



www.reanimatology.com

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 15

Volume 15

№ 1

Москва
Moscow
2019

Супран

десфлуран

Точный контроль¹
Прогнозируемое восстановление²

ТИП ОПЕРАЦИИ	МЕСТО НАЗНАЧЕНИЯ	СТАТУС
КРАНИОТОМИЯ	ОРИТ	ПО РАСПИСАНИЮ
АРТРОСКОПИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА	ВЫПИСЫВАЕТСЯ	ПО РАСПИСАНИЮ
ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА	ОПЕРАЦИОННАЯ №1	ПО РАСПИСАНИЮ
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ	ОРИТ	ПО РАСПИСАНИЮ
АОРТО-КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ	ОПЕРАЦИОННАЯ №2	ПО РАСПИСАНИЮ



СУПРАН – ВЫБОР АНЕСТЕЗИОЛОГА:



Выше производительность
без сверхурочной работы³



Больше времени вне операционной
для других дел³

1. Fanelli G, Berti M, Casati A. Eur J Anaesthesiol 2006;23(10):861-868

2. Bilotta F, Doronzio A, Cuzzzone V, et al. for PINOCCHIO Study Group. J Neurosurg Anesthesiol 2009;21:207-213

3. Dexter F, Bayman EO, Epstein RH. Anesth Analg 2010;110:570-580.

Номер рег. удостоверения ЛП-001900. Для получения полной информации о лекарственном препарате Супран необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Владелец товарных знаков Супран и Baxter является Бакстер Интернешнл Инк. АО Компания «Бакстер» 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д.16А, строение 1. Тел.: +7 (495) 647-68-07, Факс: +7(495) 647-68-08, www.baxter.com, www.baxter.ru

Baxter

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)

К. 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 Keck (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, Nizhny Novgorod State Medical Academy (Nizhny 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 VINCENT, 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. ZABOLOTSKIH, 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), Institute 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, России)
В. И. РЕШЕТНЯК, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)
Д. М. САБИРОВ, д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан)
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 медико-хирургического 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»

Издатель: Федеральный научно-клинический центр 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: 27.02.2019

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

Patrick M. KOCHANER, 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 Rehabilitology (Moscow, Russia)

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

Valery V. LIKHVANTSEV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirsky 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 Medical Dental University (Russia)

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

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)

Abdulkhokim 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 Rehabilitology (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: Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 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: 27.02.2019

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Обмен нуклеиновых кислот
у больных с тяжелой ожоговой травмой
и возможности его коррекции
*Е. И. Верещагин, И. М. Митрофанов,
И. Ю. Саматов, Е. И. Стрельцова,
А. Л. Вейнберг, Е. А. Поттер, С. С. Богачов*

Перегрузка жидкостью как предиктор
летального исхода у детей
в критическом состоянии
*Д. В. Прометной, Ю. С. Александрович,
К. В. Пшениснгов, В. И. Гордеев, С. А. Разумов*

Сравнительная оценка современных
ингаляционных анестетиков
при каротидной эндалтерэктомии
*В. А. Алиев, А. Г. Яворовский,
А. А. Шапошников, И. Ж. Лория,
М. С. Ветшева*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Измерения глубинной температуры тела
человека методом пассивной
акустической термометрии
*А. А. Аносов, И. С. Балашов, А. В. Ерофеев,
Ю. С. Жданкина, А. А. Шаракишанэ,
А. Д. Мансфельд*

Мониторинг редокс-потенциала плазмы крови
в процессе ее карантинизации
(предварительное сообщение)
*И. В. Горончаровская, В. Б. Хватов,
А. К. Евсеев, А. К. Шабанов,
М. М. Гольдин, С. С. Петриков*

Перспективность новых углеродных сорбентов,
обладающих антимикробными свойствами,
для интенсивной терапии
*В. Т. Долгих, В. А. Лихолобов, В. В. Мороз,
Л. Г. Пьянова, Т. И. Долгих, А. В. Ершов,
М. С. Дроздецкая*

ОБЗОРЫ

Прогностическая значимость и терапевтический
потенциал мозгового нейротрофического фактора
BDNF при повреждении головного мозга (обзор)
*И. В. Острова, Н. В. Голубева,
А. Н. Кузовлев, А. М. Голубев*

Указатель авторов и статей,
опубликованных в журнале
«Общая реаниматология» в 2018 г.

CLINICAL PRACTICE

4 Nucleic acid Metabolism in Patients with Severe
Burn Injury and the Possibility of its Correction
*Evgeny I. Vereshchagin, Igor M. Mitrofanov,
Igor Yu. Samatov, Elena I. Strel'tsova,
Anna L. Veinberg, Ekaterina A. Potter,
Sergey S. Bogachov*

12 Fluid Overload as a Predictor
of Lethal Outcome
in Critically-Ill Children
*Dmitry V. Prometnoi, Yury S. Aleksandrovich,
Konstantin V. Pshenisnov*

27 Comparative Evaluation
of Modern Inhalation Anesthetics
in Carotid Endarterectomy
*Vladimir A. Aliev, Andrei G. Yavorovskii,
Andrei A. Shaposhnikov, Irakli Zh. Loria,
Maria S. Vetsheva*

EXPERIMENTAL STUDIES

39 Measurement of the Core Human Body
Temperature by Means
of Passive Acoustic Thermometry
*Andrey A. Anosov, Ivan S. Balashov,
Alexander V. Erofeev, Yuliya S. Zhdankina,
Alexander A. Sharakshane, Anatoly D. Mansfel'd*

47 Monitoring of the Blood Plasma
Redox Potential during Plasma Quarantining
(Preliminary Report)
*Irina V. Goroncharovskaya, Valeriy B. Khvatov,
Anatoliy K. Evseev, Aslan K. Shabanov,
Mark M. Goldin, Sergey S. Petrikov*

54 Prospects of the Use of New Carbon Sorbents
with Antimicrobial Properties
in the Intensive Care Medicine
*Vladimir T. Dolgikh, Vladimir A. Likholobov,
Viktor V. Moroz, Ludmila G. P'yanova,
Tatiana I. Dolgikh, Anton V. Ershov,
Marina S. Drozdetskaya*

REVIEWS

70 Prognostic Value and Therapeutic Potential
of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
in Brain Injuries (Review)
*Irina V. Ostrova, Natalya V. Golubeva,
Artem N. Kuzovlev, Arkady M. Golubev*

87 Index of Authors and Papers Published
in the Journal «General Reanimatology»
in 2018 (in Rus)

Обмен нуклеиновых кислот у больных с тяжелой ожоговой травмой, и возможности его коррекции

Е. И. Верещагин¹, И. М. Митрофанов¹, И. Ю. Саматов²,
Е. И. Стрельцова², А. Л. Вейнберг², Е. А. Поттер³, С. С. Богачов³

¹ Новосибирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России,
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Государственная Новосибирская Областная Клиническая больница,
Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130

³ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН,
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, д. 10

Nucleic Acid Metabolism in Patients with Severe Burn Injury and the Possibility of Its Correction

Evgeny I. Vereshchagin¹, Igor M. Mitrofanov¹, Igor Yu. Samatov², Elena I. Strel'tsova²,
Anna L. Veinberg², Ekaterina A. Potter³, Sergey S. Bogachov³

¹ Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
52 Krasny Prospect, 630091 Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk Region State Clinical Hospital
130 Nemirovich-Danchenko Str., 630087 Novosibirsk, Russia

³ Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of RAS
10 Academic Lavrentiev Pr., 630090 Novosibirsk, Russia

Цель исследования: оценить изменения обмена нуклеиновых кислот (НК) при тяжелой ожоговой травме, и разработать рекомендации по коррекции алиментарного статуса с учетом этих изменений.

Материалы и методы. Всех больных (37 пациентов с термическим ожогом II–III степени и площадью поражения более 40%) разделили на 2 группы: в группу I вошли выжившие пациенты (23 человека), группу II составили умершие. Интенсивность обмена НК оценивали по динамике концентраций мочевой кислоты (МК) и олигонуклеотидов сыворотки крови.

Результаты. В остром периоде ожоговой травмы характерно выраженное снижение МК (менее 100 мкмоль/л), с постепенной стабилизацией у выживших. Кроме того, для выживших больных в остром периоде характерно увеличение в 2–3 раза концентрации олигонуклеотидов сыворотки крови по сравнению с нормой, и, начиная с 5 суток, данные изменения достоверно отличались от группы умерших пациентов. Учитывая полученные данные, уровень МК сыворотки крови можно рекомендовать в клинической практике для оценки алиментарного статуса при ожоговой болезни, а также как критерий для определения показаний к использованию глутамина у критических больных. У больных с ожоговой болезнью снижение МК менее 100 мкмоль/л расценивали как абсолютное показание для применения препаратов L-глутамин. Использование глутамин на фоне выраженного снижения МК сопровождалось достоверным ростом интенсивности обмена НК, о чем свидетельствовало как увеличение уровней мочевой кислоты (на 85% к 10 суткам после начала введения глутамин, $p < 0,01$), так и восстановление репарационных процессов.

Заключение. У больных тяжелой ожоговой травмой отметили выраженное изменение метаболизма НК в обеих группах. Вместе с тем, для выживших пациентов было характерно быстрое восстановление обмена НК. В качестве фармакологического агента, эффективно устраняющего депрессию метаболизма НК использовали глутамин.

Ключевые слова: термическая травма; интенсивная терапия; алиментарный статус; обмен нуклеиновых кислот; олигонуклеотиды; мочевая кислота; глутамин

Purpose. To assess changes in nucleic acid (NA) metabolism in severe burn injury and to develop recommendations for correction of the alimentary status taking into account changes in the NA metabolism.

Materials and methods. All patients (37 patients with II–III degree thermal burns and a burn area of more than 40%) were divided into 2 groups: Group I included survivors (23 patients), group II consisted of the deceased. The intensity of the NA metabolism was assessed based on the dynamics of the of uric acid (UA) and oligonucleotides serum concentrations.

Results. In the acute period of burn injury, marked decrease in UA levels (less than 100 $\mu\text{mol/l}$), with gradual stabilization in survivors is typical. In addition, a 2–3-fold increase in the concentration of serum oligonucleotides

Адрес для корреспонденции:

Евгений Иванович Верещагин
E-mail: eivv1961@gmail.com

Correspondence to:

Evgeny I. Vereshchagin
E-mail: eivv1961@gmail.com

compared to the normal limit is typical for survivors in the acute period, and these changes were significantly different from the group of deceased patients starting from day 5. Taking into account the data obtained, the level of serum UA can be recommended in clinical practice for the assessment of alimentary status in burn disease, as well as a criterion for the prescription of glutamine administration in critically ill patients. In patients with burn disease a decrease in the UA level to less than 100 $\mu\text{mol/l}$ was regarded as an absolute indication for the use of L-glutamine products. The use of glutamine in patients with significant decrease in UA levels was accompanied by a significant increase in the intensity of NA metabolism, which was demonstrated by both an increase in uric acid levels (by 85% by day 10 after the start of glutamine administration, $P < 0.01$) and restoration of repair processes.

Conclusion. Therefore, there was a marked alteration of NA metabolism in both groups of patients with severe burn injury. At the same time, surviving patients are characterized by rapid recovery of NA metabolism. Glutamine was employed as a pharmacological agent that effectively abrogates the depression of NA metabolism.

Keywords: *thermal injury; intensive care; alimentary status; nucleic acid metabolism; oligonucleotides; uric acid; glutamine*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-4-11

Введение

Интенсивность обмена нуклеиновых кислот (НК) при критических состояниях является важным фактором, определяющим их исход. Синтез фрагментов НК (нуклеотидов) — один из наиболее активных процессов в клетке. Воспроизводство нуклеотидов требует значительное количество пластических веществ, в том числе аминокислот глутамина и глицина. По затратам энергии этот процесс также относится к крайне напряженным. Вместе с тем, ряд «барьерных» органов (печень, кишечник, лимфоузлы, селезенка) и костный мозг при критических состояниях должны усиливать синтез НК в десятки раз. Именно скорость деления клеток и, следовательно, скорость синтеза НК определяет скорость регенерации и функциональные резервы этих органов.

В настоящий момент существуют медикаментозные способы изменения интенсивности синтеза и распада НК, однако для эффективного использования этих препаратов необходим надежный способ оценки интенсивности обмена НК, в противном случае их использование будет либо малоэффективно, либо может привести к ухудшению состояния организма человека.

Ранее предложенный нами способ диагностики нарушений обмена НК заключается в одновременном определении в сыворотке крови двух параметров — нуклеиновых кислот сыворотки крови (НКСК) и мочевой кислоты сыворотки крови (МКСК) [1]. НКСК характеризуют секрецию НК. Влияние распада клеток на уровень НКСК, по-видимому, минимальное, поскольку клеточные фрагменты НК быстро распадаются под действием ферментов, или элиминируются с большой скоростью через рецепторы-привратники TLR3 и 9 типов. Действительно, наши исследования [2] показали, что у больных с тяжелым хирургическим сепсисом, при котором отмечается усиленный катаболизм и ускоренная гибель клеток, концентрация НКСК может как снижаться, так и повышаться. Более того, многочисленные данные [3, 4] свидетельствуют о том, что в норме концентрация

Introduction

The intensity of nucleic acid (NA) metabolism in critical conditions is an important factor determining the outcome of the critical state. Synthesis of NA fragments (nucleotide) is one of the most active processes in the cell. Nucleotide reproduction requires a significant amount of plastic substances, including amino acids glutamine and glycine. In terms of energy costs, this process is also extremely stressful. At the same time, a number of «barrier» organs (liver, intestines, lymph nodes, spleen) and bone marrow should increase the synthesis of NA tenfold under critical conditions. It is the rate of cell division in these organs, and therefore the rate of NA synthesis that determines the rate of regeneration and functional reserves of these organs.

At present, there are ways to change the intensity of the synthesis and disintegration of NA, but a reliable way to assess the intensity of NA metabolism is necessary for the effective use of these drugs, otherwise their use will be either ineffective or may lead to deterioration of the disease.

A method for diagnosing NA metabolic disorders proposed previously consists in simultaneous determination of two parameters in the blood serum: serum nucleic acids (SNA) and serum uric acid (SUA) [1]. SNA concentrations characterize the level of circulating NA liberating from cells. The effect of cell disintegration on the SNA level appears to be minimal, since NA cell fragments disintegrate rapidly under the action of enzymes, or are eliminated at a greater rate through the gatekeeper receptors TLR3 and TLR9. Indeed, our studies [2] have shown that in patients with severe surgical sepsis, in which there is increased catabolism and accelerated cell death, the SNA concentration can both decrease and increase. Moreover, numerous data [3, 4] indicate that normally the SNA concentration is a constant value, and changes in the SNA concentration in one direction or another may be accompanied by pathological changes per se. Therefore, maintaining a certain SNA level of is an active process. It is obvious that NA in extracellular fluid corresponds, first

НКСК является величиной постоянной, а изменения концентрации НКСК в ту или иную сторону могут сами по себе сопровождаться патологическими сдвигами. Таким образом, поддержание определенного уровня НКСК является активным процессом. Очевидно, что НК во внеклеточной жидкости соответствуют, в первую очередь, интенсивности обмена НК, но не интенсивности гибели клеток.

Мочевая кислота сыворотки крови характеризует, как известно, скорость распада нуклеиновых кислот до пуриновых оснований и далее до мочевой кислоты (МК). Однако обычно определение концентрации МКСК используется для диагностики мочекишечного диатеза или подагры, при этом принимаются в расчет только повышенные значения. Вместе с тем, при критических состояниях нами отмечено резкое снижение МК, свидетельствующее о том, что большинство образующихся пуриновых оснований вновь используется в синтезе НК *de novo*. Следовательно, МКСК является параметром, по которому также можно оценить интенсивность обмена НК. Высокие значения МК свидетельствуют о преобладании распада НК над синтезом, при этом значительная часть пуриновых оснований деградирует до МК. Низкие значения МК, напротив, свидетельствуют о том, что потребность в НК значительно увеличена, потребность в пуриновых основаниях преобладает над возможностью их синтеза, как следствие — распад пуриновых оснований резко снижен.

Таким образом, при одновременном определении средней концентрации НК и средней концентрации МК в сыворотке крови можно оценивать как интенсивность синтеза НК, так и интенсивность распада НК во всем организме. На основе полученных данных появляется возможность своевременной диагностики и коррекции обмена НК. Ранее было показано, что своевременная диагностика и восстановление сниженного обмена НК может стать важным фактором в исходе лечения больных с алиментарной недостаточностью при ахалазии или рубцовом сужении пищевода [1].

Интенсивная терапия тяжелой ожоговой травмы остается важнейшей проблемой. Сразу после выведения из шока отмечается крайнее напряжение метаболических процессов, связанных в первую очередь с выраженным катаболизмом. Между тем, контроль алиментарного статуса с помощью общепринятых критериев (альбумин, индекс Кетле, содержание лимфоцитов) в остром периоде не информативен. Кроме того, обмен нуклеиновых кислот при тяжелой ожоговой травме не изучен. Соответственно, отсутствуют рекомендации по коррекции алиментарного статуса с учетом метаболизма НК как в остром, так и подостром (стадии септических осложнений и истощения) периодах.

Цель — оценить изменения обмена НК при тяжелой ожоговой травме, и разработать рекомендации по коррекции алиментарного статуса с учетом этих изменений.

of all, to the intensity of the NA metabolism, but not to the intensity of cell death.

SUA is known to characterize the rate of disintegration of nucleic acids to purine bases and further to uric acid (UA). However, usually, the determination of the SUA concentration is used for the diagnosis of uric acid diathesis or gout; at that, only the increased values are taken into account. At the same time, in critical conditions, we noted a sharp decrease in UA levels, indicating that most of the purine bases formed are again used in the NA synthesis *de novo*. Therefore, the SUA is a parameter by which the intensity of the NA metabolism can also be estimated. High UA values indicate the predominance of NA disintegration over synthesis, while a significant part of purine bases degrades to UA. Low UA values, on the contrary, indicate that the need for NA increased significantly, the need for purine bases prevails over the possibility of their synthesis, and as a result, the disintegration of purine bases is sharply reduced.

Therefore, in the case of simultaneous determination of SNA and SUA, both the intensity of the NA synthesis, and the intensity of the NA disintegration in the body can be estimated. On the basis of the data obtained, it is possible to diagnose and correct the NA metabolism on a timely basis. As it has been shown previously, the timely diagnosis and restoration of reduced NA metabolism can be an important factor in the outcome of treatment of patients with alimentary insufficiency with achalasia or cicatricial narrowing of the esophagus [1].

Therapy of a severe burn injury remains the most important problem of intensive care. Immediately after recovery from shock, there is an extreme tension of metabolic processes associated primarily with marked catabolism. Meanwhile, the monitoring of alimentary status using generally accepted criteria (albumin, Quetelet index, and lymphocyte count) in the acute period is not informative. In addition, the nucleic acid metabolism in severe burn injury has not been studied. Therefore, there are no recommendations for correction of the alimentary status, taking into account the NA metabolism in both acute and subacute (stage of septic complications and exhaustion) periods.

Purpose: to assess changes in NA metabolism in severe burn injury and to develop recommendations for correction of the alimentary status taking into account changes in the NA metabolism.

Materials and Methods

This study was conducted in the burn center of the regional clinical hospital of Novosibirsk (Russia) in 2016–2018. In total, the study included 37 patients of both sexes aged 15–70 years with severe burn injury: II–III degree burn with an area of more than 40%, or II–IV degree burn with an area of more than 20%, or II–III burn with an area of more than 20% + burns of the upper respiratory tract; patients were in the combustiological ICU for more than 3

Материал и методы

Данное исследование провели в 2016–2018 гг. на базе ожогового центра Областной клинической больницы Новосибирска (РФ). Всего в исследование включили 37 больных обоего пола в возрасте 15–70 лет с тяжелой ожоговой травмой: ожог II–III степени площадью более 40%, или II–IV ст., площадью более 20%, или II–III ст. площадью более 20% + ожог верхних дыхательных путей, находившихся в ОРИТ ожоговой травмы более 3 суток. Группу I составили выжившие больные (23 человека), Группу II составили умершие (14 человек). Исследование было одобрено региональным этическим комитетом Областной клинической больницы Новосибирска.

Критериями исключения являлись: возраст менее 14 и более 70 лет, сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации, а также заболевания, сопровождающиеся выраженными изменениями метаболизма нуклеиновых кислот, а именно: онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания и подагра. Почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, также являлась критерием исключения.

Интенсивную терапию термической травмы в острый и подострый период осуществляли согласно принятым клиническим рекомендациям [5]. Нутритивную поддержку осуществляли согласно рекомендациям Европейского Общества Клинического Питания и Метаболизма [6].

Контроль биохимических показателей сыворотки крови, в том числе, уровень мочевины, осуществляли на биохимическом анализаторе «AU-480» («Beckman Coulter», Великобритания). Уровень олигонуклеотидов в сыворотке крови оценивался по методу Шмидта-Тангаузера. Предподготовку образцов осуществляли следующим образом. К 0,4 мл плазмы крови добавляли 11,6 М HClO₄ до конечной концентрации 0,5 М и кипятили на водяной бане в течение 30 мин. Гидролизаты охлаждали и центрифугировали 5 мин при 12000–14000g. После преципитации олигонуклеотидов осуществляли спектрофотометрия на длинах волн 270 и 290 нм против контрольного раствора 0,5 М HClO₄, использовали спектрофотометр «Genesys 10uv» («Thermo Spectronic», ФРГ). Содержание (нг/мл) нуклеиновых кислот рассчитывали по формуле:

$$C = (A_{270} - A_{290}) \times 10,3 / 0,19,$$

где 0,19 — значение ($A_{270} - A_{290}$), которое имеет гидролизат нуклеиновых кислот, содержащий 1 нг нуклеинового фосфора в 1 мл раствора; 10,3 — средний пересчетный коэффициент для пересчета количества нуклеинового фосфора на количество нуклеиновых кислот.

С целью коррекции депрессии синтеза НК у части пациентов (19 человек) использовали раствор глутамина — фармаконутриент L-глутамин 0,4 г/кг/сутки внутривенно в течение 7–10 дней. Снижение концентрации мочевины ниже 100 мкмоль/л (т. е. в 2 раза ниже нормальных значений) было принято как показание для назначения глутамина.

Проводили двухфакторный дисперсионный анализ повторных измерений (Repeated ANOVA), статистическую обработку с использованием пакета STATISTICA 8.0.

Результаты и обсуждение

Из 37 больных тяжелой ожоговой травмой выжили 23, летальность составила 38%. Причиной

days. Group I consisted of survivors (23 subjects), Group II consisted of the deceased (14 subjects). The study was approved by the regional Ethical Committee of the regional clinical hospital of Novosibirsk.

The exclusion criteria were as follows: age less than 14 and more than 70 years, decompensated comorbidities, as well as diseases accompanied by pronounced changes in the metabolism of nucleic acids (cancer, autoimmune diseases and gout). Patients with renal failure requiring renal replacement therapy were also excluded.

Intensive therapy of thermal injury in acute and sub-acute period was carried out according to accepted clinical recommendations [5]. Nutritional support was provided according to the recommendations of the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism [6].

Monitoring of biochemical parameters of blood serum, including uric acid level, was carried out using biochemical analyzer «AU-480» («Beckman Coulter», UK). The oligonucleotides serum level was estimated by the Schmidt-Thanhauser method. Pre-preparation of samples was carried out as follows. Add 11.6 M HClO₄ to 0.4 ml of blood plasma up to a final concentration of 0.5 M and boil in a water bath for 30 min. Cool hydrolysates and centrifuge them for 5 minutes at 12000–14000 g. After oligonucleotide precipitation, spectrophotometry at wavelengths of 270 and 290 nm against 0.5 M HClO₄ reference solution was carried out; spectrophotometer «Genesys 10 uv» («Thermo Spectronic», Germany) was used. The content (ng/ml) of nucleic acids was calculated using the following formula:

$$C = (A_{270} - A_{290}) \times 10.3 / 0.19,$$

where 0.19 is the ($A_{270} - A_{290}$) value of the hydrolysate of nucleic acids containing 1 ng of nucleic phosphorus in 1 ml of the solution; 10.3 is the average conversion factor for conversion of the amount of nucleic phosphorus to the amount of nucleic acids.

In order to correct the decreased level of NA synthesis in some patients (19 subjects), a glutamine solution, pharmacnutrient L-glutamine, was used intravenously at a dose of 0.4 g/kg/day for 7–10 days. Reduction of uric acid concentration below 100 μmol/l (i.e. 2 times lower than normal values) was taken as an indication for glutamine administration.

A two-way repeated measures ANOVA (Repeated ANOVA) was carried out. Statistical processing of data was performed using the STATISTICA 8.0 package.

Results and Discussion

23 of 37 patients with severe burn injury survived; the mortality rate was 38%. Purulent-septic complications that developed on days 10–28 after burn injury were the cause of death in all 14 cases. The mean age of survivors was 49.2±2.9 years; in Group II, it was 42.4±3.6 years. Therefore, no significant age differences between groups were observed ($P>0.167$).

The analysis of UA dynamics in the survived patients (Group I) showed 3 stages of changes in UA serum concentration (table 1). As a rule, normal UA values were observed at the first stage (burn shock, days 1–3). The average UA level was 344.1±32.1 on the first day (normal limits: 200–415 μmol/l for men and 200–350 μmol/l for women).

At the second stage (days 3–10), there is a significant decrease as compared to the normal limits. Although in some cases there was a decrease below 100 μmol/l, the

Таблица 1. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови у больных с тяжелой термической травмой.
Table 1. Concentration of uric acid in serum of patients with severe thermal trauma.

Study stages	Uric acid (μmol/l)				P
	Group I		Group II		
	n	M±SE	n	M±SE	
Day 1	21	344.1±32.1	14	399.2±38.5	0.2825
Day 3	22	222.0±20.2	12	313.5±50.2	0.0544
Day 5	23	165.0±12.0	12	164.1±27.9	0.9706
Day 7	22	146.3±10.1	11	94.7±10.5*	0.0031
Day 10	21	146.1±7.3	12	87.5±7.6*	0.0001
Day 14	19	161.2±7.9	12	114.8±14.0*	0.0041

Note. * — $P < 0.05$, compared to the reference group. Normal limits: 200–350 $\mu\text{mol/l}$ for women and 200–415 $\mu\text{mol/l}$ for men.

Примечание. Для табл. 1, 2, рис.: study stages — этапы исследования; day — сутки; group — группа; uric acid — мочевая кислота.

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой 1. Нормальные значения: 200–350 мкмоль/л — для женщин; 200–415 мкмоль/л — для мужчин.

смерти во всех 14 случаях стали гнойно-септические осложнения, развившиеся на 10–28-е сутки с момента ожоговой травмы. Средний возраст выживших пациентов (группа I) составил $49,2 \pm 2,9$ года, в группе II — $42,4 \pm 3,6$ года. Таким образом, достоверной возрастной разницы между группами не отметили ($p < 0,1671$).

При анализе динамики МК у выживших больных (группа I) отметили 3 этапа изменений концентрации МК в сыворотке крови (табл. 1). На первом этапе (ожоговый шок, 1–3-и сутки), как правило, отмечали нормальные значения МК. Концентрация МК на 1-е сутки в среднем составила $344,1 \pm 32,1$ мкмоль/л (нормальные значения: 200–415 мкмоль/л для мужчин, и 200–350 мкмоль/л для женщин).

На втором этапе (3–10-е сутки) отметили ее достоверное снижение по сравнению с нормой. Хотя в ряде случаев отмечали снижение ниже 100 мкмоль/л, средние значения не опускались ниже $146 \pm 7,3$ мкмоль/л. На третьем этапе (11–20-е сутки) у выживших отмечали медленный рост концентрации МК в сыворотке крови, однако средние значения оставались в районе нижних значений нормы.

В группе II отмечали сходную динамику (табл. 1), однако, начиная с 7-х суток, отмечали достоверно более низкие значения МК по сравнению с группой I ($p < 0,01$). Кроме того, отсутствовал достоверный рост концентрации мочевой кислоты, и на 20-е сутки концентрация МК составила $112,1 \pm 6,9$ ($p < 0,001$ по сравнению с группой I).

Изменения НКСК в группах также имели разнонаправленный характер (табл. 2). При ожоговом шоке (1–3-и сутки) отметили концентрацию НКСК в пределах нормальных значений (10–50 нг/мл). Последующее ее увеличение в 2 раза было типично для выживших, причем данную динамику отметили уже на 5-е сутки ($p < 0,001$). Наиболее значимые различия между группами отмечали с 10-х суток. В частности, содержание олигонуклеотидов в сыворотке крови больных группы I на 14-е сутки было больше в 2,4 раза по сравнению с группой II ($p < 0,0001$).

mean values did not fall below $146 \pm 7,3$ $\mu\text{mol/l}$. At the third stage (days 11–20), the survivors showed a slow increase in serum UA concentration, but the average values remained near the lower normal limit.

In group II, there is a similar dynamics (table 1), however, starting from day 7, there are significantly lower UA values as compared to Group I ($P < 0.01$). In addition, there was no significant increase in uric acid concentrations; and on day 20, the UA concentration was 112.1 ± 6.9 ($P < 0.001$ vs. Group I).

