anaesth.* 2000; 10 (6): 601-608. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2000.00588.x. PMID: 11119192
 58. *St Pierre M., Kessebohm K., Schmid M., Kundt H.J., Hering W.* Recovery from anaesthesia and incidence and intensity of postoperative nausea and vomiting following a total intravenous anaesthesia (TIVA) with S-(+)-ketamine/propofol compared to alfentanil/propofol. *Anaesthesist*. 2002; 51 (12): 973-979. DOI: 10.1007/s00101-002-0410-x. PMID: 12486585
 59. *Bröking K.* Pitfalls of anesthesiologic management in paediatric strabismus surgery. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 2011; 46 (2): 88-93. DOI: 10.1055/s-0031-1272876. PMID: 21312141
 60. *Lili X., Zhiyong H., Jianjun S.* Asleep-awake-asleep technique in children during strabismus surgery under sufentanil balanced anesthesia. *Paediatr. Anaesth.* 2012; 22 (12): 1216-1220. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2012.03901.x. PMID: 22712670
 61. *Choi S.R., Park S.W., Lee J.H., Lee S.C., Chung C.J.* Effect of different anesthetic agents on oculocardiac reflex in pediatric strabismus surgery. *J. Anesth.* 2009; 23 (4): 489-493. DOI: 10.1007/s00540-009-0801-0. PMID: 19921355
 62. *Skobeido I.E., Korolikhin F.S., Bolotnikov V.V.* Benefits of multimodal anesthesia for ophthalmic interventions in children. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2004; 13: 212-213. [In Russ.]
 63. *Ignatenko D.Yu., Utkin S.I., Khalfin R.N., Bachinin E.A., Stolyarov M.V.* The use of combined anesthesia during surgery for the correction of strabismus in children. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2016; 2: 141-143. OAI-PMH ID: eyepress.ru: article 21026. [In Russ.]
 64. *Dubok A.D.* Multicomponent anesthesia in the treatment of strabismus in children. Fedorov's readings — 2011; Chapter — IX. *Patologiya Glazodvigatelnoi Sistemy i binokulyarnogo Zreniya*. OAI-PMH ID: eyepress.ru: article 9035. [In Russ.]
 65. *Barash P.D., Cullen B.F., Stalting R.K.* Clinical anesthesiology. Moscow: Meditsinskaya Literatura; 2006: 592. ISBN 589677-037-5. [In Russ.]
 66. *Gelfand B.R. (ed.).* Anesthesiology and intensive care. Practical guide. Moscow: Litterra; 2006: 576. ISBN 5-98216-026-1. [In Russ.]
 67. *Mizikov V.M., Bunyatyan A.A.* Thematic review: Opportunities and prospects for the use of sevoflurane in pediatric anesthesia. Moscow: Inform-Pravo; 2005: 32. [In Russ.]
 68. *Likhvantssev V.V., Pecheritsa V.V.* Modern inhalation anesthesia. Moscow: GEOTAR — MED; 2003: 25-39. [In Russ.]
 69. *Turlekieveva Zh.M., Sultankulova G.T., Ordakhanov U.E.* Anesthesia for ophthalmic surgery in children. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo Meditsinskogo Universiteta*. 2016; 1: 274-275. [In Russ.]
 70. *Ignatenko D.Yu., Utkin S.I.* Prevention of anesthesia awareness syndrome with sevoflurane in pediatric ophthalmic surgery. Fedorov's readings — 2009; Chapter — X. *Oftalmoanesteziologiya*. OAI-PMH ID: eyepress.ru: article 6454. [In Russ.]
 71. *Van Hoff S.L., O'Neill E.S., Cohen L.C., Collins B.A.* Does a prophylactic dose of propofol reduce emergence agitation in children receiving anesthesia? *Paediatr. Anaesth.* 2015; 25 (7): 668-676. DOI: 10.1111/pan.12669. PMID: 25917689
 72. *Egorov V.M., Elkin I.O.* Comparative assessment of the effect of general anesthesia and surgical stress on higher mental functions in children. *Izvestiya Uralskogo Federalnogo Universiteta. Seriya 3. Obshchestvennye Nauki*. 2012; 2 (103): 99-108. [In Russ.]