Changes in SNA in the groups were also multidirectional (table 2). In the case of burn shock (days 1–3), the SNA values within the normal range (10–50 ng/ml) were observed. The subsequent 2-fold increase is typical for survivors; at that, this dynamics was observed as early as on the 5th day ($P < 0.001$). The most significant intergroup differences were observed later starting from day 10. Particularly, the oligonucleotide serum levels in Group I patients on day 14 was 2.4 times higher ($P < 0.0001$) as compared to Group II.

Analysis of results demonstrated that in group I intravenous glutamine was used 1.6 times more often than in the group of the deceased (53 and 33%, respectively). The use of glutamine was accompanied by a rapid increase in the UA level by 25–84%. For comparison, in the group of patients where glutamine was not used, the increase in UA levels on day 7 was 18% ($P < 0.01$) (fig.).

Clinical case

Patient S. was admitted to the intensive care unit with II–III degree thermal injury and the affected area of more than 60%. On the 58th day of burn disease, which corresponds to the phase of complications and exhaustion, rapid rejection of the skin flap was noted after another plastic surgery. The UA serum level was determined; marked decrease to 75 $\mu\text{mol/l}$ was observed. Low UA level was considered an absolute indication for intravenous administration of L-glutamine at a dose of 0.4 g/day for 7 days. SUA was 125 mmol/day 5 days later. Another skin plastic was successful; 7 days later, the patient was transferred from the ICU in a state of moderate severity. Thus, it was the low level (75 $\mu\text{mol/l}$) of uric acid that was the indication for the use of L-glutamine. In turn, glutamine contributed to the

Таблица 2. Содержание олигонуклеотидов в сыворотке крови у больных с тяжелой термической травмой.
Table 2. Concentration of oligonucleotides in serum of patients with severe thermal trauma.

Study stages	Serum oligonucleotides (ng/ml)				<i>P</i>
	Group I		Group II		
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>SE</i>	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>SE</i>	
Day 1	25	41.00±5.32	12	22.08±4.54	0.0294
Day 3	25	56.80±5.62	12	40.92±7.58	0.1096
Day 5	25	84.92±4.71	12	43.83±8.88*	0.0001
Day 7	25	82.08±5.97	12	60.67±7.75	0.0423
Day 10	25	88.32±4.97	12	43.83±8.77*	0.0001
Day 14	24	101.50±7.97	11	44.55±7.23*	0.0001

Note. * — $P < 0.01$ compared to group 1. Normal limits: 10–50 ng/ml.

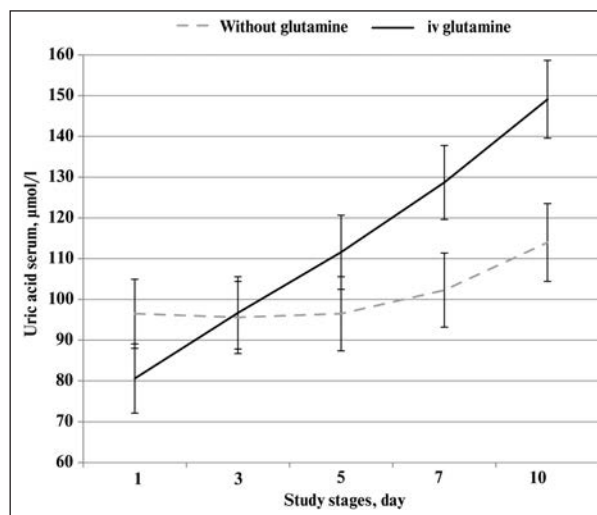
Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с группой 1. Нормальные значения 10–50 нг/мл.

При анализе результатов отметили, что в группе I препарат глутамина использовали внутривенно в 1,6 раза чаще в сравнении с группой умерших (53 и 33% соответственно). Использование глутамина сопровождалось быстрым увеличением уровня МК на 25–84%. Для сравнения, в группе пациентов, где глутамин не использовали, прирост МК на 7-е сутки составил 18%, ($p < 0,01$) (рис.).

Клинический пример

Больной С. поступил в отделение реанимации с термической травмой II–III ст. и площадью поражения более 60%. На 58-е сутки ожоговой болезни, что соответствует фазе осложнений и истощения, после проведения очередной пластики кожного лоскута отметили его быстрое отторжение. Определили концентрацию МК в сыворотке крови, отметили ее выраженное снижение до 75 мкмоль/л. Это расценили как абсолютное показание для назначения препарата L-глутамина в дозе 0,4 г/сутки внутривенно в течение 7 дней. Уже через 5 суток концентрация МКСК составила 125 мкмоль/сутки. Очередная кожная пластика — успешна, через 7 суток больного перевели из ОРИТ в состоянии средней степени тяжести. Таким образом, именно низкая концентрация (75 мкмоль/л) мочевой кислоты явилась показанием для использования препарата L-глутамин. В свою очередь, глутамин способствовал восстановлению обмена НК, что проявилось быстрым ростом концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, а клинически — восстановлением процессов репарации.

Тяжелая ожоговая травма сопровождается выраженным изменением метаболизма НК. Об этом свидетельствуют однотипные изменения концентраций МК и НК сыворотки крови в обеих группах. В частности, для острого периода ожоговой травмы характерно выраженное снижение концентрации МК сыворотки крови (менее 100 мкмоль/л), с ее быстрой стабилизацией у выживших. Очевидно, что выраженное снижение МК связано с усиленным синтезом НК и повышенным потреблением пуриновых оснований. В условиях повышенной потребности в НК, и, следовательно, пуриновых основаниях, лишь их малая доля подвергается последующему расщеплению до мочевой кислоты. Вместе с тем, достоверная разница между концентрацией МКСК в группе выживших и умерших свидетельствует о важности этого параметра для прогноза течения и коррекции терапии ожоговой травмы. Очевидно, что снижение МК менее 100 мкмоль/л является



Изменения концентрации мочевой кислоты сыворотки крови у больных с тяжелой ожоговой болезнью при внутривенном использовании препарата

Changes in the uric acid serum concentration in patients with severe burn disease following the intravenous administration of L-glutamine.

Note. iv — intravenous.

Примечание. Without/iv glutamine — без/внутривенный глутамин.

restoration of NA metabolism, which was accompanied by a rapid increase in the uric acid serum level, and clinically manifested by the restoration of repair processes.

As has been demonstrated in this study, the severe burn injury was accompanied by a marked change in the NA metabolism. It was demonstrated by similar changes in the concentrations of serum UA and NA in both groups. Specifically, in the acute period of burn injury, the marked decrease in UA serum levels (less than 100 μmol/l), with rapid stabilization in survivors was most common. It is obvious that the marked decrease in UA levels is associated with enhanced NA synthesis and increased consumption of purine bases. Under conditions of increased demand for NA and, consequently, purine bases, only a small proportion of them is subjected to subsequent cleavage to uric acid. At the same time, the significant difference between the SUA levels in the group of survivors and deceased patients shows the importance of SUA parameter for the prognosis and managing the burn injury. It seems likely that the decrease in UA levels to less than 100 μmol/l is a prognostically unfavorable factor requiring correction. L-glutamine is one of the drugs restoring reduced NA synthesis and activate NA metabolism [1].

прогностически неблагоприятным фактором, требующим коррекции. Одним из препаратов, восстанавливающих сниженный синтез НК и активирующих обмен НК, является L-глутамин [1].

Наряду с клиническими наблюдениями, в которых гипоглутаминемия у больных в критических состояниях сочеталась с негативным исходом, существуют экспериментальные исследования, подтверждающие негативный прогноз при дефиците глутамина, в первую очередь, на фоне подавления иммунной системы и повреждении слизистой кишечника [7]. Поэтому: 1) введение глутамина при критических ситуациях, как правило, оказывает позитивный эффект несмотря на исходное содержание глутамина в сыворотке, 2) парентеральное введение в основном имеет преимущество по сравнению с энтеральным [8, 9]. Однако отсутствие строго определенных показаний для использования глутамина является основным ограничением его применения в клинической практике [10].

В ряде исследований было показано, что ориентироваться на концентрацию глутамина в плазме без учета содержания в тканях не корректно [11–14]. Нормальное содержание глутамина в сыворотке крови может ассоциироваться с низким содержанием в мышцах, и наоборот. Вместе с тем, необходимо учитывать, что синтез и накопление глутамина происходит в мышечной ткани, а наиболее чувствительными к дефициту глутамина являются костный мозг, слизистая кишечника, лимфоидная ткань [15].

Таким образом, содержание глутамина в крови не может быть использовано как показание для введения глутамина у больных в критических состояниях. Очевидно, что необходим более надежный критерий для определения показаний к использованию глутамина у больных в критических состояниях. Одним из таких критериев, по-видимому, является мочева кислота.

Полученные нами результаты об использовании раствора глутамина на фоне низких концентраций мочево кислоты свидетельствуют об эффективности предложенного метода коррекции метаболизма нуклеиновых кислот. Действительно, использование глутамина во всех случаях сопровождалось ростом концентрации МК в сыворотке крови, а клинически это выразилось в восстановлении репаративных процессов. У ряда пациентов именно благодаря своевременному использованию глутамина удалось радикально изменить ситуацию и обеспечить благоприятный исход. Таким образом, МК можно рекомендовать как критерий оценки алиментарного статуса при ожоговой болезни, а также использовать для определения показаний для назначения глутамина. Согласно нашему анализу, снижение концентрации МК ниже 100 мкмоль/л являлось абсолютным показанием для использования глутамина. Напротив, использование глутамина при высоких значениях МК (более 400 мкмоль/л) может сопровождаться негативными последствиями, поскольку метаболизм пуриновых оснований до мочево кислоты, как известно, сопровождается генерацией активных форм кислорода.

Анализ изменений НКСК также позволяет сделать несколько выводов. Во-первых, в период шока содержание НКСК снижается по сравнению с нормой, что ставит под сомнение некро/апоптотическую природу олигонуклеотидов в сыворотке крови. Эти дан-

Along with clinical observations, where hypoglutaminemia in critically ill patients was associated with a negative outcome, there are experimental studies confirming the negative prognosis in the case of glutamine deficiency, in the first place, due to suppression of the immune system and damage of the intestinal mucosa [7]. Therefore, (1) glutamine administration in critical illness, as a rule, has a positive effect despite the baseline serum glutamine content, and (2) parenteral administration mainly has an advantage over the enteral one [8, 9]. However, the absence of strictly defined indications for the use of glutamine is the main limitation of its use in clinical practice [10].

A number of studies have shown that it is not correct to consider the glutamine plasma concentration with no focus on its tissue content [12–14]. Normal serum glutamine levels may be associated with low muscle levels, and vice versa. At the same time, it should be taken into account that glutamine synthesis and accumulation occurs in muscle tissue, and bone marrow, intestinal mucosa, lymphoid tissue belong to tissues most sensitive to glutamine deficiency [15].

Therefore, the blood glutamine level cannot be used as an indication for administration of glutamine in critically ill patients. More reliable criteria are needed to determine the indications for glutamine administration in critically ill patients. Presumably, the UA might serve as one such criterion.

The results obtained from the use of glutamine solution when the concentrations of UA is low demonstrate the effectiveness of the proposed method of correction of altered nucleic acid metabolism. Indeed, the use of glutamine in all cases was accompanied by an increase in the SUA levels, and clinically it was expressed in the way that may be considered as a result of a restoration of repair processes. In a number of patients, the timely use of glutamine resulted in radical changes of the situation toward favorable outcome. Thus, UA can be recommended as a criterion for assessing the alimentary status in burn disease, as well as it may be used to determine the indications for glutamine administration. According to our analysis, a decrease in the UA acid below 100 $\mu\text{mol/l}$ was an absolute indication for administration of glutamine. On the contrary, the use of glutamine at high UA values (more than 400 $\mu\text{mol/l}$) may be associated with negative consequences, since the metabolic conversion of purine bases to UA is known to be accompanied by the generation of reactive oxygen species.

Analysis of changes in the SNA levels also leads to several conclusions. First, during the period of shock, the SNA content decreases in comparison with the normal limits, which dispute the necrotic/apoptotic nature of oligonucleotides in the blood serum. From our point of view, these data favors the concept of active secretion of oligonucleotides into the extracellular space, and active maintenance of their level in the blood. Second, support of a high level of SNA (2-fold above the normal limits) appears to be a factor that influences the survival. This is confirmed by a significant increase in the SNA level by 2–3-fold in the acute period in patients of Group I as compared to the normal limits and Group II.

Conclusion

Therefore, there was a marked alteration of NA metabolism in both groups of patients with severe burn injury. At the same time, surviving patients are characterized by rapid recovery of NA metabolism. Glutamine was employed as a pharmacological agent that effectively abrogates the depression of NA metabolism.

ные свидетельствуют в пользу концепции об активной секреции олигонуклеотидов во внеклеточное пространство, и активном поддержании их определенной концентрации в сыворотке крови. Во-вторых, поддержание высокой концентрации НКСК (в 2 и более раза превышающей нормальные значения), по-видимому, является фактором, влияющим на выживание. Об этом свидетельствует достоверное увеличение НКСК в 2–3 раза в остром периоде ожоговой травмы у пациентов группы I как по сравнению с нормой, так и по сравнению с группой II.

Литература

1. Peshkova I.V., Bogachev S.S., Drobyazgin E.A., Chikinev Y.V., Mitrofanov I.M., Piontkovskaya K.A., Vereschagin E.I. Effect of glutamine on the nucleic acids exchange during the perioperative period in reconstructive oesophagus surgery. *J. Nutr. Health Food Eng.* 2015; 2 (4): 108–112. DOI: 10.15406/jnhfe.2015.02.00058
2. Валева В.А., Верещажин Е.И., Беркасова И.В., Стрельцова Е.И. Показатели обмена нуклеиновых кислот у больных с абдоминальным сепсисом. *Медицина и образование в Сибири.* 2012; 6: 60.
3. Наборщиков Д.А., Верещажин Е.И., Смагин А.А., Стрельцова Е.И. Продолженная заместительная почечная терапия в лечении деструктивного панкреатита. *Медицина и образование в Сибири.* 2012; 6: 42.
4. Vlassov V.V., Laktionov P.P., Rykova E.Y. Extracellular nucleic acids. *Bioessays.* 2007; 29 (7): 654–667. DOI: 10.1002/bies.20604. PMID: 17563084
5. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Шлык И.В., Левин Г.Я., Ушакова Т.А., Тюрников Ю.И., Богданов С.Б., Бобровников А.Э. Диагностика и лечение ожогового шока. Клинические рекомендации. М.; 2014: 17.
6. Singer P., Berger M.M., Van den Berghe G., Biolo G., Calder P., Forbes A., Griffiths R., Kreymann G., Leverve X., Pichard C.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin. Nutr.* 2009; 28 (4): 387–400. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.024. PMID: 19505748
7. Newsholme E.A., Crabtree B., Ardawi M.S. Glutamine metabolism in lymphocytes: its biochemical, physiological and clinical importance. *Q. J. Exp. Physiol.* 1985; 70 (4): 473–489. DOI: 10.1113/expphysiol.1985.sp002935. PMID: 3909197
8. Bollhalder L., Pfeil A.M., Tomonaga Y., Schwenkgenks M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin. Nutr.* 2013; 32 (2): 213–223. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.11.003. PMID: 23196117
9. Wischmeyer P.E., Dhaliwal R., McCall M., Ziegler T.R., Heyland D.K. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit. Care.* 2014; 18 (2): R76. DOI: 10.1186/cc13836. PMID: 24745648
10. Smedberg M., Wernerman J. Is the glutamine story over? *Crit. Care.* 2016; 20 (1): 361. DOI: 10.1186/s13054-016-1531-y. PMID: 27829456
11. Gamrin L., Essén P., Forsberg A.M., Hultman E., Wernerman J. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (4): 575–583. DOI: 10.1097/00003246-199604000-00005. PMID: 8612406
12. Tjader L., Rooyackers O., Forsberg A.M., Vesali R.F., Garlick P.J., Wernerman J. Effects on skeletal muscle of intravenous glutamine supplementation to ICU patients. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (2): 266–275. DOI: 10.1007/s00134-003-2048-9. PMID: 14722645
13. Ahlman B., Ljungqvist O., Persson B., Bindslev L., Wernerman J. Intestinal amino acid content in critically ill patients. *JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1995; 19 (4): 272–278. DOI: 10.1177/0148607195019004272. PMID: 8523625
14. Hammarqvist F., Wernerman J., Ali R., von der Decken A., Vinnars E. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann. Surg.* 1989; 209 (4): 455–461. DOI: 10.1097/00000658-198904000-00011. PMID: 2494960
15. van der Hulst R.R., van Kreel B.K., von Meyenfeldt M.F., Brummer R.J., Arends J.W., Deutz N.E., Soeters P.B. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet.* 1993; 341 (8857): 1363–1365. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90939-E. PMID: 8098788

Поступила 02.10.18

Заключение

Таким образом, при тяжелой ожоговой травме отмечено выраженное изменение метаболизма НК в обеих группах: у выживших и умерших пациентов. Вместе с тем, для выживших пациентов характерно быстрое восстановление обмена НК. В качестве фармакологического агента, эффективно устраняющего депрессию метаболизма НК, был использован глютамин.

References

1. Peshkova I.V., Bogachev S.S., Drobyazgin E.A., Chikinev Y.V., Mitrofanov I.M., Piontkovskaya K.A., Vereschagin E.I. Effect of glutamine on the nucleic acids exchange during the perioperative period in reconstructive oesophagus surgery. *J. Nutr. Health Food Eng.* 2015; 2 (4): 108–112. DOI: 10.15406/jnhfe.2015.02.00058
2. Valeeva V.A., Vereschagin E.I., Berkasova I.V., Streltsova E.I. Indicators of nucleic acids exchange at patients with abdominal sepsis. *Meditina i Obrazovanie v Sibiri.* 2012; 6: 60. [In Russ.]
3. Naborshchikov D.A., Vereschagin E.I., Smagin A.A., Streltsova E.I. Continuous substitutive renal therapy in treatment of serious destructive pancreatitis. *Meditina i Obrazovanie v Sibiri.* 2012; 6: 42. [In Russ.]
4. Vlassov V.V., Laktionov P.P., Rykova E.Y. Extracellular nucleic acids. *Bioessays.* 2007; 29 (7): 654–667. DOI: 10.1002/bies.20604. PMID: 17563084
5. Alekseyev A.A., Krutikov M.G., Shlyk I.V., Levin G.Ya., Ushakova T.A., Tyurnikov Yu.I., Bogdanov S.B., Bobrovnikov A.E. Diagnosis and treatment of burn shock. Clinical recommendations. Moscow; 2014: 17. [In Russ.]
6. Singer P., Berger M.M., Van den Berghe G., Biolo G., Calder P., Forbes A., Griffiths R., Kreymann G., Leverve X., Pichard C.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin. Nutr.* 2009; 28 (4): 387–400. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.024. PMID: 19505748
7. Newsholme E.A., Crabtree B., Ardawi M.S. Glutamine metabolism in lymphocytes: its biochemical, physiological and clinical importance. *Q. J. Exp. Physiol.* 1985; 70 (4): 473–489. DOI: 10.1113/expphysiol.1985.sp002935. PMID: 3909197
8. Bollhalder L., Pfeil A.M., Tomonaga Y., Schwenkgenks M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin. Nutr.* 2013; 32 (2): 213–223. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.11.003. PMID: 23196117
9. Wischmeyer P.E., Dhaliwal R., McCall M., Ziegler T.R., Heyland D.K. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit. Care.* 2014; 18 (2): R76. DOI: 10.1186/cc13836. PMID: 24745648
10. Smedberg M., Wernerman J. Is the glutamine story over? *Crit. Care.* 2016; 20 (1): 361. DOI: 10.1186/s13054-016-1531-y. PMID: 27829456
11. Gamrin L., Essén P., Forsberg A.M., Hultman E., Wernerman J. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (4): 575–583. DOI: 10.1097/00003246-199604000-00005. PMID: 8612406
12. Tjader L., Rooyackers O., Forsberg A.M., Vesali R.F., Garlick P.J., Wernerman J. Effects on skeletal muscle of intravenous glutamine supplementation to ICU patients. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (2): 266–275. DOI: 10.1007/s00134-003-2048-9. PMID: 14722645
13. Ahlman B., Ljungqvist O., Persson B., Bindslev L., Wernerman J. Intestinal amino acid content in critically ill patients. *JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1995; 19 (4): 272–278. DOI: 10.1177/0148607195019004272. PMID: 8523625
14. Hammarqvist F., Wernerman J., Ali R., von der Decken A., Vinnars E. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann. Surg.* 1989; 209 (4): 455–461. DOI: 10.1097/00000658-198904000-00011. PMID: 2494960
15. van der Hulst R.R., van Kreel B.K., von Meyenfeldt M.F., Brummer R.J., Arends J.W., Deutz N.E., Soeters P.B. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet.* 1993; 341 (8857): 1363–1365. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90939-E. PMID: 8098788

Received 02.10.18

Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии

Д. В. Прометной, Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России,
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Fluid Overload as a Predictor of Lethal Outcome in Critically-Ill Children

Dmitry V. Prometnoi, Yury S. Aleksandrovich, Konstantin V. Pshenisnov

State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia,
2 Litovskaya Str, 194100 Saint-Petersburg, Russia

Инфузионная терапия является важным элементом коррекции критических состояний, при этом крайне важно не только устранить гиповолемию, но и предотвратить перегрузку жидкостью.

Цель исследования — выявить предикторы летального исхода, обусловленные особенностями инфузионной терапии и жидкостного баланса у детей в критических состояниях.

Материалы и методы. В исследование включили 96 пациентов, находившихся в педиатрических ОРИТ. Средний возраст детей составил 0,7 (0,2–2) года. В зависимости от исхода всех пациентов разделили на две группы: I — «Выздоровление», II — «Летальный исход». Оценили объем инфузионной терапии, объем патологических потерь и гидробаланс.

Результаты. В 1-е сутки лечения основными факторами, увеличивающими вероятность летального исхода, были показатели, связанные с объемом вводимой жидкости, в дальнейшем летальность была ассоциирована с показателями, отражающими объем выделенной жидкости. Объем выделенной жидкости менее 20% от введенного объема, увеличивал риск летального исхода в 12 раз, увеличение объема потерь жидкости до 80% от введенного, способствовало значительному снижению риска смерти пациента.

Заключение. Положительный жидкостной баланс на фоне уменьшения объема выделенной жидкости является основным фактором риска летального исхода у детей.

Ключевые слова: инфузионная терапия, волемический статус, гиперволемию, перегрузка жидкостью, потери жидкости, исход

Infusion therapy is the main element of treatment of critical illness; at that, it is critical not only to eliminate hypovolemia, but also to prevent fluid overload.

The purpose of the study was to identify predictors of a lethal outcome due to the peculiarities of infusion therapy and fluid balance in critically-ill children.

Materials and methods. The study included 96 children admitted to the pediatric ICU. The average age of the children was 0.7 (0.2–2) years. Depending on the outcome, all patients were divided into two groups: I — «Recovery», II — «Lethal outcome». The daily volume of administered fluid, the volume of infusion therapy, the volume of pathological losses and fluid balance were estimated.

Results. On the first day of therapy, parameters related to the volume of administered fluid were main factors that increased the probability of a lethal outcome; then mortality was associated with parameters related to the volume of discharged fluid. The volume of discharged fluid less than 20% of the administered volume increased the risk of a lethal outcome by 12-fold; the increase in the volume of fluid loss to 80% of the administered one contributed to a significant reduction in the risk of children's death.

Conclusion. Positive fluid balance due to reduced volume of the discharged liquid is a major risk factor of a lethal outcome in children.

Keywords: infusion therapy; volemic status; hypervolemia; fluid overload; fluid loss; outcome

DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-12-26

Введение

Инфузионная терапия является обязательным элементом интенсивной коррекции критических состояний у детей. Однако, несмотря на то, что

Introduction

Infusion therapy is an obligatory element of the intensive therapy of critical conditions in children. However, although close attention is paid to calcula-

Адрес для корреспонденции:

Константин Викторович Пшениснов
E-mail: psh_k@mail.ru

Correspondence to:

Konstantin V. Pshenisnov
E-mail: psh_k@mail.ru

в педиатрической практике расчету объема инфузии уделяется пристальное внимание, далеко не всегда используются лишь рекомендуемые объемы суточной потребности в жидкости, очень часто отсутствует коррекция суточного объема жидкости в процессе лечения с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, что приводит к перегрузке жидкостью, гипергидратации и прогрессированию полиорганной недостаточности [1–5].

У детей, поступающих по экстренным показаниям, расчет инфузионной терапии проводится исходя из трех составляющих: суточной потребности в жидкости, наличием исходной дегидратации и текущих патологических потерь. Кроме того, при проведении противошоковых мероприятий и сердечно-легочной реанимации, вводятся болюсы жидкости в объеме 10–20 мл/кг в течение 15–20 минут, и таких болюсов может быть несколько [6].

Таким образом, объем жидкости, вводимой в первые дни пребывания ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии, может быть крайне велик. Гиперволемиа является фактором, неблагоприятно влияющим на функционирование центральной нервной, респираторной, сердечно-сосудистой, ренальной систем и приводит к повышению заболеваемости и летальности [7–10].

В настоящее время имеется много публикаций, посвященных проблеме перегрузки жидкостью пациентов в критических состояниях, однако, исследования, посвященные выявлению предикторов перегрузки и возможных причин ее возникновения, единичны, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — выявить предикторы летального исхода, обусловленные особенностями инфузионной терапии и жидкостного баланса у детей в критических состояниях.

Материал и методы

Выполнили ретроспективное обсервационное исследование по типу: случай — контроль.

Критерии включения в исследование: пациенты, нуждавшиеся в оказании реанимационной помощи в возрасте от 7 дней до 18 лет, находившиеся на лечении в медицинских организациях Ростовской области в период с 2005 по 2016 гг. Критерии исключения: пациенты с неизлечимыми заболеваниями и пороками развития (пациенты паллиативного профиля); новорожденные дети в возрасте до 7 дней.

Источники данных. Медицинские карты стационарного больного (форма 003/у). Изучили медицинскую документацию 710-и пациентов. Критериям включения удовлетворяли 96 пациентов, медицинские карты которых содержали достаточную информацию для оценки жидкостного баланса.

Характеристика исследуемых групп (табл. 1). Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 0,7 (0,2–2) года, при этом преобладали мальчики (60,9%). В зависимости от исхода всех пациентов разделили на две группы: I группа ($n=61$) — «Выздоровление», II группа ($n=35$) — «Летальный исход». Общая

таций of the infusion volume in pediatric practice, the recommended amount of daily fluid requirements are not always applied; very often, there is no adjustment of the daily volume of fluid during treatment according to individual characteristics of a particular patient, which leads to fluid overload, overhydration and progression of multiple organ failure [1–5].

In children admitted for emergency indications, the calculation of infusion therapy is carried out on the basis of three components: daily fluid requirement, baseline dehydration, and current pathological losses. In addition, fluid boluses are introduced at a dose of 10–20 ml/kg for 15–20 minutes during anti-shock management and cardiopulmonary resuscitation; and there may be several boluses [6].

Therefore, the volume of fluid administered during the first days of the child's stay in the intensive care unit can be extremely large. Hypervolemia is a factor that adversely affects the functioning of the central nervous, respiratory, cardiovascular, and renal systems and leads to increased morbidity and mortality [7–10].

Currently, there are many publications discussing the problem of fluid overload in critically-ill patients; however, studies aimed at identification of predictors of the fluid overload and its possible causes are few; therefore, this study was performed.

The purpose of the study was to identify predictors of the lethal outcome due to the peculiarities of infusion therapy and fluid balance in critically-ill children.

Materials and Methods

Study design: a retrospective, observational study; type of the study: case-control.

Eligibility criteria. Inclusion criteria: patients at the age of 7 days to 18 years requiring intensive care, who were treated in healthcare institutions of the Rostov Territory from 2005 to 2016. Exclusion criteria: patients with incurable diseases and malformations (palliative patients); newborn children under the age of 7 days.

Data sources: Medical in-patients' records (form 003/y). Medical records of 710 patients were studied. 96 patients whose medical records contained sufficient information to assess the liquid balance were eligible for the study.

Characteristics of groups of children. The study included 96 patients, whose average age was 0.7 (0.2–2) years; at that, boys prevailed (60.9%). Depending on the outcome, all patients were divided into two groups: Group I ($n=61$) — «Recovery», Group II ($n=35$) — «Lethal outcome». General characteristics of patients are presented in table. 1. The average age of infants was 0.5 (0.2–1) years in the first group and 1 (0.3–4) year in the second group; there were no statistically significant inter-group differences ($P=0.078$).

One observation corresponded to one day of the ICU stay. The total number of observations was 271 in group I and 78 in group II. The analysis was performed within five days after admission to the hospital.

The severity of the condition was determined according to the classification used in the clinical practice in Russia: satisfactory, moderate, severe, and grave [11]. Data from medical records during the initial examination of the patient

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Table 1. Characteristics of patients.

Parameters	Values of parameters in groups, abs. (%)		OR	95% CI
	Group I, n=61	Group II, n=35		
Male sex	36 (59.0)	23 (65.7)		
Nosology:				
Diseases of the nervous system	1 (1.6)	7 (20.0)	15.0	2.6–127.9
Infectious diseases	8 (13.1)	15 (42.9)	5.0	2.1–13.5
Other*	3 (4.9)	3 (8.6)	1.8	0.4–9.5
Injuries, poisoning and some other consequences of external causes	8 (13.1)	6 (17.1)	1.4	0.5–4.3
Certain conditions originating in the perinatal period	10 (16.4)	1 (2.9)	0.2	0.0–1.2
Diseases of the respiratory system	31 (50.8)	3 (8.6)	0.1	0.0–0.3
Leading syndrome:				
Other**	2 (3.3)	8 (22.9)	8.8	2.6–2.9
Cerebral insufficiency	8 (13.1)	16 (45.7)	5.6	2.8–11.3
Cardiovascular failure	11 (18.0)	8 (22.9)	1.4	0.7–2.7
Respiratory failure	40 (65.6)	3 (8.6)	0.1	0.0–0.1
Level of consciousness, points:				
3–9	3 (4.9)	16 (45.7)	16.3	6.1–43.7
10–14	4 (6.6)	2 (5.7)	0.9	0.3–2.8
15	54 (88.5)	16 (45.7)	0.1	0.1–0.2
Drug sedation	0 (0.0)	1 (2.9)	—	—
Severity of the condition:				
Grave	0 (0.0)	15 (42.9)	—	—
Severe	61 (100.0)	15 (42.9)	—	—
Moderate	0 (0.0)	5 (14.3)	—	—

Note. * — total endocrine diseases and metabolic disorders, diseases of the digestive system, signs and abnormalities, not classified elsewhere; ** — total hemorrhagic syndrome, intestinal paresis, pain syndrome.

Примечание. Для табл. 1–6: Parameters — показатели. Для табл. 1–5: Values of ... in groups — значение ... в группах. Для табл. 1, 5–7: OR — ошибка шансов; CI — доверительный интервал; Male — мужской пол; Nosology — нозология; Diseases of the nervous system — болезни нервной системы; Infectious diseases — инфекционные заболевания; Other — прочие; Injuries, poisoning and some other consequences of external causes — травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин; Certain conditions originating in the perinatal period — отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде; Diseases of the respiratory system — болезни органов дыхания; Leading syndrome — ведущий синдром; Cerebral insufficiency — церебральная недостаточность; Cardiovascular failure — сердечно-сосудистая недостаточность; Respiratory failure — дыхательная недостаточность; Level of consciousness — уровень сознания; points — баллов; Drug sedation — медикаментозная седация; Severity of the condition — тяжесть состояния; Grave/Severe/Moderate — крайне-тяжелое, тяжелое, средне-тяжелое. * — суммарно болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ, болезни органов пищеварения, признаки и отклонения, не классифицированные в других рубриках; ** — суммарно геморрагический синдром, парез кишечника, болевой синдром.

характеристика пациентов представлена в табл. 1. Средний возраст детей в 1-й группе составил 0,5 (0,2–1) лет, а во 2-й — 1 (0,3–4) год, статистически значимые различия между группами отсутствовали ($p=0,078$).

Одно наблюдение соответствовало одним суткам пребывания в ОРИТ. Суммарное количество наблюдений в I группе составило — 271, во второй — 78. Анализ проводили в течение 5-и суток после поступления в стационар.

Тяжесть состояния определяли согласно используемой в отечественной клинической практике градации: удовлетворительное, средне-тяжелое, тяжелое и крайне-тяжелое [11]. Источником данных о тяжести состояния, ведущем синдроме и нозологии явилась информация, указанная в медицинской карте при первичном осмотре пациента врачом в ОРИТ. Массу тела пациента оценивали лишь однократно непосредственно при поступлении в ОРИТ.

Среди пациентов I группы (Выздоровление) преобладали дети с острой дыхательной недостаточностью (более 50%), а во II («Летальный исход») — инфекционные заболевания (преимущественно генерализованная вирусно-бактериальная инфекция).

В группе умерших пациентов преобладали дети с поражением центральной нервной системы, которое являлось основной причиной развития критического состояния (16 человек (45,7%) vs 8 человек (13,1%); $p=0,004$).

by the doctor in the ICU was the source of data on the severity of the condition, the leading syndrome and nosology. Patient's body weight was evaluated only once upon admission to the ICU.

Infants with acute respiratory failure (more than 50%) prevailed among patients of group I («Recovery»), and infectious diseases (mainly, generalized viral and bacterial infection) prevailed in group II («Lethal Outcome»).

In the group of deceased patients, infants with central nervous system damage prevailed, which was the main cause of the critical illness (16 patients (45.7%) vs 8 patients (13.1%); $P=0.004$).

The number of patients with respiratory failure in the group of the deceased was only 3 (8.6%); while among the survivors, it was 40 (65.6%); at that, differences were statistically significant ($P<0.0001$).

All infants among the deceased patients required invasive mechanical ventilation (100%); while in the group of survivors, it was carried out only in 18 children (18%); the differences between the groups were statistically significant ($P=0.000$).

We used the need for inotropic support as a criterion for decompensated heart failure, which was applied in 18 (29.5%) patients in the group of survivors and in 28 (79.2%) patients ($P=0.003$) in the group of deceased.

In the «Recovery» group, the level of consciousness of 54 (88.5%) patients was 15 (according to the Glasgow scale)

Число пациентов с дыхательной недостаточностью в группе умерших составило всего лишь 3 человека (8,6%), в то время как среди выживших она имела место у 40-а человек (65,6%), при этом различия были статистически значимыми ($p=0,000$).

Все дети среди умерших пациентов нуждались в инвазивной искусственной вентиляции легких (100%), в то время как в группе выживших ее проводили лишь 18 детям (18%), различия между группами явились статистически значимыми ($p=0,000$).

При декомпенсированной сердечной недостаточности использовали инотропную поддержку, которую в группе выживших применяли 18 (29,5%) детям, а в группе умерших — 28 (79,2%) пациентам ($p=0,003$).

В группе «Выздоровление» у 54 (88,5%) детей при поступлении в ОРИТ уровень сознания по шкале Глазго соответствовал 15 баллам. В группе «Летальный исход» оценку по шкале ком Глазго, равную 15 баллам, регистрировали лишь у 16 (45,7%) пациентов. Кроме того, у 16 (45,7%) пациентов уровень сознания соответствовал его тяжелому нарушению (3–9 баллов).

В 1-й группе пациентов состояние всех детей было тяжелым, в то время как в группе «Летальный исход» тяжелое состояние было у 15 (42,9%) и крайне-тяжелое у 15 (42,9%) детей; состояние остальных пациентов этой группы соответствовало средней степени тяжести — 5 (14,3%).

В исследовании использовали следующие показатели: «суточный объем жидкости» — сумма объема инфузионной терапии и энтерального объема; «объем инфузионной терапии» — объем жидкости, введенный внутривенно; «энтеральный объем» — объем жидкости, введенный энтеральным путем; «объем выделенной жидкости» — объем, выделенный с диурезом, стулом, рвотой, по стомам, дренажам, повязкам и т.п.; «отношение объема инфузионной терапии к объему введенной жидкости», %, «отношение объема выделенной к объему введенной жидкости», %.

Суточную физиологическую потребность в жидкости рассчитывали, исходя из имеющихся международных и отечественных рекомендаций: дети первого месяца жизни получали 140 мл/кг [12], дети первого года жизни — 96 мл/кг/сутки [13].

У детей старше года суточную потребность в жидкости в мл/кг/сутки рассчитывали по формуле Валлахи: $100 - 3 \times n$, где n — возраст в годах [1, 2, 14]. Для сопоставимости, количественные показатели приводили в мл/кг/ч.

При оценке объема выделенной жидкости учитывали естественные и патологические потери жидкости. К естественным потерям относили суточный объем диуреза и стула, а к патологическим потерям — потери жидкости при диарее, полиурии, отделяемое по желудочному зонду и дренажам, а также потери жидкости на фоне избыточной перспирации.

Перегрузку жидкости ежедневно рассчитывали по формуле Goldstein:

$$\text{Перегрузка жидкостью} = \frac{\text{Объем введенной жидкости} - \text{Объем выведенной жидкости}}{\text{Масса тела при поступлении в ОРИТ}} \times 100\%$$

Наличие перегрузки отмечали при величине показателя $>10\%$ [15].

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено решением Этического комитета ФГБОУ ВО

at admission to the ICU. In the «Lethal outcome» group, 15 points according to the Glasgow coma scale, were registered only in 16 (45.7%) patients. Besides, in 16 (45.7%) patients, the level of consciousness was severely impaired (3–9 points).

In the first group, the condition of all patients was severe; while in the «Lethal outcome» group, severe condition was in 15 (42.9%) patients and grave condition was in 15 (42.9%) patients; the condition of the remaining patients in this group (5 (14.3%)) was moderate.

The following parameters were used in the study: «daily fluid volume» is the total volume of infusion therapy and enteral volume; «the volume of infusion therapy» is the volume of fluid infused intravenously; «enteral volume» is the volume of fluid introduced by enteral administration; «volume of the discharged liquid» is the amount that is eliminated with urine, feces, vomit, stoma, drains, bandages, etc.; «the ratio of the volume of infusion therapy to the volume of administered fluid», %, «the ratio of the volume of discharged fluid to the volume of administered fluid», %.

The daily physiological liquid requirements were calculated based on the available international and national recommendations: one-month-old infants received 140 ml/kg [12], infants under one year of age received 96 ml/kg/day [13].

The daily fluid requirement in children over one year expressed as ml/kg/day was calculated by the Wallace formula: $100 - 3 \times n$, where n stands for the age in years [1, 2, 14]. For comparability purposes, quantitative values are presented as ml/kg/h.

Natural and pathological fluid losses were taken into account when assessing the volume of the discharged fluid. The natural losses included the daily volume of urine output and stool; and the pathological losses consisted of the fluid loss in diarrhea, polyuria, discharge through the gastric probe and drainage, as well as the loss of fluid due to excessive perspiration.

Fluid overload was calculated daily using Goldstein's formula:

$$\text{Fluid overload} = \frac{\text{Volume of administered fluid} - \text{Volume of discharged fluid}}{\text{Body weight at admission to the ICU}} \times 100\%$$

The overload was diagnosed, if the parameter was $>10\%$ [15].

Ethical expert evaluation. The study was approved by the Ethics Committee of the St. Petersburg State Pediatric Medical University under the Ministry of Health of Russia.

Statistical analysis. Statistical packages SPSS 23.0 (IBM, USA) and Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA) were used. The sample size was not pre-calculated. The nature of the distribution performed using the Shapiro-Wilk criterion demonstrated a distribution different from the normal one, and therefore, the description of quantitative characteristics was performed as Me [25; 75]. The comparison of the mean values of quantitative variables of independent samples was performed using the Mann-Whitney U -test, and the comparison of qualitative variables was carried out using the χ^2 test or the Fisher's exact test for the number of observations of <5 in one of cells of the four-field table.

The list of variables that could be confounders (unavoidable factors) was determined randomly. Confounders significant for the outcome were selected by their classification using the «nearest neighbors» algorithm.

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Статистический анализ. Использовали статистические пакеты SPSS 23.0 (IBM, США) и Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Характер распределения, выполненный при помощи критерия Шапиро-Уилка, выявил отличное от нормального распределения, в связи с чем, описание количественных признаков выполнили в формате медиана (25-й; 75-й перцентили). Сравнение средних значений количественных переменных независимых выборок выполнили с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных — с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5 .

Перечень переменных, которые могли быть конфаундерами (неустраняемыми факторами), определили случайным образом. Выделение значимых для исхода конфаундеров выполнили путем их классификации методом «ближайших соседей».

Ассоциацию перегрузки жидкостью с летальным исходом оценили при помощи многовходового логистического регрессионного анализа включением в модель значимых конфаундеров и вычисления отношения шансов OR (Odds Ratio) и 95% доверительного интервала CI (Confidence Interval). Актуальность многофакторной модели проверили однофакторной, без включения конфаундеров. Значимость ассоциации показателей жидкостной нагрузки с исходом оценили путем однофакторного логистического регрессионного анализа. Отношение шансов представили в формате OR [95%CI]. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установили, что суточный объем жидкости у детей обеих групп в первые пять суток пребывания в ОРИТ составил 127,2 мл/кг/сутки, что составило 114,5% от расчетной физиологической потребности. В первые сутки пребывания в ОРИТ скорость инфузии составляла 4,2 и 4,7 мл/кг/час в 1-й и 2-й группе соответственно, при этом статистически значимые различия между группами отсутствовали ($p=0,06$). Большую часть жидкости вводили парентеральным путем. В группе «Летальный исход» суточный объем инфузии был значительно выше, чем в группе «Выздоровление», что явилось статистически значимым (4,6 vs 3,2 мл/кг/час, $p=0,01$). Энтеральный путь введения жидкости в группе пациентов «Летальный исход» в первые сутки лечения не использовали.

Заслуживает внимания и то, что в группе «Летальный исход» уже в первые сутки пребывания в ОРИТ имел место положительный водный баланс: объем выделенной жидкости составил лишь 72,7% от введенного объема, что было статистически значимо с показателями группы «Выздоровление», где указанное соотношение составило 90,4% (табл. 2).

В течение последующих суток пребывания в ОРИТ у пациентов группы «Летальный исход» преобладал внутривенный путь введения жидкости: на вторые и третьи сутки доля жидкости, вве-

Association of fluid overload with the lethal outcome was estimated by means of multiple logistic regression analysis by including significant confounders in the model and calculating the odds ratio OR and the 95% confidence interval CI. The relevance of the multi-factor model was checked by the one-factor one without the inclusion of confounders. The significance of the association of fluid load parameters with the outcome was evaluated by a single-factor logistic regression analysis. The odds ratio is presented as OR [95%CI]. The differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

It was found that the daily volume of fluid in infants of both groups was 127.2 ml/kg/day during the first five days of the ICU stay; it was equal to 114.5% of the estimated physiological need. On the first day of ICU stay, the infusion rate was 4.2 and 4.7 ml/kg/hour in the first and second groups, respectively, with no statistically significant differences between the groups ($P=0.06$). The greatest volume of the fluid was introduced parenterally. In the «Lethal outcome» group, the daily infusion volume was significantly higher than in the «Recovery» group, which was statistically significant (4.6 vs 3.2 ml/kg/hour, $P=0.01$). Enteral route of fluid administration in the «Lethal outcome» group was not used on the first day of treatment.

It is also noteworthy that there was a positive water balance in the «Lethal outcome» group on the first day of the ICU stay: the volume of the discharged liquid was only 72.7% of the administered volume, which was statistically significant with the parameters of the «Recovery» group, where the specified ratio was 90.4% (table. 2).

During the subsequent days of the ICU stay, intravenous administration of the liquid was the main route in patients of the «Lethal Outcome» group: on the second and third days, the proportion of liquid administered parenterally was 73.1 (61.3–99.3)% and 72.4 (58.7–100.0)% compared to 59.9 (43.0–87.5)% and 55.9 (43.3–84.4)% in the «Recovery» group ($P=0.027$ and $P=0.045$, respectively).

In patients of the «Lethal outcome» group, there was a stable tendency to fluid retention, as demonstrated by the parameter «ratio of the discharged to the volume of introduced fluid», which was significantly lower in the «Lethal Outcome» group as compared to the «Recovery» group: on the third day, it was 54.5 (21.2–68.9)% vs. 94.6 (88.9–100.0)% ($P=0.000$); on the fifth day, it was 60.2 (50.3–75.0)% vs. 93.6 (85.9–97.7)% ($P=0.001$), respectively.

In addition, it was found that the hourly urine output rate was significantly lower in infants of the second group; at that, statistically significant differences were characteristic from the first day of the ICU stay (table 3). Hourly urine output in the «Lethal outcome» group, was within the range from 1.3 to 2 ml/kg/h starting from the first day of life as compared to the «Recovery» group, where the urine output rate ranged from 3.3 to 4.2 ml/kg/h during

Таблица 2. Особенности инфузионной терапии и жидкостного баланса.
Table 2. Features of infusion therapy and liquid balance.

Parameters	Values of parameters in groups at the study stages									
	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5	
	Group I n=62	Group II n=35	Group I n=58	Group II n=17	Group I n=53	Group II n=13	Group I n=51	Group II n=8	Group I n=47	Group II n=5
Daily volume of fluid, ml/kg/h	(3.3–5.1) 4.2	(3.6–10.0) 4.7	(3.9–5.8) 4.5	(3.3–7.3) 4.1	(4.0–5.9) 4.6	(1.8–4.9) 3.2	(4.2–6.1) 4.9	(2.2–4.3) 3.3	(4.0–6.3) 4.7	(2.8–5.1) 3.7
Volume of infusion therapy, ml/kg/h	(2.4–4.4) 3.2	(3.4–8.6) 4.6 ^a	(2.1–3.9) 2.7	(2.0–6.9) 2.8	(1.9–3.7) 2.5	(1.1–3.5) 2.5	(1.9–3.4) 2.5	(1.5–3.1) 1.8	(1.5–3.2) 2.4	(1.6–3.5) 2.2
The ratio of infusion therapy to the volume of administered fluid, %	81.1 (59.09–100.0)	100.0 ^b (90.9–100.0)	59.9 (43.0–87.5)	73.1 ^c (61.3–99.3)	55.9 (43.3–84.4)	72.4 ^c (58.7–100.0)	49.6 (36.9–75.4)	67.7 (45.0–70.4)	47.4 (29.4–74.4)	63.5 (59.4–69.6)
The ratio of natural losses to the volume of administered fluid, %	100.0 (100.0–100.0)	85.3 ^c (37.5–100.0)	100.0 (94.4–100.0)	85.7 ^c (58.1–100.0)	100.0 (94.4–100.0)	85.7 ^h (58.1–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	87.5 ^k (63.2–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	69.6 ^l (66.3–87.8)
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	90.4 (81.5–100.0)	72.7 ^d (25.0–100.0)	92.2 (83.3–98.5)	76.3 (28.4–103.0)	94.6 (88.9–100.0)	54.5 ⁱ (21.2–68.9)	90.9 (86.3–97.0)	78.0 (58.1–112.7)	93.6 (85.9–97.7)	60.2 ^m (50.3–75.0)

Note. Intergroup differences at the research stage are significant: ^a – $P=0.000$; ^b – $P=0.000$; ^c – $P=0.000$; ^d – $P=0.0034$; ^e – $P=0.027$; ^f – $P=0.022$; ^g – $P=0.045$; ^h – $P=0.0022$; ⁱ – $P=0.000$; ^k – $P=0.026$; ^l – $P=0.011$; ^m – $P=0.001$

Примечание. Для табл. 2, 3, 6, 7: Day – сутки. Для табл. 2, 6: Daily volume of liquid, ml/kg/h – суточный объем жидкости, мл/кг/ч; Volume of infusion therapy – объем инфузионной терапии; The ratio of infusion therapy to the volume of administered fluid – отношение инфузионной терапии к объему введенной жидкости; The ratio of losses to the volume of administered fluid – отношение объема потерь к объему введенной жидкости. Для табл. 2–7: at the study stages – на стадиях исследования. The ratio of natural losses to the volume of administered fluid – отношение естественных потерь к объему введенной жидкости. Межгрупповые различия на этапе исследования значимы: ^a – $p=0.000$; ^b – $p=0.000$; ^c – $p=0.000$; ^d – $p=0.0034$; ^e – $p=0.027$; ^f – $p=0.022$; ^g – $p=0.045$; ^h – $p=0.0022$; ⁱ – $p=0.000$; ^k – $p=0.026$; ^l – $p=0.011$; ^m – $p=0.001$.

Таблица 3. Потери жидкости в зависимости от исхода.
Table 3. Fluid loss depending on the outcome.

Parameters	Values of parameters in groups at the study stages									
	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5	
	Group I n=62	Group II n=35	Group I n=58	Group II n=17	Group I n=53	Group II n=13	Group I n=51	Group II n=8	Group I n=47	Group II n=5
The ratio of the natural losses of liquid to the total volume of losses, %	100.0 (100.0–100.0)	85.3 ^a (37.5–100.0)	100.0 (94.4–100.0)	85.7 ^c (58.1–100.0)	100.0 (94.4–100.0)	85.7 ^h (58.1–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	87.5 ⁱ (63.2–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	69.6 ^l (66.3–87.8)
The ratio of the pathological losses of liquid to the total volume of losses, %	3.6 (24–20.7)	15.2 ^b (12.8–36.7)	6.9 (2.9–12.1)	27.6 ^f (21.1–46.0)	8.2 (5.6–16.7)	55.6 ^g (46.7–64.5)	5.8 (2.6–18.3)	36.8 (18.5–45.1)	10.4 (6.8–17.8)	23.0 (13.9–38.1)
The ratio of pathological losses through bandages and drainage to the total volume of pathological losses, %	17.6 (10.0–25.0)	13.6 (13.6–13.6)	13.7 (5.7–27.5)	26.7 (26.7–26.7)	14.2 (8.7–19.7)	32.8 (32.8–32.8)	6.1 (4.7–7.0)	–	6.0 (6.0–6.0)	–
Urine output, ml/kg/h	3.3 (2.5–4.3)	2.0 ^c (0.4–4.2)	3.8 (3.1–4.6)	1.3 ^g (0.9–2.8)	4.2 (3.4–5.0)	1.4 ^k (0.5–2.2)	4.1 (3.3–4.8)	1.5 ^m (0.9–2.6)	4.2 (3.6–5.3)	1.6 ⁿ (0.9–1.9)
Percentage of the urine output in relation to all losses, %	100.0 (89.6–100.0)	88.9 ^d (50.0–100.0)	91.2 (86.3–95.1)	81.2 (55.7–100.0)	92.0 (84.5–95.7)	91.8 (48.4–100.0)	91.9 (85.7–95.5)	85.9 (63.2–100.0)	92.8 (85.4–96.6)	69.6 ^o (66.3–73.2)

Note. Intergroup differences at the research stage are significant: ^a – $P=0.000$; ^b – $P=0.018$; ^c – $P=0.025$; ^d – $P=0.044$; ^e – $P=0.000$; ^f – $P=0.022$; ^g – $P=0.001$; ^h – $P=0.000$; ⁱ – $P=0.0099$; ^k – $P=0.000$; ^l – $P=0.026$; ^m – $P=0.011$; ⁿ – $P=0.001$; ^o – $P=0.026$.

Примечание. The ratio of the natural losses of liquid to the total volume of losses – отношение естественных потерь жидкости к общему объему потерь; The ratio of the pathological losses of liquid to the total volume of losses – отношение патологических потерь к общему объему потерь; The ratio of pathological losses through bandages and drainage to the total volume of pathological losses – отношение патологических потерь через повязки и дренажи к общему объему патологических потерь; Urine output – диурез; Percentage of the urine output in relation to all losses – доля диуреза от всех потерь. Межгрупповые различия на этапе исследования значимы: ^a – $p=0.000$; ^b – $p=0.018$; ^c – $p=0.025$; ^d – $p=0.044$; ^e – $p=0.000$; ^f – $p=0.022$; ^g – $p=0.001$; ^h – $p=0.000$; ⁱ – $p=0.0099$; ^k – $p=0.000$; ^l – $p=0.026$; ^m – $p=0.011$; ⁿ – $p=0.001$; ^o – $p=0.026$.

денной парентерально составила 73,1 (61,3–99,3)%, и 72,4 (58,7–100,0)% по сравнению с 59,9 (43,0–87,5)% и 55,9 (43,3–84,4)% в группе «Выздоровление» ($p=0,027$ и $p=0,045$ соответственно).

У пациентов группы «Летальный исход» отмечали устойчивую тенденцию к задержке жидкости, о чем свидетельствовал показатель «отношение выделенной к объему введенной жидкости», который среди умерших был статистически значительно ниже, по сравнению с группой «Выздоровление»: на третьи сутки 54,5 (21,2–68,9)% по сравнению с 94,6 (88,9–100,0)% ($p=0,000$); на пятые сутки — 60,2 (50,3–75,0)% по сравнению с 93,6 (85,9–97,7)% ($p=0,001$) соответственно.

Кроме этого, установили, что почасовой темп диуреза был существенно ниже у детей второй группы, причем статистически значимые различия были характерны, начиная с первых суток пребывания в ОРИТ (табл. 3). Почасовой диурез группы «Летальный исход», начиная с первых суток жизни, находился в диапазоне от 1,3 до 2 мл/кг/ч в отличие от группы «Выздоровление», где темп диуреза в первые-пятые сутки пребывания в ОРИТ колебался от 3,3 до 4,2 мл/кг/ч. Нельзя не отметить и то, что коридор средних показателей диуреза в группе «Летальный исход» соответствовал нижней границе нормы возрастных показателей.

Установили, что число пациентов, имевших патологические потери, было значительно выше в группе «Летальный исход» и составляло в первые сутки пребывания в ОРИТ 42,9%, четвертые — 62,5% и пятые — 80,0% по сравнению с 24,2, 25,5 и 19,1% соответственно в группе «Выздоровление» (табл. 4). Межгрупповые различия в указанные сутки пребывания в ОРИТ были статистически значимыми ($p<0,05$). Представленные данные свидетельствуют, что число пациентов, имевших патологические потери в группе «Летальный исход» увеличивалось с увеличением длительности пребывания в ОРИТ, причем это происходило за счет увеличения числа детей с патологическими потерями через желудочно-кишечный тракт: 37,1% в первые сутки и 80% — в пятые. В табл. 5 представили характеристику жидкостного баланса и его влияние на исход.

Установили, что в первые сутки потери, составляющие менее 20% от объема введенной жидкости, статистически значимо увеличивали риск летального исхода в 12 раз. В то же время, величина указанного показателя более 80% значительно снижала вероятность летального исхода.

С помощью регрессионного анализа выявили показатели волемического статуса пациента, ассоциированные с высокой вероятностью летального исхода (табл. 6), к которым относятся «суточный объем жидкости», «объем инфузионной терапии», «доля инфузионной терапии», «доля потерь» и «объем потерь».

В первые сутки проведения интенсивной терапии значимыми факторами, увеличивающими

days 1–5 of the ICU stay. It should be noted that the window of average values of the urine output in the «Lethal outcome» group corresponded to the lower normal limit of age-specific parameters.

It was found that the number of patients with pathological losses was significantly higher in the «Lethal outcome» group and was equal to 42.9% on the first day of the ICU stay; on fourth day, it was 62.5% and 80.0% on the fifth as compared to 24.2%, 25.5% and 19.1% in the «Recovery» group, respectively (table 4). Intergroup differences on the specified day of the ICU stay were statistically significant ($P<0.05$). The presented data show that the number of patients who had pathological losses in the «Lethal outcome» group increased with the increase in the duration of the ICU stay; and this was due to an increase in the number of infants with pathological losses through the gastrointestinal tract: 37.1% on the first day and 80% on the fifth day. Table 5 presents characteristics of liquid balance and its influence on the outcome.

It was found that the loss of less than 20% of the volume of administered fluid on the first day significantly increased the risk of death by 12-fold. At the same time, the value of this parameter of more than 80% significantly reduced the risk of the lethal outcome.

Regression analysis demonstrated parameters of patient's volemic status associated with a high probability of a lethal outcome (table 6), which included «daily volume of fluid», «volume of infusion therapy», «percentage of infusion therapy», «percentage of losses» and «volume of losses».

On the first day of intensive care, parameters related to the volume of administered fluid («volume of infusion therapy», «volume of fluid» and «percentage of infusion therapy») became significant factors that increased the probability of a lethal outcome.

On the second-fifth day of the intensive care the significant factors included parameters associated with the discharge of fluid: «Volume of losses» and «Percentage of losses». The increase in the latter parameter reduced the risk of the lethal outcome.

It is found that of all the confounders presented in the table 1 the most significant impact on the probability of a lethal outcome was caused by the following: leading syndrome (leading system, dysfunction of which determined the severity of the condition), the type of the healthcare institution and the level of consciousness (fig. 1). Analysis of the association of fluid overload with the lethal outcome was performed with and without taking into account significant confounders (table 7).

Calculations performed without taking into account confounders showed that the total fluid overload within the first five days and on the first day of the ICU stay significantly increased the risk of a lethal outcome: 2.84 (1.07–7.54) and 3.38 (1.42 and 8.04), respectively. In contrast, a model that takes into account significant confounders showed that

Parameters	Values of parameters in groups at the study stages, abs. (%)									
	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5	
	Group I n=62	Group II n=35	Group I n=58	Group II n=17	Group I n=53	Group II n=13	Group I n=51	Group II n=8	Group I n=47	Group II n=5
Patients who had pathological losses	15 (24.2)	15 (42.9)*	21 (36.2)	8 (47.1)	16 (30.2)	6 (46.2)	13 (25.5)	5 (62.5)*	9 (19.1)	4 (80.0)*
Losses through the gastrointestinal tract	11 (17.7)	13 (37.1)	18 (31.0)	8 (47.1)	11 (20.8)	5 (38.5)	8 (15.7)	4 (50.0)	4 (8.5)	4 (80.0)
The losses through the drainage and bandages	3 (4.8)	1 (2.9)	3 (5.2)	1 (5.9)	2 (3.8)	1 (7.7)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
Other losses	6 (9.7)	4 (11.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	4 (7.5)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (12.5)	5 (10.6)	1 (20.0)

Note. * — statistically significant intergroup differences; ** — some patients in both groups had several ways of losses.

Примечание. Patients who had pathological losses — пациенты, имевшие патологические потери; Losses through the gastrointestinal tract — потери через желудочно-кишечный тракт; The losses through the drainage and bandages — потери через дренажи и повязки; Other losses — прочие потери. * — статистически значимые межгрупповые различия; ** — у некоторых пациентов обеих групп было несколько источников потерь.