49. *Савустьяненко А.В.* Внутривенная форма парацетамола: опыт мировых клиник за последние 5 лет. *Медицина неотложных состояний*. 2014; 7: 37–44.
50. *Буров Н.Е.* Перспективы и негативы парацетамола в хирургической клинике. *РМЖ*. 2006; 14 (12): 879–881.
51. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Донскова Ю.С., Маршутина Н.В., Любичев Н.И.* Место парацетамола (перфалгана) в мультимодальной послеоперационной аналгезии. *РМЖ*. 2006; 14 (28): 2014–2018.
52. *Захаренко А.Г., Гончарук В.В.* Применение внутривенного парацетамола в фармакотерапии послеоперационного болевого синдрома. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2016; 5-6: 47–55.
53. *Цегла Т., Готтшальк А.* Лечение боли. М.: МЕДпресс-информ; 2011: 384. ISBN 978-5-98322-721-7.
54. *Macario A., Royal M.A.* A literature review of pandomized clinical trials of intravenous acetaminophen (paracetamol) for acute postoperative pain. *Pain Pract.* 2011; 11 (3): 290–296. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00426.x. PMID: 21114616
55. *Танатаров С.З.* Результаты применения комбинированной анестезии с использованием ненаркотических анальгетиков в онкохирургической практике. *Казанский мед. журнал*. 2012; 93 (3): 431–434.
56. *Изаев Е.В., Бойко Е.А., Рубан Е.А., Буров О.В., Григорьев Е.В.* Упреждающая аналгезия в сочетании с многокомпонентной общей анестезии у детей при операциях в полости носа и носоглотке. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (6): 46–49. PMID: 27025135
57. *Айварджи А.А., Ковырев В.Н., Кобеляцкий Ю.Ю.* Оптимизация периоперационной аналгезии при септопластике в условиях комбинированной анестезии. *Медицина неотложных состояний*. 2015; 2: 137–140.
58. *Mohamed N., Meyer D.* Intraocular pressure-lowering effect of oral paracetamol and its *in vitro* corneal penetration properties. *Clin. Ophthalmol.* 2013; 7: 219–227. DOI: 10.2147/OPHTH.S38473. PMID: 23390358
59. *Крушинин А.В., Комлев В.А., Шляхтов М.И.* Способ профилактики болевого синдрома и окуловисцеральных рефлексов после оперативного вмешательства по поводу косоглазия у детей. *Современная страбизмология*. 2010; 12 (2): 24–27. OAI-PMH ID: oai:eyepress.ru: article 8234
60. *Берснев С.В., Рылов П.М., Костарев С.Б., Комлев В.А.* Геморрагические осложнения ретробульбарной анестезии: факторы риска развития и влияния на исход операции. *Отражение*. 2016; 2 (2): 56–57.
61. *Татаринов Н.А., Григорьева О.Г., Дубровина И.А., Бикмуллина Е.С., Тебенчиков С.И., Юрьева И.А.* Крылонебно-орбитальная блокада в комплексе анестезиологического пособия при первичной открытоугольной глаукоме. Федоровские чтения — 2009; Раздел 10. *Офтальмоанестезиология*. OAI-PMH ID: eyepress.ru: article 6461
62. *Прокотьев М.А., Пислгина В.А., Зайцева А.Л., Ивашкина Е.В., Корепанов А.В.* Особенности выполнения крылонебно-орбитальной блокады. *Вестн. Оренбургского ГУ*. 2011; 14: 314–315.
63. *Зеленцов К.С., Иойлева Е.Э., Зеленцов С.Н.* Крылонебно-орбитальная блокада при лечении постконтузионной офтальмогипертензии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; 3: 69–72. OAI: eyepress.ru: article 17864
64. *Вайсблат С.Н.* Местное обезболивание при операциях на лице, челюстях и зубах. Киев: МедГиз; 1962: 471.
65. *Зеленцов С.Н.* Крылонебно-орбитальная блокада в лечении постконтузионной офтальмогипертензии. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2014; 1: 251–252. OAI-PMH ID: eyepress.ru:article 14083