Parameters		Values of parameters in groups at the study stages, abs. (%)														
		Day 1			Day 2			Day 3			Day 4			Day 5		
		Group I n=62	Group II n=35	OR (CI)	Group I n=58	Group II n=17	OR (CI)	Group I n=53	Group II n=13	OR (CI)	Group I n=51	Group II n=8	OR (CI)	Group I n=47	Group II n=5	OR (CI)
V losses/V administered liquid, %																
<20%	2 (3.2)	10 (28.6)	12 (2.5–28.7)	0 (0)	3 (17.6)	–	0	2 (15.4)	–							
21–40%	0 (0)	5 (14.3)	–	0 (0)	4 (23.5)	–	0	2 (15.4)	–							
41–60%	5 (8.1)	4 (11.4)	1.4 (0.4–5.9)	3 (5.2)	0 (0)	–	0	3 (23.1)	–							
61–80%	8 (12.9)	4 (11.4)	0.9 (0.2–3.1)	9 (15.5)	3 (17.6)	1.2 (0.3–4.9)	3 (5.7)	3 (23.1)	5 (0.9–28.4)							
>80%	47 (75.8)	12 (34.3)	0.2 (0.1–0.4)	46 (79.3)	7 (41.2)	0.2 (0.1–0.6)	50 (94.3)	3 (23.1)	0 (0–0.1)							
0																
0																
2 (3.9)																
5 (9.8)																
44 (86.0)																
% of administered liquid to the estimated volume																
<100%	47 (75.8)	18 (51.4)	0.3 (0.1–0.8)	47 (81.0)	12 (70.6)	0.6 (0.2–1.9)	48 (90.6)	11 (84.6)	0.6							
(0.1–3.3)	46 (90.2)	7 (87.5)	0.8 (0.1–7.5)	42 (89.4)	5 (100.0)	–										
100–200%	15 (24.2)	9 (25.7)	1.1 (0.4–2.8)	11 (19.0)	4 (23.5)	1.3 (0.4–4.8)	5 (9.4)	1 (7.7)	0.8							
(0.1–7.5)	5 (9.8)	1 (12.5)	–	5 (10.6)	0 (0)	–										
>200%	0 (0)	8 (22.9)	–	0 (0)	1 (5.9)	–	0 (0)	1 (7.7)	–	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	0 (0)	–	
Примечание. V losses/V administered liquid – V потеря/V введенной жидкости; % of administered liquid to the estimated volume – % введенной жидкости к расчетному объему.																

Примечание. $V_{\text{losses}}/V_{\text{administered}}$ liquid – V потерь V введенной жидкости to the estimated volume – % введенной жидкости к расчетному объему.

Таблица 6. Показатели жидкостного баланса, являющиеся факторами риска летального исхода у детей, госпитализированных по экстренным показаниям.**Table 6. Parameters of fluid balance, which are risk factors for a lethal outcome in children hospitalized for emergency indications.**

Parameters at the study stages	Regression coefficient	OR	95% CI		P
			min	max	
Total					
Volume of infusion therapy, ml/kg/h	0.21	1.24	1.1	1.39	0.000
Daily volume of liquid, ml/kg/h	0.1	1.1	1.03	1.19	0.001
The ratio of infusion therapy to the volume of administered fluid, %	0.03	1.03	1.02	1.040	0.000
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	-0.03	0.97	0.97	0.980	0.000
Loss volume, ml/kg/h	-0.37	0.69	0.6	0.810	0.000
Day 1					
Volume of infusion therapy, ml/kg/h	0.3	1.4	1.1	1.7	0.000
Daily volume of liquid, ml/kg/h	0.23	1.26	1.05	1.61	0.000
The ratio of infusion therapy to the volume of administered fluid, %	0.03	1.03	1	1.05	0.016
Day 2					
Loss volume, ml/kg/h	-0.78	0.46	0.29	0.73	0.000
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	-0.04	0.96	0.94	0.99	0.000
Day 3					
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	-0.08	0.92	0.88	0.97	0.000
Day 4					
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	-1.59	0.2	0.07	0.59	0.000
Day 5					
Loss volume, ml/kg/h	-1.12	0.32	0.14	0.78	0.001
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	0.06	0.94	0.9	0.99	0.003

Примечание. Regression coefficient — коэффициент регрессии; Total — всего; Loss volume — объем потерь.**Таблица 7. Ассоциация перегрузки объемом с летальным исходом.****Table 7. Association of volume overload with a lethal outcome.**

Study stages	Recovery		Lethal outcome		Confounders -			Confounders +		
	n	Abs. (%)	n	Abs. (%)	OR	95% CI		OR	95% CI	
						min	max		min	max
Day 1	62	20 (32.3)	35	21 (60.0)	3.38	1.42	8.04	2.49	0.67	9.25
Day 2	58	21 (36.2)	17	9 (52.9)	0.73	0.29	1.84	2.21	0.35	14.05
Day 3	53	10 (18.9)	13	8 (61.5)	1.63	0.57	1.75	39.47	1.24	1253.27
Day 4	51	17 (33.3)	8	4 (50.0)	0.36	0.11	1.20	0.07	0.0002	19.57
Day 5	46	13 (28.3)	3	1 (33.3)	0.12	0.01	0.97	6.99	—	—
Σ	65	38 (58.5)	35	28 (80.0)	2.84	1.07	7.54	3.25	0.67	15.81

Примечание. Recovery — выздоровление; lethal outcome — летальный исход; confounders — конфаундеры.

вероятность летального исхода, явились показатели, связанные с объемом вводимой жидкости «Объем инфузионной терапии», «Объем жидкости» и «Доля инфузионной терапии».

Во вторые-пятые сутки интенсивной терапии значимыми факторами были показатели, связанные с выделением жидкости: «Объем потерь» и «Доля потерь». Увеличение последних показателей уменьшало шанс наступления летального исхода.

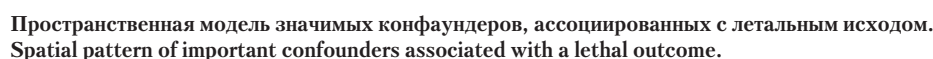
Выявили, что из всех конфаундеров, представленных в табл. 1, наиболее значимое влияние на вероятность развития летального исхода оказывали следующие: ведущий синдром (ведущая система, дисфункция которой определяла тяжесть состояния), уровень медицинской организации и степень угнетения сознания (рис.). Анализ ассоциации перегрузки жидкостью с летальным исходом выполнили с и без учета значимых конфаундеров (табл. 7).

Расчеты, выполненные без учета конфаундеров, показали, что суммарная перегрузка жидкостью в первые пять суток и в первые сутки лечения в

fluid overload on the third day of the ICU stay had a significant impact on the increase in the risk of death: 39.47 (1.24–1253.27).

It confirms the phase nature of the influence of volumic status factors on the lethal outcome in infants requiring emergency medical care: in the first day, factors related to the volume of the volumic load; from the second to fifth day, factors related to fluid retention (reduction of its excretion).

The findings permit to conclude that all children included in the study, regardless of the outcome of the disease, had fluid overload, starting from the first day of therapy; at that, the daily fluid intake exceeded the estimated physiological needs by 14.5%. A decrease in the volume of discharged fluid in relation to the administered fluid, which was most typical for the deceased patients, was the main factor leading to fluid overload. Therefore, it is fluid overload caused by its retention that is associated with a high risk of a lethal outcome, both on the first day of the ICU stay and during the next five days, which corresponds to the data obtained in other studies [17–19]. It is intriguing



На основании полученных результатов можно утверждать, что у всех пациентов, включенных в исследование, независимо от исхода заболевания, имела место перегрузка жидкостью, начиная с первых суток терапии, при этом суточная дотация жидкости превышала расчетные показатели физиологической потребности на 14,5%. Основным фактором, приводящим к перегрузке жидкостью, было снижение объема выделенной жидкости по отношению к введенной, которая была наиболее характерна для умерших пациентов. Таким образом, именно перегрузка жидкостью, обусловленная ее задержкой, ассоциируется с высоким риском летального исхода, как в первые сутки пребывания в ОРИТ, так и в последующие пять суток, что полностью сопоставимо с данными других исследований [17–19]. Интересно и то, что сочетание перегрузки жидкостью с другими неустраняемыми факторами, такими как уровень медицинской организации, в которой находится ребенок, ведущий синдром и степень угнетения

The results are comparable with those of other authors who conducted studies in adult patients. Infusion therapy carried out within the first hours and days of critical condition helps to fill the vascular bed, increases cardiac output and systemic blood pressure, thus improving the prognosis. At the same time, infusion solutions, regardless of the qualitative composi-

сознания, приводило к значимому увеличению рисков летального исхода к третьим суткам лечения в ОРИТ, что свидетельствует о значительном влиянии на исход как тяжести состояния пациента, так и особенностей организации медицинской помощи, которая также может стать причиной летального исхода.

Особого внимания заслуживает то, что объем жидкости, вводимой в течение суток, практически не менялся на всех этапах лечения, даже при условии снижения почасового темпа диуреза и наличия положительного баланса жидкости. Однако, в мировой практике в настоящее время широко рекомендуется применение фазовой модели инфузионной терапии (ROSE), которая включает в себя четыре стадии: R — resuscitation (реанимация); O — optimization (оптимизация); S — stabilization, (стабилизация) и E — evacuation (эвакуация).

Предложенная модель инфузионной программы предусматривает уменьшение объема вводимой жидкости на этапе стабилизации состояния больного и устранения гипергидратации [20–22].

Нами также выявлена фазовая значимость показателей волеического статуса, влияющих на наступление летального исхода. В первые сутки риск летального исхода значимо возрастал с увеличением объема вводимой жидкости, во вторые-пятые — такими факторами становились положительный гидробаланс и объем потерь, увеличение которых статистически значимо уменьшало шанс летального исхода.

Полученные результаты сопоставимы с данными исследований других авторов, которые были проведены у взрослых пациентов. Инфузионная терапия, проводимая в первые часы и сутки критического состояния, способствует заполнению сосудистого русла, повышает сердечный выброс и системное артериальное давление, что улучшает прогноз. В то же время, инфузионные растворы вне зависимости от качественного состава, способны покидать сосудистое русло и перемещаться в интерстициальное пространство, что способствует развитию синдрома глобального повышения сосудистой проницаемости (GIPS — Global Increased Permeability Syndrome) и поликомпармент-синдрома, которые повышают вероятность неблагоприятных исходов [23].

Распределение введенной жидкости между внутри- и внесосудистым пространством является сложно предсказуемым процессом и во многом зависит от состояния эндотелия. Исследование распределения жидкости у здоровых добровольцев показало, что 85% введенных кристаллоидов перераспределяются во внесосудистое пространство через 4 часа от начала введения [24]. У пациентов в критическом состоянии, имеющих поврежденный эндотелий через 90 минут во внутрисосудистом пространстве оставалось только 5% от введенного объема [25].

tion, are able to leave the bloodstream and move into the interstitial space, which contributes to the development of GIPS (Global Increased Permeability Syndrome) and polycompartment syndrome, which increases the risk of adverse outcomes [23].

The distribution of the administered fluid between the intravascular and extravascular space is a process that is difficult to predict and it largely depends on the state of the endothelium. The study of fluid distribution in healthy volunteers showed that 85% of the introduced crystalloids are redistributed into the extravascular space within 4 hours from the start of administration [24]. In critically-ill patients with damaged endothelium, only 5% of the injected volume remained in the intravascular space in 90 minutes [25].

Cordemans C et al. (2012) demonstrated that the peak of vascular permeability in adult patients is observed on days 3–7 after the onset of the critical state [26]. Kuzkov V. V. et al. (2015) believe that this period should be a point for revision of the infusion therapy tactics; however, our results suggest that restrictive strategy of infusion therapy in infants should be used from the second day of treatment, since such parameters as «volume of infusion therapy», «daily volume of fluid» and «the ratio of infusion therapy to the volume of introduced fluid» significantly increased the risk of death only on the first day [22]. According to the results of the VASST study, positive hydrobalance is an independent unfavorable predictor of a lethal outcome both within the first twelve hours and by the fourth day from the beginning of therapy in adults [27].

Not only the volume of infusion therapy, but also patient's initial clinical status along with the leading syndrome had a significant impact on the outcome.

It is also very important that the combination of two or more life-threatening syndromes significantly increases the risk of death. Among children who had a combination of respiratory and cerebral insufficiency, the number of patients with lethal outcomes was significantly higher (28%) than among infants with acute respiratory failure due to lung disease (2%) or cerebral insufficiency (3%). This is confirmed by the fact that 50.7% of infants from the «Lethal outcome» group at the time of admission to the ICU had impaired consciousness with 15 points according to the Glasgow coma scale; at the same time, in the «Recovery» group, clear consciousness was in 88.5% of patients. Similar results were obtained in the FEAST study, which demonstrated a statistically significant effect of combined pathology on the lethal outcome [28].

It should also be noted that slight hyperhydration in infants of both groups did not have a significant impact on the outcome of the disease. At the same time, decrease in the hourly rate of urine output, decrease in the volume of losses and positive hydrobalance are the most significant predictors of the adverse outcome of the disease, which indicates the leading role of acute kidney damage in the tanatogenesis of

Cordemans C. et al. (2012) продемонстрировали, что у взрослых пациентов пик сосудистой проницаемости приходится на 3–7 сутки от момента развития критического состояния [26]. Кузьков В. В. с соавт. (2015) считают, что указанный срок должен являться точкой пересмотра тактики инфузионной терапии, однако, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у детей рестриктивная стратегия инфузионной терапии должна использоваться начиная со вторых суток лечения, поскольку такие показатели как «объем инфузионной терапии», «суточный объем жидкости» и «отношение инфузионной терапии к объему введенной жидкости», статистически значимо увеличивали шанс летального исхода только в первые сутки [22]. По результатам исследования VASST положительный гидробаланс является независимым неблагоприятным предиктором летального исхода, как в первые двенадцать часов, так и к четвертым суткам от начала терапии у взрослых [27].

Значимое влияние на исход оказывал не только объем инфузионной терапии, но и исходный клинический статус пациентов с учетом ведущего синдрома.

Крайне важно и то, что при сочетании двух и более угрожающих жизни синдромов риск летального исхода существенно увеличивается. Среди детей, у которых отмечали сочетание дыхательной и церебральной недостаточности, число пациентов с летальным исходом было статистически значимо выше (28%), чем у детей только с острой дыхательной недостаточностью, обусловленной повреждением легких (2%) или церебральной недостаточностью (3%). Это подтверждается и тем, что у 50,7% детей из группы летального исхода на момент поступления в ОРИТ имело место угнетение сознания с оценкой по шкале ком Глазго менее 15 баллов, в то время как в группе «Выздоровление» ясное сознание было у 88,5% пациентов. Аналогичные результаты были получены и в исследовании FEAST, которое выявило статистически значимое влияние сочетанной патологии на наступление летального исхода [28].

Необходимо также отметить, что имеющаяся у детей обеих групп незначительная гипергидратация не оказала существенного влияния на исход заболевания. В тоже время, снижение почасового темпа диуреза, уменьшение объема потерь и положительный гидробаланс являются наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода заболевания, что свидетельствует о ведущей роли острого повреждения почек в танатогенезе критических состояний у детей, особенно первых лет жизни [29].

Таким образом, гипергидратация наиболее опасна у пациентов с острой церебральной и сердечной недостаточностью, особенно при уменьшении объема потерь и наличии положительного гид-

critical conditions in infants, especially in the first years of life [29].

Therefore, hyperhydration is most dangerous in patients with acute cerebral and heart failure, especially when the volume of losses is reduced and the positive hydrobalance is present with underlying acute secondary kidney injury. This conclusion is confirmed by the fact that the «Daily volume of fluid» parameter was an independent predictor of a lethal outcome.

If in children with acute central nervous system damage, the need for careful monitoring of the volume of administered fluid and prevention of hyperhydration has been well-known for a long time, then in patients with acute renal damage as a part of the general critical state, the tactics of infusion therapy and hemodynamic support are still poorly understood and require further research. It seems to us that the concept of four-phase model of infusion therapy, which provides correction of hypovolemia and hypoperfusion in the early stages of the disease with the subsequent prevention of hyperhydration with the progression of the pathological process is most relevant for patients with the threat of kidney damage against the background of the main disease. Although all children in ICU had the fluid overload, it was hypoperfusion and ischemic kidney damage in the early stages of the disease that caused the development of acute renal damage and hyperhydration in the later stages of the disease. Therefore, it can be assumed that kidney damage plays the key role in the development of hyperhydration in critically-ill children, which requires timely and purposeful prevention of this complication.

The use of infusion antihypoxants in the structure of liquid therapy is a promising method of preventing acute renal damage; their pharmacological action is based on the prevention and correction of reperfusion paradoxes and prevention of damage to mitochondria, which contribute to the progression of multiple organ failure syndrome [30].

Therefore, it should be noted that not only the quantitative but also the qualitative composition of infusion solutions should be taken into account when planning a program of volemic support. The use of infusion antihypoxant solutions based on succinate, which have volemic, hepatoprotective and diuretic effect, is promising; at that, their daily dose does not exceed 10 ml/kg, which is especially important in patients at a high risk of hyperhydration.

A number of studies have shown that the use of succinate solutions, in particular «Reamberin», contributes to normalization of body temperature and hyperglycemia; it is a method of prevention of perioperative hypothermia and it promotes an earlier recovery of consciousness after surgery, which is also true for critically ill patients [31–34].

Conclusion

The daily intake of fluid by critically ill children, regardless of the outcome, exceeded the estimated

робаланса на фоне острого повреждения почек вторичного генеза. Это подтверждается и тем, что показатель «Суточный объем жидкости» явился независимым предиктором летального исхода.

Если у детей с острым поражением центральной нервной системы необходимость тщательного мониторинга объема вводимой жидкости и профилактика гипергидратации уже давно хорошо известна, то у пациентов с острым почечным повреждением в структуре основного критического состояния тактика инфузионной терапии и гемодинамической поддержки еще мало изучена и требует дальнейших исследований. Как нам представляется, именно для пациентов с угрозой повреждения почек на фоне течения основного заболевания, наиболее актуальна концепция четырехфазовой модели инфузионной терапии, которая предусматривает коррекцию гиповолемии и гипоперфузии на ранних стадиях заболевания с последующей профилактикой гипергидратации при прогрессировании патологического процесса. Несмотря на то, что у всех детей, находящихся в ОРИТ, выявили перегрузку объемом, именно гипоперфузия и ишемическое повреждение почек на ранних стадиях заболевания стали причиной развития острого почечного повреждения и гипергидратации на более поздних стадиях заболевания. Исходя из этого, можно предположить, что ключевую роль в развитии гипергидратации у детей в критическом состоянии играет именно повреждение почек, что требует своевременной и целенаправленной профилактики данного осложнения.

Перспективным методом профилактики острого почечного повреждения является применение в структуре жидкостной терапии растворов инфузионных антигипоксантов, основой фармакологического действия которых является профилактика и коррекция реперфузионных парадоксов, предотвращение повреждения митохондрий, которые способствуют прогрессированию синдрома полиорганной недостаточности [30].

В этом контексте целесообразно отметить, что не только количественный, но и качественный состав инфузионных растворов необходимо учитывать при составлении программы волемической поддержки. Перспективным представляется применение растворов инфузионных антигипоксантов на основе сукцината, которые обладают волемическим, гепатопротекторным и диуретическим эффектом, при этом их суточная доза не превышает 10 мл/кг, что особенно важно у пациентов с высоким риском гипергидратации.

В ряде работ было показано, что применение растворов сукцината, в частности «Реамберина» способствует нормализации температуры тела, гипергликемии, является методом профилактики периперационной гипотермии и способствует более раннему восстановлению сознания после

physiological needs by 14.5%, however, it did not have a significant impact on the outcome in the presence of physiological hydrobalance.

The ratio between the volumes of discharged and administered fluid was the main factor of volemic status reflecting the high probability of a lethal outcome.

Reduction of the volume of discharged fluid to twenty percent or less of the daily intake increased the likelihood of a lethal outcome by 12-fold.

In children with acute cerebral insufficiency, infusion therapy equal to the volume of estimated daily fluid demand is associated with a high probability of a lethal outcome, so it is necessary to focus on age-related parameters of average blood pressure against the background of maintaining zero water balance.

The risk of death increases significantly with a combination of fluid overload with other adverse factors, which include the peculiarities of the disease in a certain patient and features of the medical care provided.

Conflict of interests. The authors claim no conflict of interests.

Sponsor support: The study had no sponsorship.

операции, что также справедливо для пациентов в критическом состоянии [31–34].

Заключение

Суточная дотация жидкости у детей в критическом состоянии, независимо от исхода, превышала расчетные показатели физиологической потребности на 14,5%, однако, это не оказывало значимого влияния на исход при наличии физиологического гидробаланса.

Основным фактором волемического статуса, отражающим высокую вероятность летального исхода, было отношение объема выделенной к объему введенной жидкости.

Уменьшение объема выделенной жидкости до двадцати и менее процентов от суточной дотации увеличивало вероятность развития летального исхода в двенадцать раз.

У детей с острой церебральной недостаточностью инфузионная терапия в объеме расчетных показателей суточной потребности в жидкости ассоциируется с высокой вероятностью летального исхода, поэтому необходимо ориентироваться на возрастные показатели среднего артериального давления на фоне поддержания нулевого водного баланса.

Риск летального исхода существенно увеличивается при сочетании перегрузки жидкости с другими неблагоприятными факторами, к которым относятся особенности течения заболевания у конкретного пациента и особенности оказания медицинской помощи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Спонсорская поддержка: отсутствует.

Литература

1. Александрович Ю.С., Воронцова Н.Ю., Гребеников В.А., Диордиев А.В., Жиркова Ю.В., Кочкин В.С., Лазарев В.В., Лекманов А.У., Матинян Н.В., Пшениснор К.В., Степаненко С.М., Цыпин Л.Е., Щукун В.В., Хамин И.Г. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций. *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2018; 15 (2): 68-84. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84
2. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснор К.В. Современные принципы инфузионной терапии в педиатрической практике. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиол., реаниматол.* 2011; 3: 54-58.
3. Пшениснор К.В., Александрович Ю.С. Расстройства баланса натрия и его коррекция у детей с тяжелой сочетанной травмой. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиол., реаниматол.* 2014; 4 (2): 64-71.
4. Александрович Ю.С., Пшениснор К.В. Инфузионная терапия у детей. СПб.: Тактик-Студио; 2015: 162. ISBN 978-5-91644-087-4
5. Гордеев В.И. Практикум по инфузионной терапии при неотложных состояниях у детей. 2-е изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2014: 192. ISBN 978-5-91322-074-5
6. Александрович Ю.С., Пшениснор К.В. Сердечно-лёгочная реанимация у детей. Пособие для врачей. 3-е изд. СПб.: Санкт-Петербургский ГПМУ; 2018: 208.
7. Arikan A.A., Zappitelli M., Goldstein S.L., Naipaul A., Jefferson L.S., Loftis L.L. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012 13 (3): 253-258. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822882a3. PMID: 21760565
8. Hassinger A.B., Wald E.L., Goodman D.M. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014 15 (2): 131-138. DOI: 10.1097/PCC.000000000000043. PMID: 24366508
9. Seguin J., Albright B., Vertullo L., Lai P., DANCEA A., Bernier P.L., Tchervenkov C.I., Calaritis C., Drullinsky D., Gottesman R., Zappitelli M. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit. Care Med.* 2014 42 (12): 2591-2599. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000517. PMID: 25072753
10. Sinitsky L., Walls D., Nadel S., Inwald D.P. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015 16 (3): 205-209. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000318. PMID: 25581632
11. Русаков А.Б., Малаховский Д.Е. Классификация тяжести повреждений и посттравматических состояний. *Вестн. хирургии им. И.И.Грекова.* 1980; 124 (3): 80–83. PMID: 6990593
12. Михельсон В.А., Гребеников В.А. Детская анестезиология и реаниматология. М.: Медицина; 2001: 480.
13. Holliday M.A., Segar W.E. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957; 19 (5): 823-832. PMID: 13431307
14. Wallace W. Quantitative requirements of the infant and child for water and electrolyte under varying conditions. *Am. J. Clin. Pathol.* 1953; 23 (11): 1133-1141. DOI: 10.1093/ajcp/23.11.1133. PMID: 13104348
15. Goldstein S.L., Currier H., Graf C.D., Cosio C.C., Brewer E.D., Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics.* 2001; 107 (6): 1309–1312. DOI: 10.1542/peds.107.6.1309. PMID: 11389248
16. Прометный Д.В., Александрович Ю.С., Шмаков А.Н. Предикторы летального исхода у госпитализированных в экстренном порядке детей: результаты ретроспективного когортного исследования. *Вопросы соврем. педиатрии.* 2017; 16 (5): 424–430.
17. Raina R., Sethi S.K., Wadhvani N., Vemuganti M., Krishnappa V., Bansal S.B. Fluid overload in critically ill children. *Front Pediatr.* 2018; 6: 306. DOI: 10.3389/fped.2018.00306. PMID: 30420946
18. Alobaidi R., Morgan C., Basu R.K., Stenson E., Featherstone R., Majumdar S.R., Bagshaw S.M. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018; 172 (3): 257–268. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540. PMID: 29356810
19. Lombel R.M., Kommareddi M., Mottes T., Selewski D.T., Han Y.Y., Gipson D.S., Collins K.L., Heung M. Implications of different fluid overload definitions in pediatric stem cell transplant patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (4): 663–669. DOI: 10.1007/s00134-012-2503-6. PMID: 22327560
20. Vincent J.L., De Backer D. Circulatory shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (18): 1726–1734. DOI: 10.1056/NEJMra1208943. PMID: 24171518
21. Benes J., Kirov M., Kuzkov V., Lainscak M., Molnar Z., Voga G., Monnet X. Fluid therapy: double-edged sword during critical care? *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 729075. DOI: 10.1155/2015/729075. PMID: 26798642
22. Кузьков В.В., Фот Е.В., Сметкин А.А., Лебединский К.М., Киров М.Ю. Волемический статус и фазовый подход к терапии критических состояний – новые возможности и перспективы. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (6): 65-70. PMID: 27025140
23. Malbrain M.L., Roberts D.J., Suqrue M., De Keulenaer B.L., Ivaurry R., Pelosi P., Verbrugge F., Wise R., Mullens W. The polycompartment syndrome: a concise state-of-the-art review. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2014; 46 (5): 433–450. DOI: 10.5603/AIT.2014.0064. PMID: 25432560
24. Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. A randomised, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann. Surg.* 2012; 256 (1): 18-24. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256be72. PMID: 22580944

References

1. Aleksandrovich Yu.S., Vorontsova N.Yu., Grebennikov V.A., Diordiev A.V., Zhirkova Yu.V., Kochkin V.S., Lazarev V.V., Lekmanov A.U., Matinyan N.V., Pshenisnov K.V., Stepanenko S.M., Tsy-pin L.E., Shchukin V.V., Khamin I.G. Recommendations on infusion-transfusion therapy in children undergoing surgery. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2018; 15 (2): 68-84. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84. [In Russ.]
2. Aleksandrovich Yu.S., Gordeyev V.I., Pshenisnov K.V. Modern principles of infusion therapy in pediatric practice. *Rossiiskiy Vestnik Detskoi Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii.* 2011; 3: 54-58. [In Russ.]
3. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Balance disorders of sodium and its correction in children with severe combined trauma. *Rossiiskiy Vestnik Detskoi Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii.* 2014; 4 (2): 64-71. [In Russ.]
4. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Infusion therapy in children. Sankt Peterburg: Taktik-Studio; 2015: 162. ISBN 978-5-91644-087-4. [In Russ.]
5. Gordeyev V.I. Workshop on infusion therapy in pediatric emergencies. 2-nd ed. Sankt Peterburg: ELBI-SPb.; 2014: 192. ISBN 978-5-91322-074-5. [In Russ.]
6. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Cardiopulmonary resuscitation in children. A manual for doctors. 3-rd ed. Sankt Peterburg: Sankt Peterburgskiy GPMU; 2018: 208. [In Russ.]
7. Arikan A.A., Zappitelli M., Goldstein S.L., Naipaul A., Jefferson L.S., Loftis L.L. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012 13 (3): 253-258. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822882a3. PMID: 21760565
8. Hassinger A.B., Wald E.L., Goodman D.M. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014 15 (2): 131-138. DOI: 10.1097/PCC.000000000000043. PMID: 24366508
9. Seguin J., Albright B., Vertullo L., Lai P., DANCEA A., Bernier P.L., Tchervenkov C.I., Calaritis C., Drullinsky D., Gottesman R., Zappitelli M. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit. Care Med.* 2014 42 (12): 2591-2599. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000517. PMID: 25072753
10. Sinitsky L., Walls D., Nadel S., Inwald D.P. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015 16 (3): 205-209. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000318. PMID: 25581632
11. Rusakov A.B., Malakhovskiy D.E. Classification of the severity of injuries and posttraumatic states. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I.Grekova.* 1980; 124 (3): 80–83. PMID: 6990593. [In Russ.]
12. Mikhelson V.A., Grebennikov V.A. Pediatric anaesthesiology and reanimatology. Moscow: Meditsina Publishers; 2001: 480. [In Russ.]
13. Holliday M.A., Segar W.E. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957; 19 (5): 823-832. PMID: 13431307
14. Wallace W. Quantitative requirements of the infant and child for water and electrolyte under varying conditions. *Am. J. Clin. Pathol.* 1953; 23 (11): 1133-1141. DOI: 10.1093/ajcp/23.11.1133. PMID: 13104348
15. Goldstein S.L., Currier H., Graf C.D., Cosio C.C., Brewer E.D., Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics.* 2001; 107 (6): 1309–1312. DOI: 10.1542/peds.107.6.1309. PMID: 11389248
16. Prometnoi D.V., Aleksandrovich Yu.S., Shmakov A.N. Death predictors in children hospitalized in emergency: a retrospective cohort study. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii.* 2017; 16 (5): 424–430. [In Russ.]
17. Raina R., Sethi S.K., Wadhvani N., Vemuganti M., Krishnappa V., Bansal S.B. Fluid overload in critically ill children. *Front Pediatr.* 2018; 6: 306. DOI: 10.3389/fped.2018.00306. PMID: 30420946
18. Alobaidi R., Morgan C., Basu R.K., Stenson E., Featherstone R., Majumdar S.R., Bagshaw S.M. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018; 172 (3): 257–268. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540. PMID: 29356810
19. Lombel R.M., Kommareddi M., Mottes T., Selewski D.T., Han Y.Y., Gipson D.S., Collins K.L., Heung M. Implications of different fluid overload definitions in pediatric stem cell transplant patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (4): 663–669. DOI: 10.1007/s00134-012-2503-6. PMID: 22327560
20. Vincent J.L., De Backer D. Circulatory shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (18): 1726–1734. DOI: 10.1056/NEJMra1208943. PMID: 24171518
21. Benes J., Kirov M., Kuzkov V., Lainscak M., Molnar Z., Voga G., Monnet X. Fluid therapy: double-edged sword during critical care? *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 729075. DOI: 10.1155/2015/729075. PMID: 26798642
22. Kuzkov V.V., Fot E.V., Smetkin A.A., Lebedinsky K.M., Kirov M.Yu. Volemic status and the phasic approach to the treatment of critical states – new opportunities and prospects. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2015; 60 (6): 65-70. PMID: 27025140. [In Russ.]
23. Malbrain M.L., Roberts D.J., Suqrue M., De Keulenaer B.L., Ivaurry R., Pelosi P., Verbrugge F., Wise R., Mullens W. The polycompartment syndrome: a concise state-of-the-art review. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2014; 46 (5): 433–450. DOI: 10.5603/AIT.2014.0064. PMID: 25432560
24. Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. A randomised, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann. Surg.* 2012; 256 (1): 18-24. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256be72. PMID: 22580944

25. Sánchez M., Jiménez-Lendínez M., Cidoncha M., Asensio M.J., Herrero E., Collado A., Santacruz M. Comparison of fluid compartments and fluid responsiveness in septic and non-septic patients. *Anaesthesiol. Intensive Care*. 2011; 39 (6): 1022-1029. PMID: 22165353
26. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., Schoonheydt K., Dits H., Martin G., Huber W., Malbrain M.L. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann. Intensive Care*. 2012; 2 (Suppl 1): S15. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15. PMID: 22873416
27. Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A., Walley K.R., Russell J.A. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit. Care Med*. 2011; 39 (2): 259–265. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15. PMID: 20975548
28. Maitland K., George E.C., Evans J.A., Kiguli S., Olupot-Olupot P., Akech S.O., Opoka R.O., Engoru C., Nyeko R., Mtove G., Reyburn H., Brent B., Nteziyaremye J., Mpya A., Prevatt N., Dambisya C.M., Semakula D., Ddungu A., Okuuny V., Wokulira R., Timbwa M., Oti B., Levin M., Crawley J., Babiker A.G., Gibb D.M.; FEAST trial group. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med*. 2013; 11: 68. DOI: 10.1186/1741-7015-11-68. PMID: 23496872
29. Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., Блинов С.А., Пшенисннов К.В., Нурмагамбетова Б.К. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 62-67. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-2-62
30. Александрович Ю.С., Пшенисннов К.В. Инфузионные антигипоксиканты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 59-74. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-3-59-74
31. Александрович Ю.С., Юрьев О.В., Пшенисннов К.В., Красносельский К.Ю. Интраоперационная коррекция нарушений температурного гомеостаза у детей. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2012; 75 (5): 39-43. PMID: 22834129
32. Красносельский К.Ю., Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Лосев Н.А. О возможности управления интраоперационной терморегуляцией. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 3: 33-35. PMID: 17684988
33. Лазарев В.В., Хелимская И.А., Цыпин Л.Е., Михельсон В.А. Применение реамберина для ранней активизации после анестезии у детей. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2011; 74 (6): 10-13. PMID: 21870768
34. Александрович Ю.С., Пшенисннов К.В., Красносельский К.Ю., Юрьев О.В., Блинов С.А. Влияние растворов на основе субстратов цикла трикарбоновых кислот на показатели температуры у детей во время анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2017; 62 (1): 28-32. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32
25. Sánchez M., Jiménez-Lendínez M., Cidoncha M., Asensio M.J., Herrero E., Collado A., Santacruz M. Comparison of fluid compartments and fluid responsiveness in septic and non-septic patients. *Anaesthesiol. Intensive Care*. 2011; 39 (6): 1022-1029. PMID: 22165353
26. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., Schoonheydt K., Dits H., Martin G., Huber W., Malbrain M.L. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann. Intensive Care*. 2012; 2 (Suppl 1): S15. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15. PMID: 22873416
27. Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A., Walley K.R., Russell J.A. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit. Care Med*. 2011; 39 (2): 259–265. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15. PMID: 20975548
28. Maitland K., George E.C., Evans J.A., Kiguli S., Olupot-Olupot P., Akech S.O., Opoka R.O., Engoru C., Nyeko R., Mtove G., Reyburn H., Brent B., Nteziyaremye J., Mpya A., Prevatt N., Dambisya C.M., Semakula D., Ddungu A., Okuuny V., Wokulira R., Timbwa M., Oti B., Levin M., Crawley J., Babiker A.G., Gibb D.M.; FEAST trial group. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med*. 2013; 11: 68. DOI: 10.1186/1741-7015-11-68. PMID: 23496872
29. Parshin E.V., Aleksandrovich Yu.S., Kushnerik L.A., Blinov S.A., Pshenisnov K.V., Nurmagambetova B.K. Oxygen status parameters as markers of renal dysfunction in neonatal infants with critical status. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (2): 62-67. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-2-62. [In Russ., In Engl.]
30. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014; 10 (3): 59-74. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-3-59-74. [In Russ., In Engl.]
31. Aleksandrovich Yu.S., Yuryev O.V., Pshenisnov K.V., Krasnoselsky K.Yu. Intraoperative correction of temperature homeostasis disturbances in children. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2012; 75 (5): 39-43. PMID: 22834129. [In Russ.]
32. Krasnoselsky K.Yu., Aleksandrovich Yu.S., Gordeyev V.I., Losev N.A. Possibilities of controlling intraoperative thermoregulation. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2007; 3: 33-35. PMID: 17684988. [In Russ.]
33. Lazarev V.V., Khelinskaya I.A., Tsypin L.E., Mikhelson V.A. Reamberin administration for early postnarcosis recovery in children. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2011; 74 (6): 10-13. PMID: 21870768. [In Russ.]
34. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Krasnoselsky K.Yu., Yuryev O.V., Blinov S.A. Effect of solutions based on tricarboxylic acid cycle substrates on temperature rates in children during anesthesia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2017; 62 (1): 28-32. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32. [In Russ.]

Поступила 18.05.18

Received 18.05.18

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

Сравнительная оценка современных ингаляционных анестетиков при каротидной эндактерэктомии

В. А. Алиев^{1,2}, А. Г. Яворовский¹, А. А. Шапошников¹, И. Ж. Лория^{1,2}, М. С. Ветшева¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² GMS Clinic and Hospitals, Россия, 129090, г. Москва, Каланчевская ул., д. 45

Comparative Evaluation of Modern Inhalation Anesthetics in Carotid Endarterectomy

Vladimir A. Aliev^{1,2}, Andrei G. Yavorovskii¹, Andrei A. Shaposhnikov¹, Irakli Zh. Loria^{1,2}, Maria S. Vetsheva¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

² GMS Clinic and Hospitals, 45 Kalanchevskaya Str., 129090 Moscow, Russia

Цель работы — сравнительная оценка возможности быстрой активизации пожилых пациентов после каротидной эндактерэктомии, выполненной в условиях анестезии на основе севофлюрана либо десфлюрана.

Материалы и методы. Обследовали 67 пациентов в возрасте от 75-и до 89-и лет, разделенных на две группы. В 1-й группе для поддержания анестезии применяли препарат десфлюран, во 2-й — севофлюран.

Результаты. Время до экстубации трахеи, возможности сделать глоток воды, самостоятельно удерживаться в положении сидя было значительно меньше в группе десфлюрана.

Заключение. Анестезия с использованием десфлюрана обеспечивает более быстрое в сравнении с севофлюраном пробуждение и активизацию пожилых пациентов после каротидной эндактерэктомии, что позволяет в большей степени осуществлять протокол ускоренного выздоровления. Кроме того, анестезия на основе десфлюрана обладает отличной управляемостью, меньшим отрицательным влиянием на гемодинамику (в коридоре концентрации до 1,3 МАК).

Ключевые слова: каротидная эндактерэктомия; когнитивная функция; атеросклероз; сонная артерия; севофлюран; программа ускоренного выздоровления; fast track

The purpose of the study was to compare the possibility of rapid activation of elderly patients after carotid endarterectomy performed under sevoflurane- or desflurane-based anesthesia.

Materials and methods. 67 patients aged 75 to 89 years divided into two groups were examined. To maintain anesthesia, desflurane was used in the 1st group and sevoflurane was employed in the 2nd group.

Results. Patients from the group receiving desflurane, experienced decreased ability to take a sip of water and to hold oneself in a sitting position, and were characterized by decreased time before the tracheal extubation.

Conclusion. Desflurane-based anesthesia provided faster awakening and activation of elderly patients after carotid endarterectomy than the anesthesia with sevoflurane, which allowed to implement the fast-track recovery protocol. In addition, the desflurane-based anesthesia provided excellent manageability and less negative impact on the hemodynamics (within the drug concentration range of up to 1.3 MAC).

Keywords: carotid endarterectomy; cognitive function; atherosclerosis; carotid artery; sevoflurane; accelerated recovery program; fast track

DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-27-38

Введение

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) люди, достигшие возраста свыше 65 лет, считаются пожилыми. По данным ВОЗ, популяция пожилых людей увеличивается со

Introduction

According to the World Health Organization (WHO), people over the age of 65 are considered the elderly. According to WHO, the elderly population is increasing at a rate of 2.5 % per year, while the total

Адрес для корреспонденции:

Владимир Анатольевич Алиев
E-mail: alievvladimir@icloud.com

Correspondence to:

Vladimir A. Aliev
E-mail: alievvladimir@icloud.com

скоростью 2,5% в год, тогда как общая популяция людей — на 1,7%. В результате, в последнее десятилетие популяция пожилых людей в развитых странах составляет около 18,3%, а в развивающихся странах около 7,5% от общей численности населения [1].

Для выше перечисленной категории пациентов характерно снижение функциональных резервов, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний и как следствие — высокие риски послеоперационных осложнений и летальности [2].

За последнее время количество операций у больных пожилого возраста, в том числе, и операций по поводу атеросклеротического поражения сонных артерий значительно увеличилось [3–5]. Это связано, прежде всего, с достижениями в подходах и технике анестезии, защиты головного мозга, а также подготовке больного к операции и послеоперационном ведении [6].

Одним из таких подходов, с целью снижения периоперационных осложнений является использование программы ускоренного выздоровления пациентов (ПУВ) [7–13]. Важным элементом протокола ПУВ (Fast track) является оптимизация анестезиологического обеспечения. Для этих целей целесообразно применение анестетиков короткого действия, и в частности галогенсодержащих анестетиков, таких как севофлюран и десфлюран. Выбор этих препаратов для данных оперативных вмешательств обусловлен, с одной стороны, их фармакокинетикой и фармакодинамикой, с другой — протективным действием на головной мозг [14].

В связи с этим целью работы является сравнительная оценка возможности быстрой активизации пожилых больных после каротидной эндартерэктомии в условиях анестезии на основе севофлюрана либо десфлюрана.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное исследование включили 67 пациентов в возрасте от 75 до 85 лет. В зависимости от вида анестезии пациентов разделили на две группы. Рандомизацию осуществляли накануне операции методом слепых конвертов. В 1-й группе ($n=33$) для обеспечения анестезии использовали препарат севофлюран, во 2-й группе ($n=34$) — десфлюран. Пациенты обеих групп были сопоставимы по объему операции, длительности пережатия сонной артерии, характеру и степени выраженности сопутствующей патологии. Клиническую характеристику пациентов представили в табл. 1.

Критериями включения в исследование служили: наличие атеросклеротического стеноза одной или обеих сонных артерий $\geq 70\%$; наличие односторонней или двусторонней гемодинамически значимой патологической извитости внутренней сонной артерии (ВСА), окклюзия ВСА с одной стороны без гемодинамически значимого поражения артерий с контралатеральной стороны.

Критерии исключения: недавно перенесенный ишемический инсульт (1 месяц), декомпенсированный сахарный диабет (СД), декомпенсированная хрониче-

population of people is increasing by 1.7 %. As a result, over the last decade, the population of the elderly is about 18.3% in developed countries and about 7.5% of the total population in developing countries [1].

The above category of patients is characterized by a decrease in functional reserves, the presence of severe comorbidities and, as a result, a high risks of post-operative complications and mortality [2].

Over recent years, the number of surgeries in elderly patients, including interventions for atherosclerotic lesions of the carotid arteries, has increased significantly [3–5]. This is mainly due to advances in approaches and techniques of anesthesia, brain protection, as well as patient's preparation for surgery and postoperative management [6].

The use of the fast-track recovery (FTR) protocol is one of these approaches applied to reduce peri-operative complications [7–13]. Optimization of the anesthetic support is an important element of the FTR protocol. Short-acting anesthetics, in particular, halogen-containing anesthetics such as sevoflurane and desflurane, should be used for these purposes. The choice of these drugs for these surgical interventions is based, on the one hand, on their pharmacokinetics and pharmacodynamics, and, on the other hand, on their protective effect on the brain [14].

Therefore, the purpose of the study was to compare the possibility of rapid activation of elderly patients after carotid endarterectomy performed under sevoflurane or desflurane-based anesthesia.

Materials and Methods

A prospective, randomized trial included 67 patients aged 75 to 85 years. Depending on the type of anesthesia, the patients were divided into two groups. Randomization was performed before the surgery by sealed technique randomization. In the 1st group ($n=33$), sevoflurane was used for maintenance of anesthesia, and in the 2nd group ($n=34$), desflurane was applied. Patients of both groups were comparable in terms of the scope of the surgery, duration of carotid artery clamping, and nature and severity of comorbidities. Clinical characteristics of patients are presented in table 1.

Inclusion criteria were as follows: atherosclerotic stenosis of one or both carotid arteries $\geq 70\%$; unilateral or bilateral hemodynamically significant pathological tortuosity of the internal carotid artery (ICA), ICA occlusion at one side without hemodynamically significant arterial lesions at the contralateral side.

Exclusion criteria: recent ischemic stroke (1 month), decompensated diabetes mellitus (DM), decompensated chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic heart failure (CHF) of more than the III functional class according to the NYHA classification.

The study was approved by the institutional Ethics Committee of the I. M. Sechenov First Medical Moscow University.

Propofol at a dose of 0.5–2 mg/kg and 200 μ g of fentanyl (bolus administration) were used for induction in the first group of patients. Tracheal intubation was performed under muscle relaxation with nimbox at a dose of 0.02 mg/kg.

Таблица 1. Предоперационная характеристика больных.

Table 1. Preoperative characteristics of patients.

Parameters	Values of the parameters in groups	
	Group 1 (n=33) Sevoflurane	Group 2 (n=34) Desflurane
Males, n (%)	20 (60.6)	24 (70.6)
Age, years	79.4±6	79.3±5.5
ICA stenosis >70 %	33 (100%)	34 (100%)
BWI>35, n (%)	7 (21.12)	8 (23.5)
Diabetes mellitus, n (%)	8 (24.2)	7 (20.5)
A history of MI, n (%)	10 (30.3)	9 (26.53)

Note. BWI — body weight index; MI — myocardial infarction. The data are presented as Me [25; 75] or the number of patients (percentage) in the group.

Примечание. Для табл. 1–5: параметры — показатели; values of ... in groups — значения в группах; males — мужчин; age, years — возраст, лет; ICA stenosis — стеноз ВСА; BWI — индекс массы тела, diabetes mellitus — сахарный диабет; a history of MI — инфаркт миокарда в анамнезе. Данные указаны в виде Me [25; 75] или число больных (процент) в группе.

ская обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) более III ФК по классификации NYHA.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова.

Первой группе пациентов с целью индукции применяли пропофол в дозе 0,5–2 мг/кг, фентанил — 200 мкг болюсно. Интубацию трахеи проводили в условиях миорелаксации нимбексом в дозе 0,02 мг/кг. Поддержания анестезии в 1-ой группе достигали путем ингаляции севофлюрана в концентрации до 1,3 МАК, со скоростью потока свежего газа 4 л/мин, фентанила (2 мкг/кг/ч). Мышечную релаксацию поддерживали болюсным введением атракурия бисилата нимбекса (0,02 мг/кг).

Во второй группе для индукции применяли пропофол в дозе 0,5–2 мг/кг, фентанил — 200 мкг болюсно. Интубацию трахеи проводили в условиях миорелаксации нимбексом в дозе 0,02 мг/кг. Поддержания анестезии достигали путем ингаляции десфлюрана в концентрации до 1,3 МАК, со скоростью потока 4 л/мин, инфузией фентанила (2 мкг/кг/ч). Мышечную релаксацию поддерживали болюсным введением нимбекса (0,02 мг/кг).

В обеих группах искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили в режиме нормовентиляции (6 мл/кг идеальной массы тела) с ПДКВ + 5 см H₂O. Оценивали кислотно-основное состояние и газовый состав крови (троекратно: после интубации, до пережатия сонной артерии, после пуска кровотока по ВСА).

В операционной всем пациентам производили катетеризацию центральной вены на ипсилатеральной стороне и катетеризацию лучевой артерии, для мониторинга инвазивного артериального давления (иАД). Для обеспечения адекватной перфузии головного мозга всем пациентам на период пережатия сонной артерии среднее артериальное давление (СрАД) поддерживали на уровне 85–95 мм рт. ст. Перед основным этапом операции оценивали «реакцию на пробное пережатие сонной артерии», учитывая динамику показателей церебральной оксиметрии и транскраниальной доплерографии средней мозговой артерии (СМА). При снижении показателя церебральной оксиметрии ниже 60% или уменьшения доплерографических скоростных показателей кровотока более чем на 50 % создавали управляемую гипертензию с повторной оценкой показателей. Для поддержания системной гемодинамики во время основного этапа операции использовали симпатомиметическую поддержку норадреналином в дозе 70±20 нг/кг/мин. Глубину анестезии оценивали по BIS индексу и поддерживали на уровне 50–60 ед.

Maintenance of anesthesia in the 1st group was achieved by inhalation of sevoflurane at a concentration of up to 1.3 MAC, at a flow rate of fresh gas of 4 l/min and fentanyl (2 µg/kg/h). Muscle relaxation was supported by bolus administration of cisatracurium besylate nimbex (0.02 mg/kg).

Propofol at a dose of 0.5–2 mg/kg and 200 µg of fentanyl (bolus administration) were used for induction in the second group of patients. Tracheal intubation was performed under muscle relaxation with nimbex at a dose of 0.02 mg/kg. Maintenance of anesthesia was achieved by inhalation of desflurane at a concentration of up to 1.3 MAC, at a flow rate of fresh gas of 4 l/min and fentanyl infusion (2 µg/kg/h). Muscle relaxation was supported by bolus administration of nimbex (0.02 mg/kg).

In both groups, mechanical lung ventilation (MV) was performed in the normoventilation mode (6 ml/kg ideal body weight) with PEEP of +5 cm H₂O. The acid-base state and gas composition of blood were assessed (thrice: after intubation, before clamping of the carotid artery, and after the start of the blood flow through the ICA).

In the operating room, all patients underwent catheterization of the central vein on the ipsilateral side and catheterization of the radial artery to monitor the invasive blood pressure (iBP). To ensure adequate cerebral perfusion, mean blood pressure (mBP) was maintained at 85–95 mm Hg in all patients over the period of carotid artery clamping. The reaction to the trial compression of the carotid artery was evaluated prior to the main stage of the surgery, taking into account the dynamics of cerebral oximetry and transcranial dopplerography of the middle cerebral artery (MCA). When cerebral oximetry decreased below 60% or Doppler blood flow velocity parameters decreased by more than 50%, a controlled hypertension was induced with reassessment of the parameters. To maintain systemic hemodynamics during the main stage of the surgery, sympathomimetic noradrenaline support at a dose of 70±20 ng/kg/min was used. The depth of anesthesia was assessed by the BIS index and was maintained at 50–60 units.

The duration of carotid artery clamping and the duration of the surgery were assessed in each patient.

At the end of the surgery, namely, at the beginning of skin suturing, the anesthetic supply was discontinued, the air supply was started at a rate of 8 l/min. Different time intervals were estimated before tracheal extubation, namely: (1) the time of recovery of spontaneous breathing, (2) time to spontaneous opening of eyes, (3) the time of ability to perform elementary commands, (4) time to tracheal extubation.

The following parameters were evaluated immediately after tracheal extubation, carried out in compliance with

Таблица 2. Модифицированная Шкала Альдрета.**Table 2. Modified Aldrete Score.**

Parameters	Parameter values
Activity	Able to move all extremities on command
	Able to move 2 extremities on command
	Unable to move extremities on command
Respiration	Able to breathe deeply and has a good cough reflex
	Dyspnea
	Apnea
Blood pressure	Within 20 % of the baseline
	Within 20–49% of the baseline
	Within 50 % and more of the baseline
Consciousness	Clear
	Arousable on calling
	Not responding
SpO ₂	>92%
	>90% on the background of oxygen insufflation
	<90% on the background of oxygen insufflation

Примечание. Для табл. 2, 4: activity — активность; respiration — дыхание; blood pressure — артериальное давление; consciousness — сознание; able to move ... extremities on command — движение конечностями по команде; all — всеми; unable to move — отсутствие движения; able to breathe deeply and has a good cough reflex — глубокое дыхание, хороший кашлевой рефлекс; dyspnea — одышка; apnea — апноэ; within ... of the baseline — в пределах ... от исходного; and more — и более; clear — ясное; arousable on calling — пробуждение в ответ на стимул; not responding — сознание угнетено; on the background of oxygen insufflation — на фоне инсуффляции кислорода.

У каждого пациента оценивали длительность перерыва сонной артерии и длительность операции.

В конце операции, а именно — в начале наложения кожных швов, прекращали подачу анестетика, начинали подачу воздуха со скоростью 8 л/мин. Перед экстубацией трахеи оценивали различные временные интервалы, а именно: (1) время восстановления самостоятельного дыхания, (2) время спонтанного открывания глаз, (3) время появления возможности выполнить элементарные команды, (4) время до экстубации трахеи.

Сразу после экстубации трахеи, проведенной при соблюдении общепринятых правил, оценивали: (1) время ответов на элементарные вопросы (имя, фамилия, возраст), (2) способность сделать глоток воды без поперхивания, а также (3) результаты теста повторного вычитания цифры 7 из 100 (100–7=93, 93–7=86, 86–7=79 и т. д.). С целью контроля исходной когнитивной функции, накануне операции проводили аналогичный тест.

При переводе из операционной в отделение реанимации всем пациентам проводили оценку степени активизации по модифицированной шкале Альдрета (табл. 2).

Кроме того, при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) оценивали способность пациента находится в сидячем положении в течение 1 минуты без помощи персонала. При неуспешном тестировании повторную попытку проводили каждые 15 минут до успешного выполнения теста. В ОРИТ для оценки степени остаточной седации применяли шкалу RAAS. Оценивали также время нахождения в ОРИТ.

Статистическую обработку данных проводили в программе SPSS for Mac v23 (IBM, США). Количественные значения выражали в виде медиан (Me) и 25–75% перцентилей [25; 75]. Нормальность распределения величин проверяли при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Для исследования взаимосвязи количественных показателей рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Достоверность различий величин проверяли при помощи *U*-критерия Манна–Уитни (сравнения парно независимых групп данных), *z*-score Вилкоксона (сравнения связанных групп данных). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

generally accepted rules: (1) time to answer basic questions (first name, last name, age), (2) ability to take a sip of water without choking, and (3) results of the repeated subtraction test of 7 from 100 (100–7=93, 93–7=86, 86–7=79 etc). A similar test was performed before the surgery, in order to monitor the initial cognitive function.

When patients were transferred from the operating room to the intensive care unit, the degree of activation of all patients was evaluated based on the modified Aldrete score (table 2).

Besides, when a patient was admitted to the intensive care unit (ICU), their ability to sit for 1 minute without staff's assistance was evaluated. If the test failed, it was repeated every 15 minutes until the test was successful. RAAS scale was used in the ICU to assess the degree of residual sedation. The ICU stay duration was also evaluated.

Statistical data processing was performed using the SPSS for Mac v23 software (IBM, USA). Quantitative values were expressed as median (Me) and 25–75% percentiles [25; 75]. The normality of the distribution of values was tested using the Kolmogorov–Smirnov test. Spearman's rank correlation coefficient was calculated to study the relationship between quantitative parameters. The significance of differences were checked using Mann–Whitney *U*-test (comparison of pairs of independent data groups), Wilcoxon *z*-score (comparison of related groups of data). Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

The duration of the surgery in both groups and the time of cross-clamping of the carotid artery were not significantly different; their values comprized 97 ± 15 and 28 ± 11 min (desflurane group), and 93 ± 17 and 30 ± 11 min (sevoflurane group), respectively. All surgeries were performed without arterial bypass by the same surgical team.

There was no statistical difference between the groups in dose and duration of sympathomimetic support (*U*-test, $P = 0.071$).

Таблица 3. Скорость пробуждения после прекращения анестезии, Ме [25; 75].**Table 3. The rate of awakening after cessation of anesthesia, Me [25; 75].**

Parameters	Values of the parameters in groups		P
	Group 1 (n=33) Sevoflurane	Group 2 (n=34) Desflurane	
Spontaneous breathing recovery time, sec	320 [310; 340]	264.5 [244; 276.5]	0.001
Eye opening time on command, sec	654 [637.5; 676.5]	322.5 [313.5; 340.5]	0.001
Time of execution elementary commands, sec	830 [789.5; 862.5]	443.5 [430; 460.5]	0.001
Time of tracheal extubation, sec.	973 [952; 980]	541.5 [530; 571.25]	0.001
Episodes to desaturation to 90% after tracheal extubation, n	5	1	
ICU stay, minutes	360 [345; 378]	210 [200; 220]	0.001

Примечание. Spontaneous breathing recovery time, sec — время восстановления спонтанного дыхания, сек; eye opening time on command — время открывания глаз по команде; time of execution elementary commands — время выполнения элементарных команд; time of tracheal extubation — время экстубации трахеи; episodes to desaturation to/after tracheal extubation — эпизоды десатурации до/после экстубации трахеи; ICU stay, minutes — нахождение в ОРИТ, минуты.

Результаты и обсуждение

Длительность операций в обеих группах и время пережатия сонной артерии статистически значимо не различалась: в группе десфлурана — 97 ± 15 и 28 ± 11 минут, а в группе севофлурана — 93 ± 17 и 30 ± 11 минут. Все операции выполняли без наложения артериального шунта, одной и той же операционной бригадой.

Статистической разницы между группами в дозе и длительности симпатомиметической поддержки не было (*U*-критерий $p=0,071$).

Показатели, характеризующие степень активизации пациентов представили в табл. 3.

В целом, скорость восстановления реакций, характеризующих активизацию пациентов в группе десфлурана, была быстрее. Мы получили достоверное различие по таким показателям, как время открывания глаз по команде ($322,5$ [$313,5$; $340,5$] против 654 [$637,5$; $676,5$] сек $p=0,001$), время выполнения простых команд ($443,5$ [430 ; $460,5$] против 830 [$789,5$; $862,5$] сек $p=0,001$), время экстубации трахеи ($541,5$ [530 ; $571,25$] против 973 [952 ; 980] сек $p=0,001$). При выполнении теста с глотком воды (рис. 1, а) 30 пациентов (95%) в группе десфлурана справились с задачей без поперхивания в течение первых 100 секунд после экстубации трахеи, на тот же момент времени в группе севофлурана с тестом справилось лишь 10 пациентов (32 %).

У 5-и пациентов в группе севофлурана и 1-го одного пациента в группе десфлурана после переключивания с операционного стола на каталку отмечали случаи десатурации до 90%, связанные с остаточным седативным эффектом. Особо следует отметить, что все 6 случаев десатурации были у больных с избыточной массой тела (ИМТ>35), что связано, с одной стороны, с самим ожирением, а с другой — с особенностями фармакодинамики анестетиков. Количество пациентов с избыточной массой тела в обеих группах было практически одинаково — 7 в группе севофлурана (22%), 8 в группе десфлурана (24,5%).

Результаты теста на вычитание из 100 представили на рис. 1, б. Оценку проводили с учетом исходных данных по каждому пациенту. Как видно из графика, период времени в группе десфлурана, когда

Parameters characterizing the degree of patients' activation are presented in table 3.