66. *Бородулин В.Г.* Наш опыт блокады верхнечелюстного нерва и крылонебного узла небным доступом. *Рос. оториноларингология*. 2014; 1: 12–14.
67. *Бородулин В.Г., Филимонов С.Ф.* Блокада крылонебного ганглия небным доступом в современной ринологической практике. *Вестник оториноларингологии*. 2016; 81 (4): 38–41. DOI: 10.17116/otirino201681438-41. PMID: 27500577
68. *Hawkins J.M., Isen D.* Maxillary nerve block: the pterygopalatine canal approach. *J. Calif. Dent. Assoc.* 1998; 26 (9): 658–664. PMID: 9879234
69. *Мак-Дональд Р.Е., Эйвери Д.Р.* Стоматология детей и подростков. М.: МИА; 2003: 766. ISBN 978-5-894-81113-0
70. *Aravena T.P., Cresp S.N., Buchner S.K., Munoz R.C., Cartes-Velasquez R.* Relationship between volume of pterygopalatine fossa and block anesthesia of maxillary nerve. A pilot study. *Int. J. Morphol.* 2011; 29 (3): 857–861. DOI: 10.4067/S0717-95022011000300032
71. *Coronado G.C., Suazo G.I., Cantin L.M., Zavando M.D.* Relationship between pterygopalatine fossa volume and cephalic and upper facial indexes. *Int. J. Morphol.* 2008; 26 (2): 393–396. DOI: 10.4067/S0717-95022008000200023
72. *Ovechkin A.M., Gnezdilov A.V.* Naropin (ropivacaine) in the treatment of pain: the perfect choice? *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2000; 3: 64–69. [In Russ.]
73. *Wang R.D., Dangler L.A., Greengrass R.A.* Update on ropivacaine. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2001; 2 (12): 2051–2063. DOI: 10.1517/14656566.2.12.2051. PMID: 11825334
49. *Savustyanenko A.V.* The intravenous form of paracetamol: experience of the world clinics over the past 5 years. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*. 2014; 7: 37–44. [In Russ.]
50. *Burov N.E.* Perspectives and negatives of paracetamol in the surgical clinic. *Russky Meditsinsky Zhurnal*. 2006; 14 (12): 879–881. [In Russ.]
51. *Osipova N.A., Petrova V.V., Donskova Yu.S., Marshutina N.V., Lyubitsev N.I.* Role of paracetamol (perfalgan) in multimodal postoperative analgesia. *Russky Meditsinsky Zhurnal*. 2006; 14 (28): 2014–2018. [In Russ.]
52. *Zakharenko A.G., Goncharuk V.V.* Intravenous paracetamol in the pharmacotherapy of postoperative pain. *Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaya Praktika i Zdorovye*. 2016; 5-6: 47–55. [In Russ.]
53. *Cegla T., Gottschalk A.* Pain treatment. Moscow: MEDpress-Inform; 2011: 384. ISBN 978-5-98322-721-7. [In Russ.]
54. *Macario A., Royal M.A.* A literature review of pandomized clinical trials of intravenous acetaminophen (paracetamol) for acute postoperative pain. *Pain Pract.* 2011; 11 (3): 290–296. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00426.x. PMID: 21114616
55. *Tanatarov S.Z.* Results of combined anesthesia application with the usage of non-narcotic analgesics in the surgical oncology practice. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal*. 2012; 93 (3): 431–434. [In Russ.]
56. *Izev E.V., Boiko E.A., Ruban E.A., Butov O.V., Grigoryev E.V.* Preemptive analgesia as part of multicomponent anesthesia in children with operations in the nasal cavity and nasopharynx. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2015; 60 (6): 46–49. PMID: 27025135. [In Russ.]
57. *Aivardzhi A.A., Kovyrev V.N., Kobelyatsky Yu.Yu.* Optimizing perioperative analgesia in septoplasty under combined anesthesia. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*. 2015; 2: 137–140. [In Russ.]