In general, the rate of recovery of reactions characterizing patients' activation was faster in the desflurane group. data demonstrated a significant difference in such parameters as the time of opening the eyes on command (322.5 [313.5 ; 340.5] vs 654 [637.5 ; 676.5] sec, $P=0.001$), execution of simple commands (443.5 [430 ; 460.5] vs 830 [789.5 ; 862.5] sec, $P=0.001$), time to trachea extubation (541.5 [530 ; 571.25] vs 973 [952 ; 980] sec, $P=0.001$). During the water swallowing test, 30 patients (95%) in the desflurane group coped with the task without choking for the first 100 seconds after tracheal extubation; at the same time, only 10 patients (32%) coped with the test in the sevoflurane group (fig. 1, a).

In five patients of the sevoflurane group and one patient of the desflurane group, cases of desaturation to 90% associated with residual sedative effect were noted after transferring a patient from the operating table to the gurney. It should be especially noted that all 6 cases of desaturation were observed in patients with overweight (BWI>35), which is associated, on the one hand, with obesity itself, and on the other hand, with peculiarities of the pharmacodynamics of anesthetics. The number of overweight patients in both groups was almost the same: 7 patients in the sevoflurane group (22%) and 8 patients in the desflurane group (24.5%).

The results of the test «for subtraction from 100» are presented in fig. 1, b. The evaluation was carried out taking into account baseline data for each patient. As can be seen from the plot, the period of time in the desflurane group, when all patients were able to cope with this task, was 4 minutes, and in the sevoflurane group, the same period was 10 minutes. The test was considered successful, if the patient repeated his initial result in the last correct answer.

Results of the integrated assessment on the Aldrete score are presented in fig. 1, c and table 4.

According to the results of the Aldrete scoring in the desflurane group, patients had more stable blood pressure values, as well as more accurate and more conscious execution of commands. The statistical evaluation showed a significant difference between the groups ($P=0.002$).

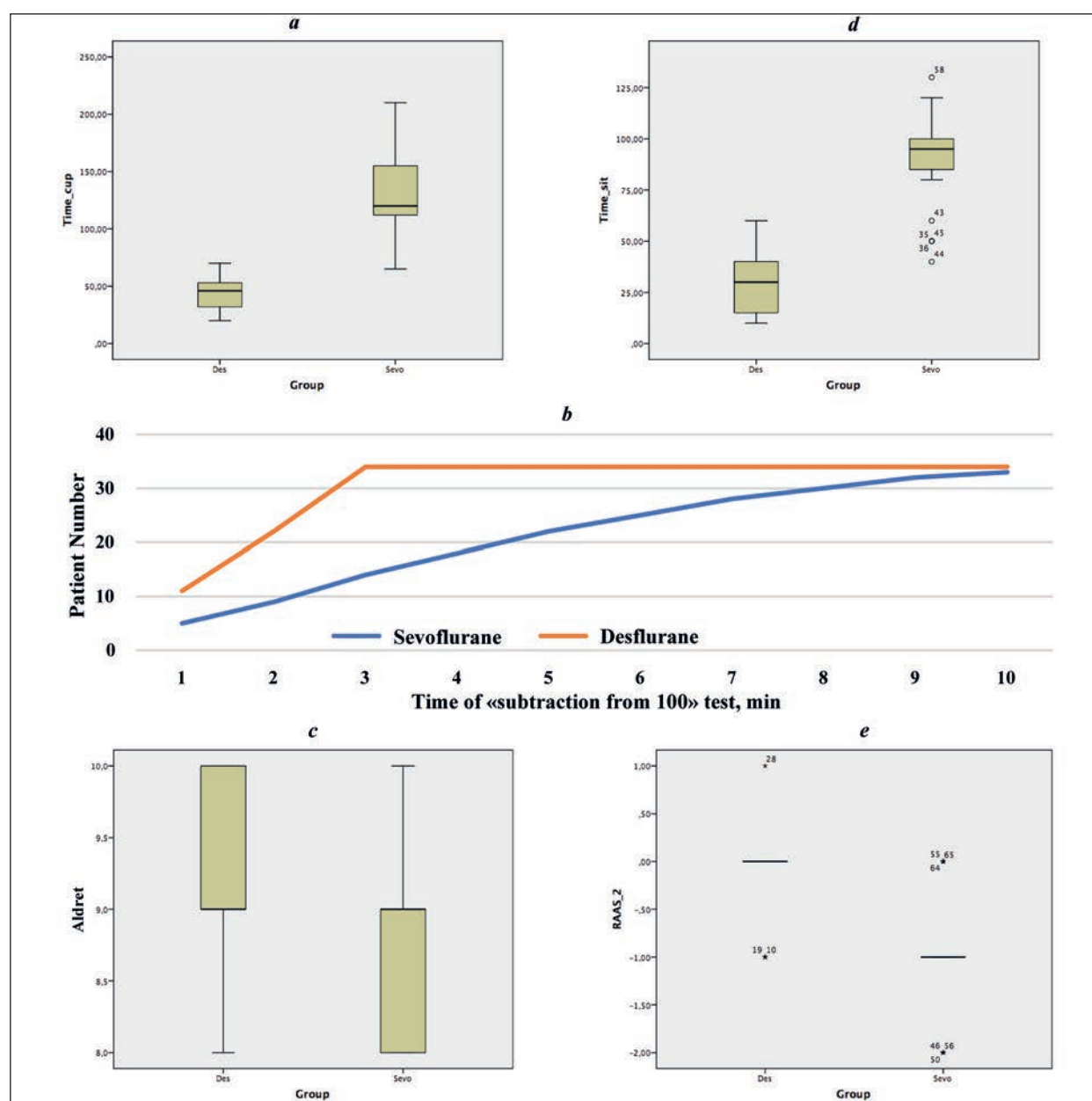


Рис. 1. Результаты тестов.

Fig. 1. Tests results.

Note. *a* – water swallowing test. The findings are presented as median (bold line) and 25 and 75 quartiles (tabs). Mann–Whitney test, $P=0.001$. *b* – results of the «subtraction from 100» test. *c* – aldrete scoring in groups. The findings are presented as median (bold line) and 25 and 75 quartiles (tabs). Mann–Whitney test, $P=0.002$. *d* – verticalization test, min. The findings are presented as median (bold line) and 25 and 75 quartiles (tabs); circles stand for outliers. Mann–Whitney test, $P=0.001$. *e* – distribution of scores according to the RAAS scale by the 2nd hour after the surgery. The findings are presented as median (bold line) and 25 and 75 quartiles (tabs); circles stand for outliers. Mann–Whitney test, $P=0.001$.

Примечание. *a* – тест с глотком воды. Данные представлены как медиана (жирная линия) и 25 и 75 квантили (усы). Критерий Манна–Уитни, $p=0,001$. *b* – результаты теста на вычитание из 100. Patient number – число пациентов; time of «subtraction from 100» test, min – время выполнения теста «вычитание из 100», мин. *c* – оценка шкалы Альдрета в группах, баллы. Данные представлены как медиана (жирная линия) и 25 и 75 квантили (усы). Критерий Манна–Уитни, $p=0,002$. *d* – тест вертикализации, мин. Данные представлены как медиана (жирная линия) и 25 и 75 квантили (усы), кружками представлены выпадающие значения, критерий Манна–Уитни, $p=0,001$. *e* – распределение баллов по шкале RAAS ко 2-у часу после операции. Данные представлены как медиана (жирная линия), звездочками представлены выпадающие значения, критерий Манна–Уитни, $p=0,001$.

все пациенты смогли справиться с этой задачей, составил 4 минуты, а в группе севофлюрана аналогичный период составил 10 минут. Тест считался успешным, если пациент повторял свой исходный результат по последнему правильному ответу.

The time from tracheal extubation till transfer to the ICU did not differ significantly in both groups. In group 1, where sevoflurane was used, this period was 16 ± 5 minutes, and in group 2 (desflurane), it was 19 ± 5 minutes ($P=0.07$).

Таблица 4. Средний бал по каждому признаку шкалы Альдрета.

Table 4. Average score for each sign in the Aldrete score.

Parameters	Values of the parameters in groups	
	Group 1 (n=33) Sevoflurane	Group 2 (n=34) Desflurane
Activity	1.8	2
Respiration	2	2
Blood pressure	1.85	1.65
Consciousness	1.5	2
SpO ₂	2	2
Total	9.15	9.65

Таблица 5. Результаты успешного выполнения теста вертикализации, n (%).

Table 5. Results of a successful verticalization test, n (%).

Parameters	Values of the parameters in groups	
	Group 1 (n=33) Sevoflurane	Group 2 (n=34) Desflurane
Upon admission to the ICU	11 (33,3)	15 (44)
15 min	19 (57,5)	25 (73,52)
60 min	24 (72,7)	34 (100)
120 min	33 (100)	

Примечание. Upon admission to the ICU — при поступлении в ОРИТ.

Результаты интегральной оценки по шкале Альдрета представлены в табл. 4 и на рис. 1, с.

По результатам шкалы Альдрета в группе десфлюрана у пациентов отмечали более стабильные цифры АД, а также более четкое и осознанное выполнение команд. При статистической оценке получили достоверную разницу между группами ($p=0,002$).

Время от экстубации трахеи до перевода в ОРИТ в обеих группах статистически значимо не различалось. В группе 1, где использовали севофлюран, этот период составил 16 ± 5 минут, а в группе 2 с использованием десфлюрана — 19 ± 5 минут ($p=0,07$).

Сразу после перевода пациента в отделение реанимации проводили тест на способность находиться в сидячем положении без посторонней помощи (тест вертикализации, табл. 5, рис. 1, d) в течение как минимум 1 минуты. При возникновении неприятных ощущений, головокружения тест прекращали и проводили повторную попытку через 15 минут.

Так в 1-й группе уже в течение первого часа все пациенты смогли находиться в сидячем положении без помощи персонала, а во 2-й группе все испытуемые смогли выполнить этот тест лишь через 2 часа после экстубации трахеи.

Для оценки степени активизации и уровня остаточной седации в отделении реанимации проводили оценку по шкале RAAS каждый час от момента поступления (табл. 6, рис. 1, e). В первые 3 часа в группе десфлюрана по данной шкале пациенты были достоверно более активны, чем в группе севофлюрана, $p=0,001$.

Таким образом, во 2-й группе уже к третьему часу от момента экстубации трахеи все пациенты имели 0 балл по шкале RAAS, а в 1-й группе — лишь к 7 часу.

Возможность перевода пациентов в профильное отделение оценивали по данным объективного осмотра и отсутствию неврологических, гемодинамических, дыхательных нарушений. Среднее время пребывания пациентов в ОРИТ в группе десфлю-

Immediately after the patient's transfer to the intensive care unit, the ability to sit without assistance (verticalization test) for at least 1 minute was tested. If discomfort and dizziness occurred, the test was discontinued and then repeated in 15 minutes (table 5, fig. 1, d).

For example, in the 1st group, all patients were able to be in a sitting position without staff's assistance over the 1st hour; and in the 2nd group, all subjects were able to perform this test only in 2 hours after tracheal extubation.

To assess the degree of activation and the level of residual sedation in the intensive care unit, the RAAS scoring was assessed every hour from the moment of admission. Within the first 3 hours, according to this scale, patients in the desflurane group were significantly more active than in the sevoflurane group, $P=0.001$ (table 6, fig. 1, e).

Therefore, in group 2, all patients had 0 points on the RAAS scale by the third hour after tracheal extubation, and in group 1, only by the 7th hour.

The possibility of patients' transfer to the specialized unit was assessed according to objective examination and absence of neurological, hemodynamic, and respiratory disorders. The average time of the ICU in the desflurane group was 3.5 ± 0.4 hours, which is significantly less than in the sevoflurane group (7.0 ± 0.5 hours, $P=0.001$).

At present, the problem of patients' activation, and especially the elderly, remains extremely urgent. Various methods of anesthesia (based on propofol, sevoflurane, and regional anesthetic techniques) are used for early activation [15–19]. This study proposes the use of desflurane-based anesthesia to achieve early activation. Our choice is based on the features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anesthetics applied, on the one hand; and on the other hand, it is based on the data of metanalysis of the use of halogen-containing anesthetics including desflurane [15–17]. It should be emphasized that the use of these

Таблица 6. Оценка пациентов по шкале RAAS, n (%).
Table 6. Evaluation of patients using the RAAS scale, n (%).

RAAS Score	Time, hours									
	1		2		3		6		7	
	Sevo	Des	Sevo	Des	Sevo	Des	Sevo	Des	Sevo	Des
-2	10 (30.3)	1 (2.9)	5 (15)							
-1	16 (48)	5 (14.7)	21 (63)	3 (8.8)	21 (63)		3 (9)			
0	6 (18)	25 (73.5)	7 (21)	30 (88)	12 (36)	34 (100)	30 (90)		33 (100)	
+1	1 (4)	3 (8.8)		1 (2.9)						
+2										

Note. For table 6 and fig. 1: Sevo — Sevoflurane, Group 1; Des — Desflurane, Group 2.

Примечание. Score — балл; time, hours — время, часы. Для табл. 6 и рис.: Sevo — севофлюран, группа 1; Des — десфлюран, группа 2.

рана составило $3,5 \pm 0,4$ часа, что достоверно меньше, чем в группе севофлюрана — $7,0 \pm 0,5$ часа, $p=0,001$.

На сегодняшний день проблема активизация пациентов, и в особенности пожилых, остается крайне актуальной. С целью ранней активизации используются различные методы анестезии (на основе пропофола, севофлюрана, регионарные методики) [15–19]. В данном исследовании для достижения ранней активизации предлагается использование анестезии на основе десфлюрана. Наш выбор основан с одной стороны особенностями фармакокинетики и фармакодинамики используемого анестетика, а с другой стороны основан на данных метаанализов применения галогенсодержащих анестетиков в том числе и десфлюрана [15–17]. Следует подчеркнуть, что использование этих препаратов весьма перспективно в отношении обеспечения интраоперационной защиты функций головного мозга от ишемии за счет механизмов фармакологического preconditionирования [20, 21].

В нашем исследовании оценивали возможность ранней активизации пожилых пациентов после операции каротидной эндалтерэктомии проведенной в условиях анестезии на основе севофлюрана и десфлюрана. Результаты, полученные в данной работе, сопоставимы с аналогичными исследованиями зарубежных авторов: так время открывания глаз и время экстубации трахеи коррелирует с данными, полученными в исследованиях Dupont [22, 23], а именно: «Среднее время, через которое пациенты открывали глаза, составило 7,2 мин при использовании десфлюрана, 13,7 мин при использовании севофлюрана и 14,3 мин при использовании изофлюрана ($p<0,0001$ для группы, получавшей препарат десфлюран по сравнению с двумя другими группами)». Среднее время экстубации трахеи составило 8,9 мин по сравнению с 18,0 и 16,2 мин, соответственно $p=0,0001$ в работе Fanelli [24].

Одним из тестов ранней активизации, используемым в исследованиях, является тест с глотком воды. В нашем исследовании время выполнения теста было минимально в группе десфлюрана, что также было подтверждено в работе McKay [25] (рис. 2).

Одним из важных результатов выполненной работы явилось то, что благодаря более ранней активизации пациентов в группе десфлюрана,

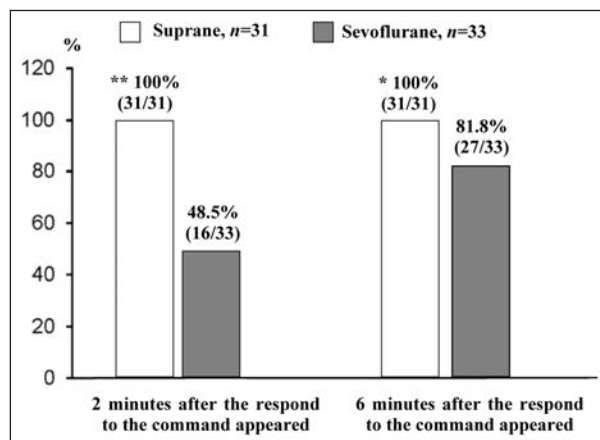


Рис. 2. Пациенты, которые могут глотать без кашля или слюноотечения (%).

Fig. 2. Patients who can swallow without cough and salivation (%).
Note. * — $P<0.05$ vs. sevoflurane; ** — $P\leq 0.001$ vs. sevoflurane.

Примечание. Minutes after the respond to the command appeared — минуты после появления реакции на команды. * — $p<0,05$ по сравнению с севофлюраном; ** — $p\leq 0,001$ по сравнению с севофлюраном.

drugs is very promising in terms of providing intraoperative protection of brain functions from ischemia due to the pharmacological preconditioning mechanisms [20, 21].

In our study, we evaluated the possibility of early activation of elderly patients after carotid endarterectomy performed under anesthesia based on sevoflurane and desflurane. Results obtained in this study are comparable with similar studies of international authors: for example, the time of eye opening and time of tracheal extubation correlate with data obtained in studies by Dupont [22, 23], namely: «Emergence time for eye opening was 7.2 (4.8) min for desflurane, 13.7 (8.6) min for sevoflurane and 14.3 (11.0) min for isoflurane ($P<0.0001$ for the desflurane group vs. the other two)». The average time of tracheal extubation was 8.9 minutes compared to 18.0 and 16.2 minutes, respectively, ($P=0.0001$, Fanelli [24]).

The water swallowing test is one of the early activation tests used in studies. In our study, the test execution time was minimal in the desflurane group, which was also confirmed by McKay [25] (fig. 2).

One of the important results of the performed study was that the time of the ICU stay was reduced

время нахождения в ОРИТ было снижено в 2 раза по сравнению с группой севофлурана. Это чрезвычайно важно для профилактики различных послеоперационных осложнений и, в частности, когнитивных нарушений и развития делириозных состояний, что подтверждается в работах Heavner [26], Juvin [23, 27], De Hert [28–30].

Особенное значение ранняя активизация имеет у пожилых пациентов с избыточной массой тела (ИМТ>35), которых в нашем исследовании было 14 человек. Учитывая избыточный вес, у данных пациентов более высокие риски развития послеоперационных осложнений, таких как внутрибольничная пневмония, тромбоз глубоких вен, эмболические осложнения. Преимущества десфлюрановой анестезии у этой категории больных заключаются в более раннем восстановлении сознания, более быстрой возможности вертикализации, а также отсутствием седативного эффекта в раннем послеоперационном периоде. В связи с небольшим количеством таких пациентов в нашем исследовании мы не можем привести статистических данных, но четкая положительная тенденция в этом отношении при десфлюрановой анестезии прослеживается. Эти ориентировочные данные согласуются с исследованием Strum [31], De Baerdemaeker [32], La Colla [33], Juvin [23, 27].

В независимости от группы пациентов наибольшее внимание интраоперационно уделяли поддержанию адекватной перфузии головного мозга (стабильность гемодинамики, доплерография, церебральная оксиметрия). Стабильность гемодинамики для пожилых больных с распространенным атеросклерозом очень важна, поскольку адекватная перфузия головного мозга на всех этапах операции, и в том числе и во время пережатия сонной артерии способствует снижению риска развития неврологических осложнений [34], которые в свою очередь во многом лимитируют возможность начала ранней активизации пациента.

В данном исследовании при использовании анестетиков в концентрациях до 1 МАК в обеих группах мы не выявили выраженных гемодинамических нарушений. Однако следует отметить, что при повышении концентрации вдыхаемого анестетика до 1,3 МАК, более стабильные гемодинамические показатели были в группе, где использовался севофлюран. Для коррекции гипотензии использовали норадреналин в небольших дозах (50–150 нг/кг/мин). Частота и примененные дозы симпатомиметиков в обеих группах значимо не отличались (85% в группе севофлурана, 80% в группе десфлюрана).

Следует подчеркнуть, что такие препараты как десфлюран и севофлюран обеспечивают гемодинамическую стабильность [28–30, 35, 36].

Десатурацию у пациентов после анестезии и во время перекладывания чаще встречали в группе севофлурана, а именно у пациентов с морбидным

by 2-fold compared to the sevoflurane group due to the earlier activation of patients in the desflurane group. This is extremely important for prevention of various postoperative complications and, in particular, cognitive impairment and the development of delirious conditions, as confirmed in the works of Heavner [26], Juvin [23, 27], De Hert [28–30].

The early activation is of particular importance in elderly patients with overweight (BMI>35); in our study, there were 14 such patients. Taking into account the overweight, these patients were at a higher risk of postoperative complications, such as nosocomial pneumonia, deep vein thrombosis, and embolic complications. The advantages of desflurane anesthesia in this category of patients include earlier recovery of consciousness, faster possibility of verticalization, as well as the absence of sedative effect in the early postoperative period. Due to the small number of such patients in our study, we can not provide statistical data, but a clear positive trend with desflurane-based anesthesia can be seen. These approximate data are consistent with studies of Strum [31], De Baerdemaeker [32], La Colla [33], Juvin [23, 27].

Regardless of the group of patients, the greatest attention was paid to the maintenance of adequate cerebral perfusion (hemodynamic stability, dopplerography, cerebral oximetry). Hemodynamic stability is very important for elderly patients with advanced atherosclerosis, since adequate cerebral perfusion at all stages of surgery, including carotid artery clamping, helps to reduce the risk of neurological complications [34], which in turn largely limit the possibility of early patient's activation.

In this study, we did not observe any significant hemodynamic disorders when using anesthetics at concentrations up to 1 MAC in both groups. However, it should be noted that with an increase in the concentration of the inhaled anesthetic up to 1.3 MAC, more stable hemodynamic parameters were in the sevoflurane group. Small doses of norepinephrine were used to correct hypotension (50–150 ng/kg/min). The frequency of dosing and doses of sympathomimetics in both groups did not differ significantly (85% in the sevoflurane group, 80 % in the desflurane group)

It should be emphasized that such drugs as desflurane and sevoflurane provide hemodynamic stability [28–30, 35, 36].

Desaturation in patients after anesthesia and during shifting was more common in the sevoflurane group, namely in patients with morbid obesity. Apparently, this is due to its greater lipophilicity compared to desflurane. In the desflurane group, there was only one case of desaturation in a patient with BMI>35. Similar results were obtained in studies of Strum [31] and Juvin [23, 26].

The modified Aldrete scale allows to perform integral assessment of patients based on the known clinical signs during their transfer from the operating room. When assessing patients using this scale, the

ожирением. По видимому, это связано с его большей, чем у десфлурана, липофильностью. В группе десфлурана был только один случай десатурации у пациента с ИМТ>35. Сходные результаты получены в исследованиях Strum[32], Juvin [23, 26].

Модифицированная шкала Альдрете позволяет произвести интегральную оценку состояния пациентов при переводе из операционной по общеизвестным клиническим признакам. При оценке пациентов по этой шкале количество баллов в группе десфлурана было больше, чем в группе севофлурана.

При оценке пациентов по шкале RAAS следует отметить, что в группе десфлурана пациенты быстрее «возвращаются» к исходному уровню бодрствования, чем в группе севофлурана. Это позволяет проводить более уверенную и осознанную самим пациентом активизацию, что само по себе является положительным эмоциональным фактором.

Заключение

Анестезия с использованием десфлурана обеспечивает более быстрое в сравнении с севофлураном пробуждение и активизацию пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии, что позволяет в большей степени осуществлять прото-

кол ускоренного выздоровления. Кроме того, анестезия на основе десфлурана обладает отличной управляемостью, меньшим отрицательным влиянием на гемодинамику (в коридоре концентрации до 1,3 МАК).

When assessing patients using the RAAS scale, it should be noted that in the desflurane group, patients return to the baseline level of wakefulness faster than in the sevoflurane group. This allows to perform a more confident and conscious patient's activation, which itself is a positive emotional factor.

Conclusion

Desflurane-based anesthesia provides faster awakening and activation of elderly patients after carotid endarterectomy than the sevoflurane-based one, which allows to implement the fast-track recovery protocol to a greater extent. In addition, the desflurane-based anesthesia within the concentration range of up to 1.3 MAC is characterized by excellent manageability and less negative impact on the hemodynamics.

Литература

1. Narbutas K., Lekas R., Rimkiene A., Civiškiene G. Characteristics of general anesthesia in the investigation of heart electrophysiology. *Medicina (Kaunas)*. 2002; 38 (8): 843–848. DOI: PMID: 12474758
2. Turrentine F.E., Wang H., Simpson V.B., Jones R.S. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 203 (6): 865–877. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.026. PMID: 17116555
3. Коркушко О.В. Гериатрические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. В кн.: Чазов Е.И. (ред.). Болезни сердца и сосудов. т.4. М.: Медицина; 1992: 5–33. ISBN 5-225-02172-7
4. Шифман Е.М. Новые способы суб- и эпидуральной анальгезии. В кн.: Зильбер А.П. Актуальные проблемы медицины критических состояний. Петрозаводск; 1997: 6–29.
5. El-Baz N., Goldin M. Continuous epidural infusion of morphine for pain relief after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 93 (6): 878–883. DOI: PMID: 2952842
6. Van Ackern K., List W.F., Albrecht M. Anaesthesiologie und Intensivmedizin 217. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1991: 45–52.
7. Carter J., Philp Sh., Arora V. Early discharge after major gynaecological surgery: advantages of fast track surgery. *Open J. Obstet. Gynec.* 2011; 1 (1): 1–5. DOI: 10.4236/ojog.2011.11001
8. Grigoros I. Fast track surgery. *J. de Chirurgie Iasi*. 2007; 3 (2): 89–91.
9. Plodr M., Ferko A. Fast track in surgery. *Rozhl. Chir.* 2005; 84 (11): 557–560. PMID: 16334937
10. Wang G., Jiang Z.W., Xu J., Gong J.F., Bao Y., Xie L.F., Li J.S. Fast track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: a randomized clinical trial. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (5): 671–676. DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.671. PMID: 21350719
11. Wilmore D.W., Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *Br. Med. J.* 2001; 322 (7284): 473–476. DOI: 10.1136/bmj.322.7284.473. PMID: 11222424
12. Zonca P., Stigler J., Maly T., Neoral C., Hajek M., Stiglerova S. Do we really apply fast track surgery? *Bratisl. Lek. Listy*. 2008; 109 (2): 61–65. PMID: 18457311
13. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W., Demartines N., Roulin D., Francis N., McNaught C.E., Macfie J., Liberman A.S., Soop M., Hill A., Kennedy R.H., Lobo D.N., Fearon K., Ljungqvist O.; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J. Surg.* 2013; 37 (2): 259–284. DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0. PMID: 23052794
14. Скобелев Е.И., Пасечник И.Н., Рыбинцев В.Ю. Ингаляционная анестезия как компонент программы ускоренного восстановления после хирургических операций. *Доктор.Ру*. 2015; 15-16: 32–36.

References

1. Narbutas K., Lekas R., Rimkiene A., Civiškiene G. Characteristics of general anesthesia in the investigation of heart electrophysiology. *Medicina (Kaunas)*. 2002; 38 (8): 843–848. DOI: PMID: 12474758
2. Turrentine F.E., Wang H., Simpson V.B., Jones R.S. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 203 (6): 865–877. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.026. PMID: 17116555
3. Korkushko O.V. Geriatric aspects of cardiovascular disease. In: Chazov E.I. (ed.). Diseases of the heart and blood vessels. v.4. Moscow: Meditsina Publishers; 1992: 5–33. ISBN 5-225-02172-7. [In Russ.]
4. Shifman E.M. New ways of sub- and epidural analgesia. In: Zilber A.P. Actual problems of medicine of critical conditions. Petrozavodsk; 1997: 6–29. [In Russ.]
5. El-Baz N., Goldin M. Continuous epidural infusion of morphine for pain relief after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 93 (6): 878–883. DOI: PMID: 2952842
6. Van Ackern K., List W.F., Albrecht M. Anaesthesiologie und Intensivmedizin 217. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1991: 45–52.
7. Carter J., Philp Sh., Arora V. Early discharge after major gynaecological surgery: advantages of fast track surgery. *Open J. Obstet. Gynec.* 2011; 1 (1): 1–5. DOI: 10.4236/ojog.2011.11001
8. Grigoros I. Fast track surgery. *J. de Chirurgie Iasi*. 2007; 3 (2): 89–91.
9. Plodr M., Ferko A. Fast track in surgery. *Rozhl. Chir.* 2005; 84 (11): 557–560. PMID: 16334937
10. Wang G., Jiang Z.W., Xu J., Gong J.F., Bao Y., Xie L.F., Li J.S. Fast track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: a randomized clinical trial. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (5): 671–676. DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.671. PMID: 21350719
11. Wilmore D.W., Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *Br. Med. J.* 2001; 322 (7284): 473–476. DOI: 10.1136/bmj.322.7284.473. PMID: 11222424
12. Zonca P., Stigler J., Maly T., Neoral C., Hajek M., Stiglerova S. Do we really apply fast track surgery? *Bratisl. Lek. Listy*. 2008; 109 (2): 61–65. PMID: 18457311
13. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W., Demartines N., Roulin D., Francis N., McNaught C.E., Macfie J., Liberman A.S., Soop M., Hill A., Kennedy R.H., Lobo D.N., Fearon K., Ljungqvist O.; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J. Surg.* 2013; 37 (2): 259–284. DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0. PMID: 23052794
14. Skobelev E.I., Pasechnik I.N., Rybinsev V.Yu. Inhalation anesthesia as part of enhanced-recovery-after-surgery approach. *Doktor.Ru*. 2015; 15-16: 32–36. [In Russ.]