58. *Mohamed N., Meyer D.* Intraocular pressure-lowering effect of oral paracetamol and its *in vitro* corneal penetration properties. *Clin. Ophthalmol.* 2013; 7: 219–227. DOI: 10.2147/OPHTH.S38473. PMID: 23390358
59. *Krushinin A.V., Komlev V.A., Shlyakhtov M.I.* Method for the prevention of pain syndrome and ocular reflexes after strabismus surgery in children. *Sovremennaya Strabizmologiya*. 2010; 12 (2): 24–27. OAI-PMH ID: oai:eyepress.ru: article 8234. [In Russ.]
60. *Bersnev S.V., Rylov P.M., Kostarev S.B., Komlev V.A.* Hemorrhagic complications of retrobulbar anesthesia: risk factors and influence on operation outcome. *Otrazhenie*. 2016; 2 (2): 56–57. [In Russ.]
61. *Tatarinov N.A., Grigoryeva O.G., Dubrovina I.A., Bikhullina E.S., Tebenkov S.I., Yuryeva I.A.* Pterigo-orbital block in the complex of anesthesia with primary open-angle glaucoma. Fedorov's readings — 2009; Chapter — X. *Oftalmoanesteziologiya*. OAI-PMH ID: eyepress.ru: article 6461. [In Russ.]
62. *Prokopyev M.A., Pislegina V.A., Zaitseva A.L., Ivashkina E.V., Korepanov A.V.* Peculiarities of pterygopalatine-orbital blockade performance. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2011; 14: 314–315. [In Russ.]
63. *Zelentsov K.S., Ioileva E.E., Zelentsov S.N.* Pterigo-orbital block in the treatment of post-concussional ophthalmic hypertension. *Sovremennye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2015; 3: 69–72. OAI: eyepress.ru: article 17864. [In Russ.]
64. *Vaisblat S.N.* Local anesthesia for operations on the face, jaws and teeth. Kiev: MedGiz; 1962: 471. [In Russ.]
65. *Zelentsov S.N.* Pterigo-orbital block in the treatment of post-concussional ophthalmic hypertension. *Tochka Zreniya. Vostok — Zapad*. 2014; 1: 251–252. OAI-PMH ID: eyepress.ru:article 14083. [In Russ.]
66. *Borodulin V.G.* Our experience of maxillary nerve and sphenopalatine ganglion blockade via the palatal route. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2014; 1: 12–14. [In Russ.]
67. *Borodulin V.G., Filimonov S.F.* The blockade of sphenopalatine ganglion through the palatal approach in the present-day rhinological practice. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2016; 81 (4): 38–41. DOI: 10.17116/otirino201681438-41. PMID: 27500577. [In Russ.]
68. *Hawkins J.M., Isen D.* Maxillary nerve block: the pterygopalatine canal approach. *J. Calif. Dent. Assoc.* 1998; 26 (9): 658–664. PMID: 9879234
69. *McDonald R.E., Avery D.R.* Dentistry for the child and adolescent. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2003: 766. ISBN 978-5-894-81113-0
70. *Aravena T.P., Cresp S.N., Buchner S.K., Munoz R.C., Cartes-Velasquez R.* Relationship between volume of pterygopalatine fossa and block anesthesia of maxillary nerve. A pilot study. *Int. J. Morphol.* 2011; 29 (3): 857–861. DOI: 10.4067/S0717-95022011000300032
71. *Coronado G.C., Suazo G.I., Cantin L.M., Zavando M.D.* Relationship between pterygopalatine fossa volume and cephalic and upper facial indexes. *Int. J. Morphol.* 2008; 26 (2): 393–396. DOI: 10.4067/S0717-95022008000200023
72. *Ovechkin A.M., Gnezdilov A.V.* Naropin (ropivacaine) in the treatment of pain: the perfect choice? *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2000; 3: 64–69. [In Russ.]
73. *Wang R.D., Dangler L.A., Greengrass R.A.* Update on ropivacaine. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2001; 2 (12): 2051–2063. DOI: 10.1517/14656566.2.12.2051. PMID: 11825334

74. Бачинин Е.А., Уткин С.И., Игнатенко Д.Ю., Халфин Р.Н., Столяров М.В. Использование наропина для оптимизации регионарной анестезии при оперативном лечении глаукомы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017; 2: 120-124. OAI-PMH ID: eyepress.ru: article 24215
75. Palte H.D. Ophthalmic regional blocks: management, challenges, and solutions. *Local Reg. Anesth.* 2015; 8: 57-70. DOI: 10.2147/LRA.S64806. PMID: 26316814
76. Ascaso F.J., Peligero J., Longás J., Grzybowski A. Regional anesthesia of the eye, orbit, and periocular skin. *Clin. Dermatol.* 2015; 33 (2): 227-233. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.014. PMID: 25704942
77. Pacella E., Pacella F., Troisi F., Dell'edera D., Tuchetti P., Lenzi T., Collini S. Efficacy and safety of 0.5% levobupivacaine versus 0.5% bupivacaine for peribulbar anesthesia. *Clin. Ophthalmol.* 2013; 7: 927-932. DOI: 10.2147/OPTH.S43553. PMID: 23723684
78. Tighe R., Burgess P.I., Msukwa G. Teaching corner: regional anaesthesia for ophthalmic surgery. *Malawi Med. J.* 2012; 24 (4): 89-94. PMID: 23638286
79. Kumar C., Dowd T. Ophthalmic regional anaesthesia. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2008; 21 (5): 632-637. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32830abc09. PMID: 18784491
80. Kumar C.M., Dodds C. Ophthalmic regional block. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2006; 35 (3): 158-167. PMID: 16625264
81. Kumar C.M., Dowd T.C. Complications of ophthalmicregional blocks: their treatment and prevention. *Ophthalmologica.* 2006; 220 (2): 73-82. DOI: 10.1159/000090570. PMID: 16491028
74. Bachinin E.A., Utkin S.I., Ignatenko D.Yu., Khalfin R.N., Stolyarov M.V. Use of naropin to optimize regional anesthesia for the surgical treatment of glaucoma. *Sovremennye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2017; 2: 120-124. OAI-PMH ID: eyepress.ru: article 24215. [In Russ.]
75. Palte H.D. Ophthalmic regional blocks: management, challenges, and solutions. *Local Reg. Anesth.* 2015; 8: 57-70. DOI: 10.2147/LRA.S64806. PMID: 26316814
76. Ascaso F.J., Peligero J., Longás J., Grzybowski A. Regional anesthesia of the eye, orbit, and periocular skin. *Clin. Dermatol.* 2015; 33 (2): 227-233. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.014. PMID: 25704942
77. Pacella E., Pacella F., Troisi F., Dell'edera D., Tuchetti P., Lenzi T., Collini S. Efficacy and safety of 0.5% levobupivacaine versus 0.5% bupivacaine for peribulbar anesthesia. *Clin. Ophthalmol.* 2013; 7: 927-932. DOI: 10.2147/OPTH.S43553. PMID: 23723684
78. Tighe R., Burgess P.I., Msukwa G. Teaching corner: regional anaesthesia for ophthalmic surgery. *Malawi Med. J.* 2012; 24 (4): 89-94. PMID: 23638286
79. Kumar C., Dowd T. Ophthalmic regional anaesthesia. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2008; 21 (5): 632-637. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32830abc09. PMID: 18784491
80. Kumar C.M., Dodds C. Ophthalmic regional block. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2006; 35 (3): 158-167. PMID: 16625264
81. Kumar C.M., Dowd T.C. Complications of ophthalmicregional blocks: their treatment and prevention. *Ophthalmologica.* 2006; 220 (2): 73-82. DOI: 10.1159/000090570. PMID: 16491028