15. Dexter F., Bayman E.O., Epstein R.H. Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane. *Anesth. Analg.* 2010; 110 (2): 570-580. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181b5dcb7. PMID: 19820242
16. Agoliat A., Dexter F., Lok J., Masursky D., Sarwar M.F., Stuart S.B., Bayman E.O., Epstein R.H. Meta-analysis of average and variability of time to extubation comparing isoflurane with desflurane or isoflurane with sevoflurane. *Anesth. Analg.* 2010; 110 (5): 1433-1439. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d58052. PMID: 20418303
17. Wachtel R.E., Dexter F., Epstein R.H., Ledolter J. Meta-analysis of desflurane and propofol average times and variability in times to extubation and following commands. *Can. J. Anaesth.* 2011; 58 (8): 714-724. DOI: 10.1007/s12630-011-9519-1. PMID: 21630118
18. Yasuda N., Targ A.G., Eger E.I.2nd. Solubility of 1-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth. Analg.* 1989; 69 (3): 370-373. DOI: 10.1213/00000539-198909000-00016. PMID: 2774233
19. Bilotta F., Doronzio A., Cuzzone V., Caramia R., Rosa G.; PINOCCHIO Study Group. Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: a prospective randomized trial. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2009; 21 (3): 207-213. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181a19c52. PMID: 19542997
20. Li L., Saijin H., Xie J., Ma L., Xue L., Wang W., Liang W., Yu Q. Sevoflurane preconditioning induced endogenous neurogenesis against ischemic brain injury by promoting microglial activation. *Oncotarget.* 2017; 8 (17): 28544-28557. DOI: 10.18632/oncotarget.15325. PMID: 28212538
21. Sedlic F., Pravic D., Ljubkovic M., Marinovic J., Stadnicka A., Bosnjak Z.J. Differences in production of reactive oxygen species and mitochondrial uncoupling as events in the preconditioning signaling cascade between desflurane and sevoflurane. *Anesth. Analg.* 2009; 109 (2): 405-411. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a93ad9. PMID: 19608810
22. Dupont J., Tavernier B., Ghosez Y., Durinck L., Thevenot A., Moktadir-Chalons N., Ruysfelaere-Moises L., Declercq N., Scherpereel P. Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br. J. Anaesth.* 1999; 82 (3): 355-359. DOI: 10.1093/bja/82.3.355. PMID: 10434815
23. Juvin P., Vadam C., Malek L., Dupont H., Marmuse J.P., Desmonts J.M. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesth. Analg.* 2000; 91 (3): 714-719. DOI: 10.1097/00000539-200009000-00041. PMID: 10960406
24. Fanelli G., Berti M., Casati A. Fast-track anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, multicentre, blind comparison of desflurane-remifentanyl or sevoflurane-remifentanyl. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2006; 23 (10): 861-868. DOI: 10.1017/S0265021506000718. PMID: 16723051
25. McKay R.E., Malhotra A., Cakmakaya O.S., Hall K.T., McKay W.R., Apfel C.C. Effect of increased body mass index and anaesthetic duration on recovery of protective airway reflexes after sevoflurane vs desflurane. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104 (2): 175-182. DOI: 10.1093/bja/aep374. PMID: 20037150
26. Heavner J.E., Kaye A.D., Lin B.K., King T. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91 (4): 502-506. DOI: 10.1093/bja/aeg221. PMID: 14504150
27. Juvin P., Servin F., Giraud O., Desmonts J.M. Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. *Anesth. Analg.* 1997; 85 (3): 647-651. DOI: 10.1097/00000539-199709000-00029. PMID: 9296424
28. De Hert S.G., Van der Linden P.J., Cromheecke S., Meeus R., ten Broecke P.W., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2004; 101 (1): 9-20. DOI: 10.1097/00000542-200407000-00005. PMID: 15220766
29. De Hert S.G., Cromheecke S., ten Broecke P.W., Mertens E., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E., Van der Linden P.J. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology.* 2003; 99 (2): 314-323. DOI: 10.1097/00000542-200308000-00013. PMID: 12883404
30. De Hert S.G., ten Broecke P.W., Mertens E., Van Sommeren E.W., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology.* 2002; 97 (1): 42-49. DOI: 10.1097/00000542-200207000-00007. PMID: 12131102
31. Strum E.M., Szenohradszki J., Kaufman W.A., Anthone G.J., Manz I.L., Lumb P.D. Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: a prospective, randomized study. *Anesth. Analg.* 2004; 99 (6): 1848-1853. DOI: 10.1213/01.ANE.0000136472.01079.95. PMID: 15562085
32. De Baerdemaeker L.E., Struys M.M., Jacobs S., Den Blauwen N.M., Bossuyt G.R., Pattyn P., Mortier E.P. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an 'inhalation bolus' technique. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91 (5): 638-650. DOI: 10.1093/bja/aeg236. PMID: 14570784
33. La Colla L., Albertin A., La Colla G., Mangano A. Faster wash-out and recovery for desflurane vs sevoflurane in morbidly obese patients when no premedication is used. *Br. J. Anaesth.* 2007; 99 (3): 353-358. DOI: 10.1093/bja/aem197. PMID: 17621601
34. Sakai E.M., Connolly L.A., Klauck J.A. Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane. *Anesth. Analg.* 2010; 110 (2): 570-580. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181b5dcb7. PMID: 19820242
16. Agoliat A., Dexter F., Lok J., Masursky D., Sarwar M.F., Stuart S.B., Bayman E.O., Epstein R.H. Meta-analysis of average and variability of time to extubation comparing isoflurane with desflurane or isoflurane with sevoflurane. *Anesth. Analg.* 2010; 110 (5): 1433-1439. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d58052. PMID: 20418303
17. Wachtel R.E., Dexter F., Epstein R.H., Ledolter J. Meta-analysis of desflurane and propofol average times and variability in times to extubation and following commands. *Can. J. Anaesth.* 2011; 58 (8): 714-724. DOI: 10.1007/s12630-011-9519-1. PMID: 21630118
18. Yasuda N., Targ A.G., Eger E.I.2nd. Solubility of 1-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth. Analg.* 1989; 69 (3): 370-373. DOI: 10.1213/00000539-198909000-00016. PMID: 2774233
19. Bilotta F., Doronzio A., Cuzzone V., Caramia R., Rosa G.; PINOCCHIO Study Group. Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: a prospective randomized trial. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2009; 21 (3): 207-213. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181a19c52. PMID: 19542997
20. Li L., Saijin H., Xie J., Ma L., Xue L., Wang W., Liang W., Yu Q. Sevoflurane preconditioning induced endogenous neurogenesis against ischemic brain injury by promoting microglial activation. *Oncotarget.* 2017; 8 (17): 28544-28557. DOI: 10.18632/oncotarget.15325. PMID: 28212538
21. Sedlic F., Pravic D., Ljubkovic M., Marinovic J., Stadnicka A., Bosnjak Z.J. Differences in production of reactive oxygen species and mitochondrial uncoupling as events in the preconditioning signaling cascade between desflurane and sevoflurane. *Anesth. Analg.* 2009; 109 (2): 405-411. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a93ad9. PMID: 19608810
22. Dupont J., Tavernier B., Ghosez Y., Durinck L., Thevenot A., Moktadir-Chalons N., Ruysfelaere-Moises L., Declercq N., Scherpereel P. Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br. J. Anaesth.* 1999; 82 (3): 355-359. DOI: 10.1093/bja/82.3.355. PMID: 10434815
23. Juvin P., Vadam C., Malek L., Dupont H., Marmuse J.P., Desmonts J.M. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesth. Analg.* 2000; 91 (3): 714-719. DOI: 10.1097/00000539-200009000-00041. PMID: 10960406
24. Fanelli G., Berti M., Casati A. Fast-track anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, multicentre, blind comparison of desflurane-remifentanyl or sevoflurane-remifentanyl. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2006; 23 (10): 861-868. DOI: 10.1017/S0265021506000718. PMID: 16723051
25. McKay R.E., Malhotra A., Cakmakaya O.S., Hall K.T., McKay W.R., Apfel C.C. Effect of increased body mass index and anaesthetic duration on recovery of protective airway reflexes after sevoflurane vs desflurane. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104 (2): 175-182. DOI: 10.1093/bja/aep374. PMID: 20037150
26. Heavner J.E., Kaye A.D., Lin B.K., King T. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91 (4): 502-506. DOI: 10.1093/bja/aeg221. PMID: 14504150
27. Juvin P., Servin F., Giraud O., Desmonts J.M. Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. *Anesth. Analg.* 1997; 85 (3): 647-651. DOI: 10.1097/00000539-199709000-00029. PMID: 9296424
28. De Hert S.G., Van der Linden P.J., Cromheecke S., Meeus R., ten Broecke P.W., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2004; 101 (1): 9-20. DOI: 10.1097/00000542-200407000-00005. PMID: 15220766
29. De Hert S.G., Cromheecke S., ten Broecke P.W., Mertens E., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E., Van der Linden P.J. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology.* 2003; 99 (2): 314-323. DOI: 10.1097/00000542-200308000-00013. PMID: 12883404
30. De Hert S.G., ten Broecke P.W., Mertens E., Van Sommeren E.W., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology.* 2002; 97 (1): 42-49. DOI: 10.1097/00000542-200207000-00007. PMID: 12131102
31. Strum E.M., Szenohradszki J., Kaufman W.A., Anthone G.J., Manz I.L., Lumb P.D. Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: a prospective, randomized study. *Anesth. Analg.* 2004; 99 (6): 1848-1853. DOI: 10.1213/01.ANE.0000136472.01079.95. PMID: 15562085
32. De Baerdemaeker L.E., Struys M.M., Jacobs S., Den Blauwen N.M., Bossuyt G.R., Pattyn P., Mortier E.P. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an 'inhalation bolus' technique. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91 (5): 638-650. DOI: 10.1093/bja/aeg236. PMID: 14570784
33. La Colla L., Albertin A., La Colla G., Mangano A. Faster wash-out and recovery for desflurane vs sevoflurane in morbidly obese patients when no premedication is used. *Br. J. Anaesth.* 2007; 99 (3): 353-358. DOI: 10.1093/bja/aem197. PMID: 17621601
34. Sakai E.M., Connolly L.A., Klauck J.A. Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane.

- rane. *Pharmacotherapy*. 2005; 25 (12): 1773-1788. DOI: 10.1592/phco.2005.25.12.1773. PMID: 16305297
35. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G., Scandroglio A.M., Maselli D., De Luca M., Marchetti C., Crescenzi G., Zangrillo A. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 20 (4): 477-483. DOI: 10.1053/j.jvca.2006.05.012. PMID: 16884976
36. Tritapepe L, Landoni G., Guarracino F, Pompei F., Crivellari M., Maselli D., De Luca M., Fochi O., D'Avolio S., Bignami E., Calabrò M.G., Zangrillo A. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007; 24 (4): 323-331. DOI: 10.1017/S0265021506001931. PMID: 17156509

Поступила 07.11.18

- rane. *Pharmacotherapy*. 2005; 25 (12): 1773-1788. DOI: 10.1592/phco.2005.25.12.1773. PMID: 16305297
35. Guarracino F, Landoni G., Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G., Scandroglio A.M., Maselli D., De Luca M., Marchetti C., Crescenzi G., Zangrillo A. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 20 (4): 477-483. DOI: 10.1053/j.jvca.2006.05.012. PMID: 16884976
36. Tritapepe L, Landoni G., Guarracino F, Pompei F., Crivellari M., Maselli D., De Luca M., Fochi O., D'Avolio S., Bignami E., Calabrò M.G., Zangrillo A. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007; 24 (4): 323-331. DOI: 10.1017/S0265021506001931. PMID: 17156509

Received 07.11.18

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЛЕНДАРЬ КОНФЕРЕНЦИЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 2019

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 Conference

Тайпей • esicm.org

14–16 апреля

ESICM Live: 32nd Annual Congress

Берлин, Германия • esicm.org

13–17 мая

Anesthesiology Update 2019

Бостон, США • anesthesiology.hmscme.com

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

Измерения глубинной температуры тела человека методом пассивной акустической термометрии

А. А. Аносов¹, И. С. Балашов², А. В. Ерофеев¹, Ю. С. Жданкина¹,
А. А. Шаракшанэ³, А. Д. Мансфельд⁴

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

³ Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН,
Россия, 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, к. 7

⁴ Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН,
Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, д. 46

Measurement of the Core Human Body Temperature by Means of Passive Acoustic Thermometry

Andrey A. Anosov¹, Ivan S. Balashov², Alexander V. Erofeev¹, Yuliya S. Zhdankina¹,
Alexander A. Sharakshane³, Anatoly D. Mansfel'd⁴

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

² V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia,
4 Academic Oparin Str., 117997 Moscow, Russia

³ V. A. Kotelnikov Institute of Radio-Engineering and Electronics, RAS,
11 Mokhovaya Str., Bldg. 7, 125009 Moscow, Russia

⁴ Federal Research Center Institute of Applied Physics, RAS,
46 Ulyanov Str., 603950 Nizhny Novgorod, Russia

Цель исследования. Установить возможность использования пассивной акустической термометрии для измерения глубинной температуры участков тела человека.

Материалы и методы. Тепловое акустическое излучение измеряли многоканальным акустотермографом с пороговой чувствительностью 0,3°C при времени интегрирования 10 с. Для измерения поверхностной температуры использовали портативный компьютерный инфракрасный термограф с чувствительностью 0,1°C.

Результаты исследования. Измерения теплового акустического излучения правого подреберья испытуемого провели, чтобы получить интегральную температуру печени после приема испытуемым сахара. Одновременно проводили измерения концентрации глюкозы в крови. В течение полутора часов содержание глюкозы выросло от 4 до 8 ммоль/л, после чего начало снижаться. С задержкой в полчаса после увеличения концентрации глюкозы измеряемая акустическая температура увеличилась на 2°C. Модельный расчет показал, что температура печени при этом увеличилась с 37 до 38°C.

Заключение. Показали, что пассивную акустическую термометрию можно использовать для измерения глубинной температуры участков тела человека. Предложенный метод может быть востребован в медицине критических состояний.

Ключевые слова: тепловое акустическое излучение; глубинная температура; поверхностная температура; температура печени; уравнение теплопроводности с учетом кровотока

The purpose of the study. To determine whether it is possible to use passive acoustic thermometry to measure the core temperature of human body regions.

Materials and methods. Thermal acoustic radiation was measured by a multichannel acoustic thermograph with a threshold sensitivity of 0.3°C at an integration time of 10 s. A portable computer infrared thermograph with a sensitivity of 0.1°C was used to measure the superficial temperature.

Results. Measurements of thermal acoustic radiation of the right hypochondrium of the study subject were carried out to obtain an integral temperature of the liver after intake of sugar. At the same time, blood glucose concentrations were measured. The glucose level increased from 4 to 8 mmol/l within an hour and a half; then it began to decline. The acoustic radiation temperature increased by 2°C with a half an hour delay after the increase in the glucose level. Model calculation showed that the liver temperature increased from 37 to 38°C.

Адрес для корреспонденции:

Юлия Сергеевна Жданкина
E-mail: juliaszd@yandex.ru

Correspondence to:

Julia S. Szdankina
E-mail: juliaszd@yandex.ru

Conclusion. It was shown that passive acoustic thermometry can be used to measure the core temperature of different regions of the human body. The proposed method may be useful in the emergency medicine.

Keywords: thermal acoustic radiation; core temperature; superficial temperature; liver temperature; heat conduction equation taking into account blood flow

DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-39-46

Введение

При критических состояниях организма, связанных с гипер- и гипотермией, важно с погрешностью около $0,5^{\circ}\text{C}$ осуществить безболезненные, неинвазивные измерения глубинной температуры [1]. Например, в работе [2], где рассмотрены возможные применения терапевтической гипотермии в реаниматологии, в требованиях к технологии проведения гипотермии указана необходимость контроля температуры «теплового ядра» тела человека. В работе [3], посвященной исследованию лихорадки при родах с обезболиванием, измерения температуры тела проводили до обезболивания, каждый час после обезболивания и в течение часа после родов.

Разница между температурой внутренних органов и поверхностью кожи может составлять до $5\text{--}10^{\circ}\text{C}$ [4], что определяет задачу измерения именно глубинной, а не поверхностной температуры тела. Магниторезонансная (МР) термометрия в будущем позволит решить эту задачу [5] в клинических условиях. В обзоре [6] обобщаются достижения в области МР-термометрии, приводятся практические соображения, обсуждаются проблемы, ограничивающие точность измерения температуры *in vivo*, пространственное и временное разрешение метода. Однако этот метод требует дорогого оборудования, обученного персонала и специально подготовленных помещений. Поэтому наличие альтернативных безболезненных методов крайне актуально, особенно в условиях дефицита времени, когда необходимо оценить состояние пациента. Для измерения глубинной температуры тела человека предлагают использовать пассивную акустическую термометрию, физической основой которой является регистрация собственного теплового акустического излучения организма [7, 8].

В медицине для измерения температуры тела используется регистрация его собственного электромагнитного излучения в инфракрасном диапазоне (ИК термометрия). Однако этот метод, в отличие от акустической термометрии, дает информацию не о глубинной температуре, а о температуре поверхности тела. Расчеты показывают [9], что акустотермометрия позволяет измерить температуру на глубине вплоть до $3\text{--}8\text{ см}$, в объеме около 1 см^3 с погрешностью $0,5\text{--}1^{\circ}\text{C}$ за время порядка одной минуты. В литературе представлены экспериментальные результаты акустотермометрических исследований на модельных объектах различной природы [10–12]. В исследованиях,

Introduction

Since critical illness associates with hyper — and hypothermia, it is important to carry out painless, non-invasive measurements of the core temperature at an accuracy of 0.5°C [1]. For example, in a paper [2], where possible application of therapeutic hypothermia in the intensive care were considered, the requirements for the hypothermia technique indicated the need to monitor the temperature of the thermal core of the human body. In another study the discussing fever in childbirth with anesthesia, body temperature measurements were carried out before anesthesia, every hour after anesthesia and for an hour after delivery [3].

The difference between the visceral temperature and the skin surface can be up to $5\text{--}10^{\circ}\text{C}$ [4], which requires measurements of the core temperature, but not the superficial one. Magnetic resonance (MR) thermometry might allow to solve this problem in the future in a clinical setting [5]. A review [6] has summarized achievements in the field of MR thermometry, provided practical considerations, discussed the problems that limit the accuracy of temperature measurement *in vivo*, as well as spatial and temporal resolution of the method. However, this method requires expensive equipment, trained personnel and specifically prepared facilities. Therefore, the availability of alternative painless methods is urgently needed, especially due to the shortage of time when it is necessary to diagnose patient's condition. Passive acoustic thermometry is proposed to measure the core body temperature; the physical basis of this technique is the registration of the body's own thermal acoustic radiation [7, 8].

Registration of body's own electromagnetic radiation in the infrared range (IR thermometry) is used to measure the body temperature in medicine. However, unlike acoustic thermometry this method provides information not on the core temperature, but on the temperature of the body surface. Calculations [9] have demonstrated that acoustic thermometry allows to measure the temperature at a depth of up to $3\text{--}8\text{ cm}$, in a volume of about 1 cm^3 accurate within $0.5\text{--}1^{\circ}\text{C}$ within about one minute. Various publications described experimental results of acoustic thermometric studies with model objects of different nature [10–12]. Clinical studies assessed changes in blood flow and heat production in the gastrocnemius muscle [13] and forearm [14].

We will present clinical examples of application of the acoustic thermometry. Measurements of the core brain temperature were carried out in patients

проведенных на испытуемых, изучали изменение кровотока и теплопродукции в икроножной мышце [13] и предплечье [14].

Отметим клинические примеры использования акустотермометрии. Были проведены измерения глубинной температуры мозга пациентов реанимационного отделения НИИ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко, у которых частично отсутствовали кости черепа [15]. В ЦКБ РАН в течение процедуры лазерной гипертермии щитовидной железы был проведен акустотермометрический мониторинг результатов нагрева [16].

Если анализировать измерения температуры печени, проведенные без использования МР-термометрии, то можно указать две работы. В работе [17] с помощью ИК-термометрии у испытуемых измерялась температура кожи в области печени после приема глюкозы. При этом никаких значимых изменений температуры поверхности тела не было зарегистрировано, что авторы связывают с рассеиванием тепла. Этот результат указывает на важность измерения именно глубинной температуры тела. В работе [18] испытуемые принимали глюкозу, для измерений использовалась радиотермография, датчики размещались на поверхности тела. Было зарегистрировано некоторое повышение температуры.

Цель исследования — установить возможность использования пассивной акустической термометрии для измерения глубинной температуры участков тела человека.

Материал и методы

Тепловое акустическое излучение измеряли многоканальным акустотермографом [19], разработанным в Институте прикладной физики РАН, Нижний Новгород (полоса пропускания 1,6–2,5 МГц, пороговая чувствительность при времени интегрирования 10 с — 0,3°C, диаметр датчиков 8 мм). Для акустического согласования между телом и датчиком на кожу наносили стандартный гель для УЗИ. Принимаемые датчиками акустические сигналы преобразовывались в электрические, усиливались, проходили через квадратичный детектор и усреднялись в течение 30 мс. С выхода акустотермографа сигналы подавались на 14-и разрядный многоканальный АЦП E14-140 (ЗАО «L-Card», Москва, Россия) с частотой дискретизации 1 кГц на один канал и поступали в компьютер. Разработанная программа проводила дальнейшее усреднение данных.

Для измерения поверхностной температуры тела человека использовали портативный компьютерный термограф ИРТИС-2000 (ООО «Иртис», Москва, Россия) с чувствительностью 0,1°C, регистрировавший тепловое электромагнитное излучение в диапазоне 3–5 мкм.

Измерения концентрации глюкозы в крови проводили глюкометром «Contour TS» (Bayer, Германия), который регистрирует уровень глюкозы в диапазоне 0,6–33,3 ммоль/л. Погрешность измерения не превышала 3%.

Для описания изменения температуры T в организме человека использовали уравнение теплопроводности с учетом кровотока [20]. В одномерном по пространству случае уравнение записывается в виде:

with partial lack of skull bones in the intensive care unit of the N. N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery [15]. Acoustic thermometric monitoring of heating results was performed during the laser hyperthermia of the thyroid gland in the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences [16].

We can name two works that analyze measurements of the liver temperature conducted without the MR-thermometry. In [17], the skin temperature in the liver area after administration of glucose using IR thermometry was measured. At the same time, no significant changes in the temperature of the body surface associated with heat diffusion were recorded. This result stresses the importance of measuring the core body temperature. In [18], subjects took glucose; radiothermography was used for measurements, and sensors were placed on the body surface. Some increase in temperature was registered.

Materials and Methods

Thermal acoustic radiation was measured by a multichannel acoustic thermograph [19] developed at the Institute of Applied Physics under the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod (bandwidth: 1.6–2.5 MHz, threshold sensitivity at integration time of 10 s: 0.3°C, sensor diameter: 8 mm). Sonographic gel was applied onto the skin for acoustic coupling between the body and the sensor. The acoustic signals received by the sensors were converted into electrical signals, amplified, passed through a quadratic detector and averaged over 30 ms. Signals were transferred from the output of the acoustic thermograph to 14-bit multichannel ADC E14-140 (JSC «L-Card», Moscow, Russia) at a sampling rate of 1 kHz per channel and entered the computer. A specifically developed software conducted further calculations of the data.

A portable computer thermograph IRTIS-2000 (Irtis LLC, Moscow, Russia) with a sensitivity of 0.1°C was used to measure the superficial body temperature, which recorded thermal electromagnetic radiation within the range of 3–5 μm.

Measurements of blood glucose concentration were carried out with «Contour TS» glucose meter (Bayer, Germany), which recorded glucose levels within the range of 0.6–33.3 mmol/l. The measurement error did not exceed 3%.

A heat conduction equation with adjustment to the blood flow was used to describe the changes in the body temperature T [20]. In the one-dimensional case, the equation is written as follows:

$$\partial T / \partial t = a^2 \partial^2 T / \partial x^2 + \eta(T - T_{depth}) + Q, \quad (1)$$

where t — time, x — a coordinate directed deep into the body, a^2 — coefficient of thermal conductivity, η — coefficient determining the specific blood flow, $T_{depth}=37^\circ\text{C}$ — temperature of blood flowing from the thermal core of the body, Q — source of heat depending on changes in the metabolism level [20].

The boundary conditions were determined by the superficial body temperature $T(t, x=0) = T_{surf}$, and the core temperature $T(t, x=\infty) = T_{depth}$. The use of infinity as a boundary condition is due to the fact that the thermal acoustic radiation coming from the deep areas of the body fades almost completely.

The baseline temperature distribution was determined by the equation

$$\partial T / \partial t = a^2 \partial^2 T / \partial x^2 + \eta(T - T_{depth}) + Q, (1)$$

где t — время, x — координата, направленная вглубь организма, a^2 — коэффициент температуропроводности, η — коэффициент, определяющий удельный кровоток, $T_{depth}=37^\circ\text{C}$ — температура крови, притекающей из теплового ядра организма, Q — источник тепла, зависящий от изменения уровня метаболизма [20].

Граничные условия определяли температурой поверхности тела $T(t, x=0) = T_{surf}$, и глубинной температурой $T(t, x=\infty) = T_{depth}$. Использование бесконечности в качестве граничного условия связано с тем, что тепловое акустическое излучение, идущее из глубинных областей организма, практически полностью затухает.

Начальное распределение температуры определяли выражением

$$T(t=0, x) = T_{surf0} \exp(-x/d) + T_{depth} [1 - \exp(-x/d)], (2)$$

где T_{surf0} — температура поверхности до нанесения на нее геля, а $d=a/\sqrt{\eta}$ — характерный пространственный параметр температурного распределения. Это распределение является решением уравнения (1) в стационарном случае без дополнительных источников тепла $Q=0$. Решение уравнения (1) при заданных начальных и граничных условиях проводили численно.

В акустотермометрии измеряемой величиной является акустяркостная температура. Это интегральная характеристика, равная температуре акустического черного тела, создающего такую же плотность потока теплового акустического излучения, как и исследуемый объект. Акустяркостная температура определяется выражением [21]:

$$T_A(t) = \int_0^\infty \gamma T(t, x) \exp(-\gamma x) dx, (3)$$

где γ — коэффициент поглощения ультразвука (по интенсивности). В данной модели предполагается, что исследуемая среда (мягкие ткани организма) акустически однородна, и коэффициент поглощения не зависит от температуры. Решение уравнения (3) получали численно.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в программе Excel, использовали пакет «Анализ данных».

Результаты и обсуждение

В эксперименте ставили задачу измерить изменение температуры печени испытуемого за счет приема 200 мл сахарного сиропа (концентрация сахара составляла 30 г на 100 мл воды). Испытуемый находился в лежачем положении. Предварительное УЗИ показало, что печень у испытуемого расположена на глубине от 3 см. Датчик устанавливали у нижнего правого ребра и за счет сдавливания брюшины направляли под ребро в сторону нижней доли печени. Наряду с изменениями акустяркостной температуры проводили замеры концентрации глюкозы в крови. На рис. 1 представлены результаты экспериментов, когда испытуемый принимал и не принимал сахар. Если испытуемый не принимал сахар, то измеряемая акустяркостная температура снижалась со скоростью приблизительно $1,5^\circ\text{C}/\text{час}$, что было связано с охлаждением при-

$$T(t=0, x) = T_{surf0} \exp(-x/d) + T_{depth} [1 - \exp(-x/d)], (2)$$

where T_{surf0} — the superficial temperature before the gel application, and $d=a/\sqrt{\eta}$ — a characteristic spatial parameter of the temperature distribution. This distribution is the solution of equation (1) in the stationary case without additional heat sources $Q=0$. The solution of equation (1) under given initial and boundary conditions was numerically performed.

The acoustobrightness temperature is the parameter to be measured by the acoustic thermometry. This is an integral characteristic equal to the temperature of the acoustic black body, which creates the same density of the thermal acoustic radiation flow as the object under test. The acoustobrightness temperature is determined using the following equation [21]:

$$T_A(t) = \int_0^\infty \gamma T(t, x) \exp(-\gamma x) dx, (3)$$

where γ — ultrasound absorption coefficient (by intensity). In this model, it is assumed that the medium under study (soft tissues of the body) is acoustically homogeneous, and the absorption coefficient does not depend on temperature. The solution of equation (3) was obtained numerically.

Statistical processing of experimental data was carried out in the Excel software, using the «Data Analysis» package.

Results and Discussion

In the experiment, the task was to measure changes in liver temperature due to intake of 200 ml of a sugar syrup (sugar concentration was 30 g per 100 ml of water). The subject was in a recumbent position. Preliminary sonography showed that subject's liver is located at a depth of 3 cm. The sensor was placed at the lower right rib and was directed under the ribs to the lower lobe of the liver by compression of the peritoneum. Measurement of the blood glucose level were carried out along with measurements of changes in the acoustobrightness temperature. Fig. 1 presents the results of experiments when the subject took and did not take sugar. If the subject did not take sugar, the measured acoustobrightness temperature was reduced at a rate of approximately $1.5^\circ\text{C}/\text{hour}$, which was due to the cooling of the near-surface tissues due to application of the sonographic gel onto the skin. The temperature of the gel applied onto the body surface measured throughout the experiment by the IR thermograph was $26.5 \pm 0.1^\circ\text{C}$. The decrease in the acoustobrightness temperature with a stable body surface temperature shows that the acoustobrightness temperature is the integral body temperature, to which both the near-surface and deep areas contribute (in accordance with equation (3)).