Поступила 23.09.18

Received 23.09.18

Ветераны отечественной анестезиологии-реаниматологии

Ольга Анатольевна ДОЛИНА
Заслуженный деятель науки РФ,
профессор,
доктор медицинских наук

О. А. Долина является представителем яркой плеяды ученых, сыгравших огромную роль в становлении и развитии специальности «анестезиология-реаниматология» в нашей стране.

Она родилась 8 марта 1928 года. После окончания в 1951 году Харьковского медицинского института работала хирургом в медсанчасти металлургического завода «Красный октябрь» (г. Волгоград), на базе которой располагалась кафедра известного профессора Г. С. Топровера. Здесь были получены первые уроки в приобретении практических навыков и проведении научных исследований по профилактике осложнений спинальной анестезии.

В 1954 г. О.А. Долина поступает в клиническую ординатуру (1954–1957 гг.) от Мосгорздра-вотдела при больнице № 23 им. Медсантруда, хирургическую службу которой возглавляет заведующий кафедрой общей хирургии 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова (ныне Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова) профессор В. И. Стручков. Будучи главным хирургом МЗ СССР и пионером легочной хирургии В. И. Стручков особое внимание уделяет подготовке кадров анестезиологов. В 1957 г. при кафедре общей хирургии выделена аспирантура по анестезиологии, а в 1960 г. впервые в СССР утверждена штатная единица для преподавания основ анестезиологии и реаниматологии студентам 3-го курса. О. А. Долина осваивает новую специальность и после окончания аспирантуры (1957–1960 гг.) и защиты кандидатской диссертации, посвященной оптимизации методов анестезии при операциях на легких, избирается в 1960 году первым преподавателем новой специальности студентам ВУЗа. В 1968 году она защищает докторскую диссертацию «Обезболивание и регуляция основных функций организма при оперативных вмешательствах на легких».

С 1960 г. О. А. Долина работает в Московском медицинском Университете им. И. М. Сеченова, последовательно занимая должности ассистента,



доцента, профессора кафедры общей хирургии, с 1987 по 1999 гг. — заведующей кафедрой анестезиологии и реаниматологии, с 1999 г. — профессор этой же кафедры.

Основными направлениями научных исследований О. А. Долиной являются патофизиологическое обоснование, разработка методов общей анестезии и реанимации в хирургии легких, при экстренных хирургических вмешательствах у больных с высокой степенью операционного риска, интенсивная терапия и реанимация при критических состояниях, наиболее часто встречающихся в общеклинической практике.

О. А. Долина одна из первых в нашей стране начала заниматься проблемами торакальной анестезиологии, она впервые изучила влияние общих анестетиков и различных режимов искусственной вентиляции легких на кровообращение малого круга, обосновала и разработала показания к применению однолегочной и двулегочной вентиляции в торакальной хирургии.

Широкую известность получили исследования О. А. Долиной по проблеме острой дыхательной недостаточности, она является пионером в теоретическом обосновании и практической разработке применения инертного газа — гелия в комплексной интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности. В настоящее время, предложенной О. А. Долиной метод гелие-кислородной терапии, применяется при реанимации

новорожденных, у больных бронхиальной астмой, в горноспасательной службе, при различных критических состояниях.

Большое теоретическое и практическое значение имеют работы О. А. Долиной по разработке новых методов общей анестезии с применением адренергических средств, антагонистов кальция, препаратов агонического и антагонистического действия у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что позволило снизить процент осложнений в связи с операцией. Особого внимания заслуживают исследования по обоснованию и разработке программ инфузионно-трансфузионной терапии при шоке, острой кровопотере, по применению методов детоксикации, коррекции метаболических процессов-кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, белкового обмена, внедрение предложенных методов в клиническую практику способствовало снижению осложнений и летальности у больных с нарушениями гомеостаза.

Результаты научных исследований О. А. Долиной нашли отражение в трех монографиях «Анестезиология и реаниматология в хирургии легких» (1975), «Клиническая патофизиология при хирургических заболеваниях» (1977), «Хронические нагноительные заболевания легких, осложненные кровотечением» (1985), в крупных разделах руководств БМЭ (1982–2015 гг.), справочниках, в 390 опубликованных работ, в докладах на различных конгрессах, в том числе Международных и Европейских. Целый ряд научных работ отмечен дипломами, медалями, грамотами (серебряная медаль на 48-м Всемирном салоне изобретений и открытий (Брюссель, 1999), две серебряные медали Европейской академии естественных наук (2006 и 2009).

На кафедре анестезиологии и реаниматологии под руководством О. А. Долиной продолжались научные исследования по совершенствованию методов анестезии и интенсивной терапии в специализированных разделах хирургии при неотложных состояниях в клинике внутренних болезней, эндокринологии, акушерстве и гинекологии, неврологии.

О. А. Долина является высококвалифицированным преподавателем. В 1998 году под ее редакцией коллективом кафедры анестезиологии и ре-

аниматологии издан учебник «Анестезиология и реаниматология» для студентов медицинских ВУЗов, который получил высокую оценку, дополнен и переиздан в 2002, 2006 и 2009 гг. На кафедре созданы учебные программы для студентов и клинических ординаторов, методические разработки, наглядные пособия, успешно ведется подготовка научно-педагогических кадров. При научном консультировании и руководстве О. А. Долиной защищено 15 докторских и 59 кандидатских диссертация, многие ее ученики возглавляют кафедры, институты, отделы научно-исследовательских учреждений, крупных многопрофильных больниц.

Большую роль в развитии анестезиологии и реаниматологии в нашей стране сыграла организационно-методическая работа О. А. Долиной. Она была главным специалистом-анестезиологом Горздравотдела г. Москвы с 1960 по 1968 гг., в течение 25 лет (1968–1993) — главным специалистом-анестезиологом Минздрава РСФСР, с 1993 по 2006 гг. — председателем проблемной учебно-методической комиссии по анестезиологии и реаниматологии при Всероссийском УНМЦ МЗ РФ. В течение длительного времени (1972–2006 гг.) выполняла большую работу в качестве члена и Ученого секретаря Экспертного Совета ВАК РФ.

Ольга Анатольевна принимала активное участие в создании и работе Правления Всесоюзного, Всероссийского и Московского научных обществ анестезиологов и реаниматологов. В настоящее время она Почетный член ряда научных обществ как в нашей стране, так и за рубежом, действительный член Нью-Йоркской Академии наук (1995), член-корреспондент РАЕН (1998).

О. А. Долина активно работала в течение многих лет в редколлегии журналов «Хирургия», «Анестезиология и реаниматология», «Общая реаниматология», членом Ученых советов по защите докторских и кандидатских диссертаций при Московском медицинском университете им. И. М. Сеченова, институте хирургии им. А. В. Вишневского, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского.

Исключительные трудолюбие и требовательность к научным исследованиям и практической работе, одновременно с доброжелательностью, взаимопониманием снискали уважение и любовь ее коллег и больных.

Правила для русскоязычных авторов журнала «Общая реаниматология»

с учетом рекомендаций российской Ассоциации научных редакторов и издателей (РАНРИ)
и International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) редакция 25.09.2018

Правовые и этические аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

- Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала: 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. Исключение составляют переводы на русский/английский язык отдельных статей, имеющих большое практическое значение и/или представляющих особый научный интерес, определяемый актуальностью тематики, высокими индексом цитирования, запросом по ключевым словам.
- 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.
 - автор, ответственный за переписку с редакцией, выражает позицию всего авторского коллектива.

Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

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.

Авторы имеют право получить по запросу информацию в виде электронного письма о подготовке, оформлении и продвижении рукописи: journal_or@mail.ru; www.reanimatology.com. Автор, ответственный за переписку с редакцией, получает по электронной почте тексты рецензий; решение редколлегии о публикации или отклонении рукописи с обоснованием причины; верстку отредактированного варианта рукописи для получения авторского согласия на публикацию.

Гарантии Автора

Предоставленная в редакцию рукопись полностью оригинальна. Использование любых материалов, защищенных лицензией от несанкционированного воспроизведения, допускается только с письменного разрешения правообладателя(ей) и при обязательной ссылке на 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.

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

Конфликт интересов сторон Автор/Редакция решается путем переговоров сторон, в случае неурегулированных путем переговоров разногласий — в соответствии с действующим законодательством РФ и международными нормативно-правовыми актами, регулирующими публикацию рукописей в научно-практических медицинских журналах.

Согласие на публикацию отредактированного материала выражает автор, ответственный за переписку с редакцией. После ознакомления с версткой он направляет в редакцию электронное письмо по одной из представленных форм:

1) Авторы* согласны на публикацию рукописи** в представленном виде.

2) Авторы* согласны на публикацию рукописи** после внесения в верстку следующих правок:... (далее следует перечень с указанием номера страницы гранок верстки, номера абзаца, номера строки в абзаце и самой правки).

*Указывается весь авторский состав. ** Указывается название рукописи.

Срок оповещения редакции о принятом авторами решении — не более 3-х дней с момента отправки верстки автору, ответственному за переписку с редакцией.

Внимание! На стадии верстки допускается правка опечаток, ошибочных цифр и слов. Редактирование материала (замена, исключение, добавление предложений, абзацев и иллюстративных блоков) не принимается. Существенные изменения верстки приводят к ее удорожанию и задержке выпуска в связи с переформатированием и обновлением перевода текста на английский язык. В таком случае редакция снимает материал с печати и переносит его публикацию в другой номер в отредактированном авторами виде.

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.

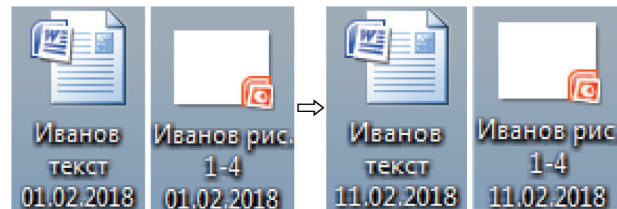
— Ответ автора рецензентам — не более 7-и рабочих дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии в очно-заочной форме — 1 раз в 2 месяца (в январе, марте, мае, июле, сентябре и ноябре) не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

Отправка материалов для публикации

Материалы для публикации на русском и английском языках следует направлять в виде электронных файлов на сайт журнала: www.reanimatology.com, или по адресу редакции: journal_or@mail.ru. Формат подписи файлов: фамилия первого автора, обозначение материала (текст, иллюстрации и др.), дата (число, месяц, год). При обновлении версий рукописи и ее приложений (таблицы, иллюстрации) в формате подписи файлов меняется только дата.

Пример:



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).

Материал статей включает: 1) титульный лист 2) резюме и ключевые слова; 3) полный текст рукописи с подписями всех авторов на последней странице, подтверждающими их авторство и согласие с содержанием рукописи (последняя страница предоставляется в виде скана); 4) таблицы и иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки и т. п.) с номером, названием и примечанием; 5) библиографический список; 6) сопроводительное письмо.

Форма сопроводительного письма:

Главному редактору журнала
«Общая реаниматология»
Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору
В. В. Морозу

Просим Вас рассмотреть возможность публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи) в журнале «Общая реаниматология».

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов 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.

Далее см. на сайте www.reanimatology.com.

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

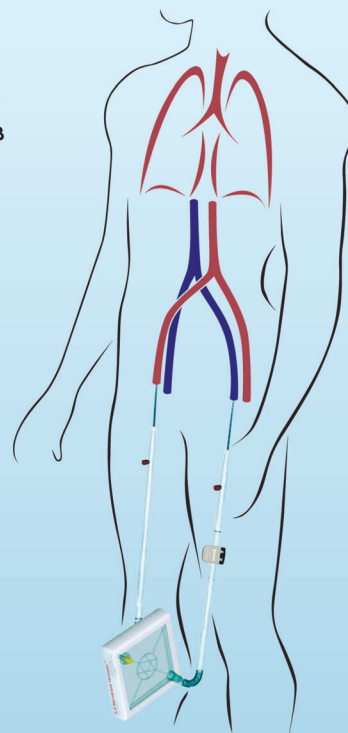
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами 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 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.



– эксклюзивный дистрибьютор в России

www.schag.ru

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