If the subject took the syrup, the measured acoustobrightness temperature also decreased for about one and a half hours after sugar intake. Then, from the 85th to 115th minutes, the acoustobrightness temperature increased by $2.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$. The difference between temperatures from the 85th to 115th minutes in the cases when the sugar has been and has not been taken is statistically significant (significance level <0.01).

The glucose level was 4.1–4.4 mmol/l before sugar intake. The blood glucose level did not change

поверхностных тканей за счет нанесения на кожу геля для УЗИ. Измеряемая в течение всего эксперимента ИК термографом температура геля, нанесенного на поверхность тела, составляла $26,5 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Снижение акустяркостной температуры в то время, как температура поверхности тела оставалась неизменной, показывает, что (в согласии с выражением (3)) акустяркостная температура является интегральной температурой тела, в которую вносят вклад и приповерхностные, и глубинные участки.

Если испытуемый пил сироп, то измеряемая акустяркостная температура снижалась точно так же в течение приблизительно полутора часов после приема сахара. После чего с 85-й по 115-ю минуты акустяркостная температура увеличилась на $2,0 \pm 0,3^\circ\text{C}$. Отличие акустяркостных температур с 85-й по 115-ю минуты в случаях, когда сахар принимали и не принимали, является статистически значимым (уровень значимости $<0,01$).

До приема сахара концентрация глюкозы составляла 4,1–4,4 ммоль/л. В течение приблизительно получаса содержание глюкозы в крови не менялось и оставалось на уровне 4,3–4,4 ммоль/л. После приема сахара, за время около 80 мин., содержание глюкозы выросло до 8,2 ммоль/л и начало снижаться. Увеличение акустяркостной температуры произошло с задержкой в 20–30 мин по сравнению с увеличением содержания глюкозы в крови. Это может быть связано с увеличением температуры печени при усвоении глюкозы. По величине задержки между временем, когда содержание глюкозы в крови достигло максимума, и временем, когда акустяркостная температура печени стала максимальной, можно косвенно судить об уровне метаболизма испытуемого.

Экспериментально полученные временные изменения акустяркостной температуры аппроксимировали теоретическими кривыми. Акустяркостную температуру рассчитывали исходя из интегрального выражения (3) при коэффициенте поглощения ультразвука $\gamma = 0,025 \text{ 1/мм}$ [21]. Временную зависимость температуры $T(t, x)$ рассчитывали из уравнения (1) при значениях параметров $\alpha^2 = 0,12 \text{ мм}^2/\text{с}$ [19], $\eta = 10^{-4} \text{ 1/с}$ [4, 20], что несколько ниже удельного кровотока в скелетных мышцах, и $Q = 0$. Граничные условия определяли следующим образом: $T(t, 0) = 26,5^\circ\text{C}$ (температура геля на поверхности тела) и $T(t, \infty) = 37^\circ\text{C}$. Начальное распределение температуры определяли выражением (2) при уже использованных значениях параметров α^2 и η и при $T_{surf0} = 34^\circ\text{C}$ (температура поверхности до нанесения на нее геля). Теоретическая временная зависимость акустяркостной температуры в случае, когда пациент не принимал сахар, показана на рис. 2. Если пациент принимал сахар, то кровоток η и дополнительный источник тепла Q задавали следующими выражениями:

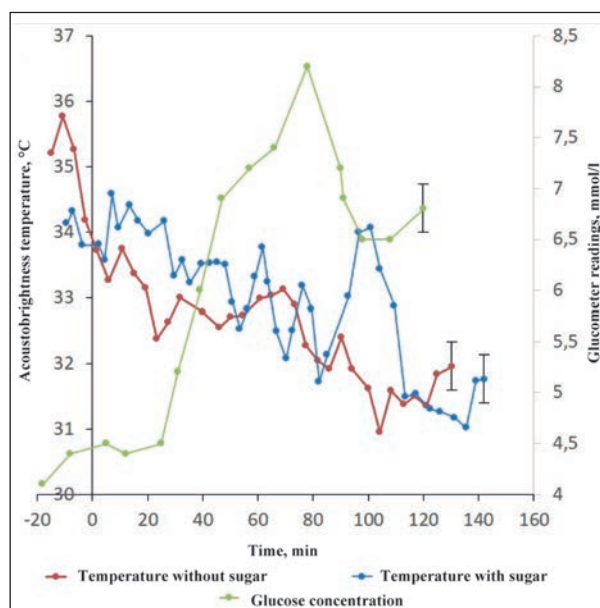


Рис. 1. Экспериментальные данные: временные зависимости концентрации глюкозы и акустяркостной температуры (время усреднения 30 с) в случае приема и не приема сахара.
Fig. 1. Experimental data: time dependence of glucose concentration and acoustobrightness temperature (averaging time 30 s) with and without intake of sugar.

Note. Sugar intake is carried out at zero point in time. In order not to overload the image, measurement errors are shown at the end of each curve.

Примечание. Прием сахара осуществлен в нулевой момент времени. Чтобы не загромождать рисунок, погрешности измерений показаны в конце каждой кривой. Для рис. 1, 2: Acoustobrightness — акустяркостная; time, min — время, мин. glucometer readings, mmol/l — показатели глюкометра, ммоль/л; temperature without/with sugar — температура без/с сахаром; glucose concentration — концентрация глюкозы.

and remained at 4.3 to 4.4 mmol/l for about half an hour. Glucose levels increased to 8.2 mmol/l after sugar intake for about 80 minutes and began to decline. The increase in the acoustobrightness temperature occurred with a 20–30 min delay in comparison with the increase of the blood glucose level. This may be due to an increase in liver temperature during glucose uptake. Indirect conclusions on the level of patient's metabolism can be drawn based on the delay between the time when the blood glucose reached its maximum and the time when the acoustobrightness temperature of the liver reached its maximum.

Temporal changes in the acoustobrightness temperature obtained in the experiment were approximated by theoretical curves. Acoustobrightness temperature is calculated based on the integral expression (3) with the ultrasound absorption coefficient $\gamma = 0,025 \text{ 1/мм}$ [21]. The time dependence of temperature $T(t, x)$ was calculated using equation (1) with $\alpha^2 = 0.12 \text{ мм}^2/\text{с}$ [19], $\eta = 10^{-4} \text{ 1/с}$ [4, 20], which is slightly lower than the specific blood flow in skeletal muscles, and $Q = 0$. The boundary conditions were determined as follows: $T(t, 0) = 26,5^\circ\text{C}$ (gel temperature on the body

$$\eta = \begin{cases} 10^{-4} \text{ l/c} \\ 5 \times 10^{-4} \text{ l/c} \end{cases}, Q = \begin{cases} 0 \text{ K/c} \\ 1,5 \times 10^{-3} \text{ K/c} \end{cases} \quad \begin{matrix} t < 85 \text{ мин или } t > 100 \text{ мин} \\ 85 \text{ мин} \leq t \leq 100 \text{ мин} \end{matrix} \quad (4)$$

где временные параметры 85 и 100 мин выбрали исходя из экспериментальных данных. Значение удельного кровотока увеличилось в пять раз. Приведем для сравнения оценки, полученные в работе [14]: при работе бицепса кровотоки вырастали в 10 раз, и в работе [22]: при работе мышц предплечья кровотоки увеличивались в 7,5 раз. В работе [14] также оценено увеличение теплопродукции при работе мышц предплечья $Q=4,3 \times 10^{-4} \text{ K/c}$. Эти величины близки к представленным в выражении (4). Сравнение измеренных и теоретических зависимостей показывает, что используемая в работе модель в целом описывает экспериментальные данные (рис. 2).

На рис. 3 представили восстановленные профили температуры в процессе измерений. Первоначальный профиль определяется поверхностной температурой 34°C , глубинной температурой 37°C и характерным параметром $d=34 \text{ мм}$. Согласно модельным представлениям, нами было принято, что начальная температура печени составляет 37°C . Нанесение на поверхность тела геля снизило поверхностную температуру до $26,5^\circ\text{C}$, но не изменило глубинную температуру. Согласно модели,

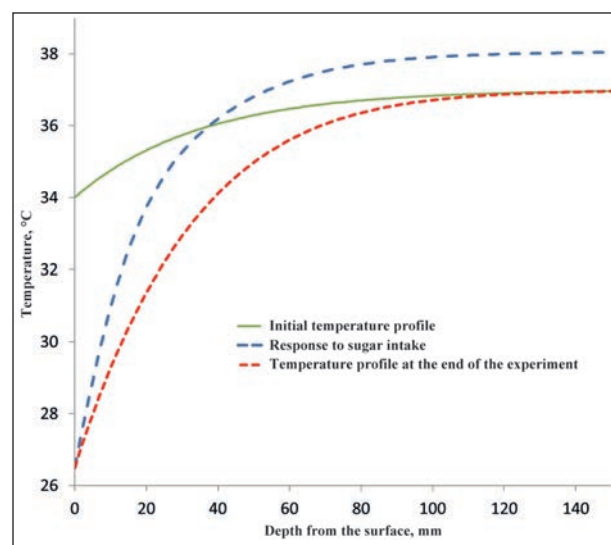


Рис. 3. Рассчитанные профили температуры в разные моменты времени: начальный — до нанесения геля на кожу, реакция на прием сахара, в конце эксперимента.

Fig. 3. Calculated temperature profiles at different time points: initial — before application of the gel onto the skin, reaction to sugar intake, at the end of the experiment.

Note. Application of the gel onto the skin reduced the surface temperature to 26.5°C , but did not change the core temperature.

Примечание. Нанесение на кожу геля снизило поверхностную температуру до $26,5^\circ\text{C}$, но не изменило глубинную температуру. Depth from the surface, mm — глубина от поверхности, мм; initial temperature profile — начальный профиль температуры; response to sugar intake — реакция на прием сахара; temperature profile at the end of the experiment — профиль температуры в конце эксперимента.

surface) and $T(t, \infty)=37^\circ\text{C}$. The Initial temperature distribution was determined using formula (2) for the already used values of parameters α^2 and η and with $T_{surf0}=34^\circ\text{C}$ (surface temperature before gel application). The theoretical time dependence of the acoustobrightness temperature without sugar administration is demonstrated in fig. 2. If the patient took sugar, then blood flow η and an additional source of heat Q were determined by the following expressions:

$$\eta = \begin{cases} 10^{-4} \text{ l/s} \\ 5 \times 10^{-4} \text{ l/s} \end{cases}, Q = \begin{cases} 0 \text{ K/s} \\ 1,5 \times 10^{-3} \text{ K/s} \end{cases} \quad \begin{matrix} t < 85 \text{ min or } t > 100 \text{ min} \\ 85 \text{ min} \leq t \leq 100 \text{ min} \end{matrix} \quad (4)$$

where time parameters 85 and 100 min were chosen based on experimental data. The value of specific blood flow increased by five-fold. We present data obtained in [14] for comparison: when the bicep was working, the blood flow increased by 10-fold; and in [22]: when the muscles of the forearm were working, the blood flow increased by 7.5-fold. In [14], the increase in heat production during the work of forearm muscles was also estimated $Q=4,3 \times 10^{-4} \text{ K/s}$. These values are close to those presented in formula (4). Comparison of the measured and theoretical dependences shows that the model used in the study as a whole describes the experimental data (fig. 2).

Fig. 3 presents restored temperature profiles during measurements. The initial profile is determined by a superficial temperature of 34°C , a core temperature of 37°C and a characteristic parameter $d=34 \text{ мм}$. According to model concepts, we have assumed that the initial temperature of the liver was 37°C . Application

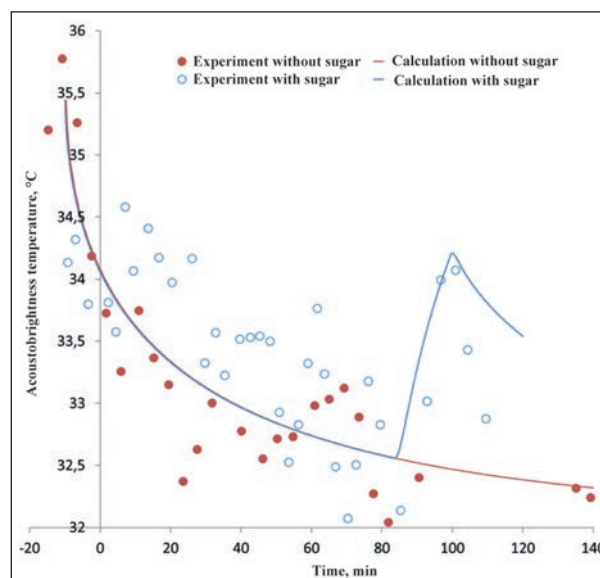


Рис. 2. Экспериментальные и расчетные временные зависимости акустяркостной температуры в случае неприема и приема сахара.

Fig. 2. Experimental and estimated time dependences of the acoustobrightness temperature in cases when sugar was or was not taken.

Примечание. Experiment — эксперимент; without/with sugar — без/с сахаром; calculation — расчет.

после нанесения геля зона, где температура равна 37°C, сдвигается вглубь организма. Температурное распределение стремится к стационарному и достигает его приблизительно через 2 часа после нанесения геля на кожу. Ситуация меняется при приеме сахара — из-за появления дополнительных источников тепла глубинная температура (температура печени) согласно используемой в работе модели повышается на 1°C до 38°C.

Заключение

В работе экспериментально показали, что пассивную акустическую термометрию можно использовать для измерения глубинной температуры участков тела человека. Измерили меняющуюся во времени температуру печени. При этом изменения температуры печени были вызваны приемом испытуемым сахара. По времени задержки между максимумом содержания глюкозы в крови и максимумом измеренной температуры можно косвенно судить об уровне метаболизма испытуемого.

Благодарности. Работа поддержана «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров» (5–100), частично в рамках Госзадания Института прикладной физики РАН № 0035-2014-0008, а также поддержана РФФИ, грант № 18-29-02052 МК.

Благодарим проф. А. М. Черныша за плодотворное обсуждение работы.

Литература

1. Марини Дж., Уиллер А. Медицина критических состояний. М.: Медицина; 2002: 992. ISBN 5-225-00628-0
2. Усенко Л.В., Царев А.В. Искусственная гипотермия в современной реаниматологии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 21–23. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-21
3. Шифман Е.М., Гумениук Е.Г., Шакурова Е.Ю. Эпидуральная анальгезия и лихорадка в родах. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (5): 55–59. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-5-55
4. Ульмер Г., Брюк К., Вальден Ф., Гарт О., Теве Г. Физиология человека. т. 4. М.: Мир; 1986: 27–28.
5. Rieke V., Butts Pauly K. MR thermometry. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2008; 27 (2): 376–390. DOI: 10.1002/jmri.21265. PMID: 18219673
6. Winter L., Oberacker E., Paul K., Ji Y., Oezderm C., Ghadjar P., Thieme A., Budach V., Wust P., Niendorf T. Magnetic resonance thermometry: methodology, pitfalls and practical solutions. *Int. J. Hyperthermia*. 2016; 32 (1): 63–75. DOI: 10.3109/02656736.2015.1108462. PMID: 26708630
7. Passechnik V.I., Anosov A.A., Bograchev K.M. Fundamentals and prospects of passive thermoacoustic tomography. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2000; 28 (3–4): 603–640. DOI: 10.1615/CritRevBiomedEng.v28.i34.410. PMID: 11108236
8. Бузов В.А., Дариалашвили П.И., Евтухов С.Н., Румянцева О.Д. Экспериментальное моделирование процессов активно-пассивной термоакустической томографии. *Акуст. журнал*. 2004; 50 (3): 298–310. DOI: 10.1134/1.1739492
9. Миргородский В.И., Герасимов В.В., Пешин С.В. Экспериментальные исследования особенностей пассивной корреляционной томографии источников некогерентного акустического излучения мегагерцового диапазона. *Акуст. журнал*. 2006; 52 (5): 702–709. DOI: 10.1134/S1063771006050150
10. Krotov E.V., Zhadobov M.V., Reyman A.M., Volkov G.P., Zharov V.P. Detection of thermal acoustic radiation from laser-heated deep tissue. *Appl. Phys. Lett.* 2002; 81 (21): 3918–3920. DOI: 10.1063/1.1521245
11. Кротов Е.В., Рейман А.М., Субочев П.В. Синтез акустической линзы Френеля для акустостратической термометрии. *Акуст. журнал*. 2007; 53 (6): 779–785. DOI: 10.1134/S1063771007060061
12. Миргородский В.И., Герасимов В.В., Пешин С.В. Корреляция акустических сигналов при суммарных задержках. *Акуст. журнал*. 2008; 54 (6): 998–1002. DOI: 10.1134/S1063771008060171

of the gel onto the surface of the body reduced the superficial temperature to 26.5°C, but did not change the core temperature. According to the model, after application of the gel, the area where the temperature is 37°C moves deep into the body. The temperature distribution tends to be stationary and reaches it approximately 2 hours after application of the gel onto the skin. The situation changes when a patient takes sugar: the core temperature (liver temperature) increases by 1°C to 38°C due to the additional heat source, according to the model used in the study.

Conclusion

The study demonstrated that passive acoustic thermometry can be used to measure the core temperature of various human body regions. We measured the liver temperature changing with time. At that, changes in liver temperature were caused by sugar intake by a study subject. Indirect conclusion on the patient's metabolism level may be drawn based on the delay between the peak glucose level and the peak temperature.

Acknowledgements. The study was supported by the «Project for enhancing of competitiveness of leading Russian universities among leading research and educational centers» (5–100), partly within the framework of State assignment No. 0035-2014-0008 to the Institute of Applied Physics; it was also supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 18-29-02052 MK.

We would like to thank Prof. Alexander M. Chernysh for a fruitful discussion of the study.

References

1. Marini J., Willer A. Critical Medicine. Moscow: Meditsina Publishers; 2002: 992. ISBN 5-225-00628-0. [In Russ.]
2. Usenko L.V., Tsarev A.V. Artificial hypothermia in modern reanimatology. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2009; 5 (1): 21–23. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-21. [In Russ., In Engl.]
3. Shifman Y.M., Gumenyuk Y.G., Shakurova Y.Y. Epidural analgesia and fever at labor. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2008; 4 (5): 55–59. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-5-55. [In Russ., In Engl.]
4. Ulmer G., Bruck K., Walden F., Garth O., Teve G. Human physiology. v. 4. Moscow: Mir; 1986: 27–28. [In Russ.]
5. Rieke V., Butts Pauly K. MR thermometry. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2008; 27 (2): 376–390. DOI: 10.1002/jmri.21265. PMID: 18219673
6. Winter L., Oberacker E., Paul K., Ji Y., Oezderm C., Ghadjar P., Thieme A., Budach V., Wust P., Niendorf T. Magnetic resonance thermometry: methodology, pitfalls and practical solutions. *Int. J. Hyperthermia*. 2016; 32 (1): 63–75. DOI: 10.3109/02656736.2015.1108462. PMID: 26708630
7. Passechnik V.I., Anosov A.A., Bograchev K.M. Fundamentals and prospects of passive thermoacoustic tomography. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2000; 28 (3–4): 603–640. DOI: 10.1615/CritRevBiomedEng.v28.i34.410. PMID: 11108236
8. Burov V.A., Darialashvili P.I., Evtukhov S.N., Rumyantseva O.D. Experimental modeling of the processes of active-passive thermoacoustic tomography. *Acoustical Physics*. 2004; 50 (3): 243–254. DOI: 10.1134/1.1739492. [In Russ.]
9. Mirgorodsky V.I., Gerasimov V.V., Peshin S.V. Experimental studies of passive correlation tomography of incoherent acoustic sources in the megahertz frequency band. *Acoustical Physics*. 2006; 52 (5): 606–612. DOI: 10.1134/S1063771006050150. [In Russ.]
10. Krotov E.V., Zhadobov M.V., Reyman A.M., Volkov G.P., Zharov V.P. Detection of thermal acoustic radiation from laser-heated deep tissue. *Appl. Phys. Lett.* 2002; 81 (21): 3918–3920. DOI: 10.1063/1.1521245
11. Krotov E.V., Reiman A.M., Subochev P.V. Synthesis of a fresnel acoustic lens for acoustic brightness thermometry. *Acoustical Physics*. 2007; 53 (6): 668–693. DOI: 10.1134/S1063771007060061. [In Russ.]
12. Mirgorodsky V.I., Gerasimov V.V., Peshin S.V. Correlation of acoustic signals at summary delays. *Acoustical Physics*. 2008; 54 (6): 869–873. DOI: 10.1134/S1063771008060171. [In Russ.]

13. Герасимов В.В., Гуляев Ю.В., Миргородский В.И., Пешин С.В., Сабликов В.А. Диагностика систем терморегуляции человека с помощью акустотермометра (на примере исследования икроножной мышцы). *Радиотехника и электроника*. 1993; 38 (10): 1904-1911.
14. Аносов А.А., Беляев Р.В., Вилков В.А., Казанский А.С., Курятникова Н.А., Мансфельд А.Д. Акустотермометрические данные о кровотоке и теплопродукции в предплечье при физической нагрузке. *Акуст. журнал*. 2013; 59 (4): 539-544. DOI: 10.1134/S1063771013040027
15. Аносов А.А., Балашов И.С., Беляев Р.В., Вилков В.А., Гарсков Р.В., Казанский А.С., Мансфельд А.Д., Щербakov М.И. Акустическая термометрия головного мозга пациентов с черепно-мозговой травмой. *Биофизика*. 2014; 59 (3): 545-551. DOI: 10.1134/S0006350914030026. PMID: 25715599
16. Аносов А.А., Сергеева Т.В., Алехин А.И., Беляев Р.В., Вилков В.А., Иванникова О.Н., Казанский А.С., Кузнецова О.С., Лесс Ю.А., Мансфельд А.Д., Санин А.Г., Щаракианэ А.С., Луковкин А.В. Акустотермометрическое сопровождение лазериндуцированной интерстициальной гипертермии молочной и щитовидной желез. *Биомед. радиоэлектроника*. 2008; 5: 67-72.
17. Federspil G., La Grassa E., Giordano F., Macor C., Presacco D., Di Maggio C. Study of diet-induced thermogenesis using telethermography in normal and obese subjects. *Recenti. Prog. Med.* 1989; 80 (9): 455-459. PMID: 2595075
18. Козлов В.И., Деметиненко В.В., Буйлин В.А., Чижов Г.К., Красюк Н.Я., Терман О.А. Динамическая радиотермография печени человека. *Бюл. экспер. биол. и медицины*. 1989; 108 (10): 443-445. PMID: 2597758
19. Захарченко И.И., Пасечник В.И. Кинетика тепловых процессов в мышце человека. *Биофизика*. 1991; 36 (4): 655-659. PMID: 1793751
20. Duck F.A. Physical properties of tissue. London: Academic Press; 1990: 95.
21. Paseschnik V.I. Verification of the physical basis of acoustothermography. *Ultrasonics*. 1994; 32 (4): 293-299. DOI: 10.1016/0041-624X(94)90009-4
22. Pennes H.H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J. Appl. Physiol.* 1948; 1 (2): 93-122. DOI: 10.1152/jappl.1948.1.2.93. PMID: 18887578
13. Gerasimov V.V., Gulyaev Yu.V., Mirgorodsky V.I., Peshin S.V., Sablikov V.A. Diagnostics of human thermoregulation systems using an acousto-thermometer (using the example of a study of the gastrocnemius muscle). *Radiotekhnika i Elektronika*. 1993; 38 (10): 1904-1911. [In Russ.]
14. Anosov A.A., Belyaev R.V., Vilkov V.A., Kazansky A.S., Kurjatnikova N.A., Mansfeld A.D. Acoustic thermometric data on blood flow and thermal output in forearm under physical pressure. *Acoustical Physics*. 2013; 59 (4): 482-487. DOI: 10.1134/S1063771013040027. [In Russ.]
15. Anosov A.A., Balashov I.S., Belyaev R.V., Vilkov V.A., Garskov R.V., Kazansky A.S., Mansfeld A.D., Shcherbakov M.I. Acoustic thermometry of the patient brain with traumatic brain injury. *Biofizika*. 2014; 59 (3): 545-551. DOI: 10.1134/S0006350914030026. PMID: 25715599. [In Russ.]
16. Anosov A.A., Sergeyeva T.V., Alekhin A.I., Belyaev R.V., Vilkov V.A., Ivannikova O.N., Kazansky A.S., Kuznetsova O.S., Less Yu.A., Mansfeld A.D., Sanin A.G., Shcharakshane A.S., Lukovkin A.V. Acoustothermometrical control of mammary and thyroid glands laser hyperthermia. *Biomeditsinskaya Radioelektronika*. 2008; 5: 67-72. [In Russ.]
17. Federspil G., La Grassa E., Giordano F., Macor C., Presacco D., Di Maggio C. Study of diet-induced thermogenesis using telethermography in normal and obese subjects. *Recenti. Prog. Med.* 1989; 80 (9): 455-459. PMID: 2595075
18. Kozlov V.I., Dementienko V.V., Buihin V.A., Chizhov G.K., Krasiuk N.Ia., Terman O.A. Dynamic radiothermography of the human liver. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 1989; 108 (10): 443-445. PMID: 2597758. [In Russ.]
19. Zakharchenko I.I., Paseschnik V.I. Kinetics of heat processes in human muscle. *Biofizika*. 1991; 36 (4): 655-659. PMID: 1793751. [In Russ.]
20. Duck F.A. Physical properties of tissue. London: Academic Press; 1990: 95.
21. Paseschnik V.I. Verification of the physical basis of acoustothermography. *Ultrasonics*. 1994; 32 (4): 293-299. DOI: 10.1016/0041-624X(94)90009-4
22. Pennes H.H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J. Appl. Physiol.* 1948; 1 (2): 93-122. DOI: 10.1152/jappl.1948.1.2.93. PMID: 18887578

Поступила 28.09.18

Received 28.09.18

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЛЕНДАРЬ КОНФЕРЕНЦИЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 2019

4–6 сентября

EACTA 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

Мониторинг редокс-потенциала плазмы крови в процессе ее карантинизации (предварительное сообщение)

И. В. Горончаровская, В. Б. Хватов, А. К. Евсеев,
А. К. Шабанов, М. М. Гольдин, С. С. Петриков

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ,
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Monitoring of the Blood Plasma Redox Potential During Plasma Quarantining (Preliminary Report)

Irina V. Goroncharovskaya, Valeriy B. Khvatov, Anatoliy K. Evseev,
Aslan K. Shabanov, Mark M. Goldin, Sergey S. Petrikov

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, 129090 Moscow, Russia

Цель исследования: выявление значимых изменений электрохимических свойств плазмы крови в процессе карантинизации и плазмы крови доноров при взаимодействии с карантинизованной плазмой *in vitro* для оценки влияния трансфузии в модельном эксперименте.

Материалы и методы. Плазму крови 20-и практически здоровых доноров-добровольцев карантинизировали в течение 6-и месяцев при -40°C . Мониторинг редокс-потенциала (РП) карантинизованной плазмы осуществляли непосредственно в день забора без замораживания образца, на 1, 3, 7, 14 -е сутки, а затем по достижении 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6-и месяцев хранения. Плазму крови 15-и практически здоровых доноров-добровольцев смешивали в соотношении 1:1 с плазмой крови, карантинизованной в течение 6 месяцев *in vitro* и измеряли РП смеси. Измерения РП проводили на платиновом микроэлектроде.

Результаты. Обнаружили, что в процессе карантинизации при температуре -40°C РП плазмы крови в 70% случаев смещается в область более положительных значений. Доказали *in vitro*, что добавление к плазме практически здоровых доноров-добровольцев карантинизованной плазмы в 13 из 15 случаев (87%) также приводило к смещению величины РП конечной смеси в область положительных значений.

Заключение. С помощью измерения РП карантинизованной плазмы крови обнаружили значимые изменения, которые свидетельствуют о протекании в плазме преимущественно окислительных процессов. Учитывая данные о том, что значимое смещение РП в плазме крови в область положительных значений ассоциировано с ухудшением состояния пациента, сделали вывод о необходимости проведения дополнительных клинических исследований по применению карантинизованной плазмы с высокими положительными величинами РП.

Ключевые слова: редокс-потенциал; плазма крови; карантинизация; платиновый электрод; трансфузия; окисление

The purpose of the study: to identify significant changes in the electrochemical properties of quarantine-stored blood plasma and of donor blood plasma during its *in vitro* mixing with quarantined plasma in order to assess the effect of transfusion of quarantine-stored plasma on recipient plasma in a model experiment.

Materials and methods. Blood plasma of 20 clinically healthy volunteer donors was quarantined for 6 months at -40°C . Monitoring of the redox potential (RP) of the quarantined plasma was carried out directly on the day of sampling without freezing the sample, and then on days 1, 3, 7 and 14, as well as after 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 and 6 months of storage of frozen samples. Each of 15 blood plasma samples donated by clinically healthy volunteers was mixed *in vitro* with blood plasma quarantined for 6 months at a ratio 1:1, and the RP of the mixture was measured by a platinum microelectrode technique.

Results. It was found that during the storage of quarantined samples at a temperature of -40°C , the blood RP shifted to more positive values in 70% of cases. Addition of the quarantined plasma to the plasma of practically healthy volunteer donors also led to a shift in the final mixture RP to positive values in 13 of 15 cases (87%).

Conclusion. Significant changes in RP values have been found when measuring the RP of the quarantined blood plasma, demonstrating predominantly oxidative processes in the plasma. Since significant shift of RP in blood plasma to the positive values has been associated with the deterioration of the patient's state, we concluded that further clinical studies on the use of quarantined plasma with high positive RP values are warranted.

Keywords: redox potential; blood plasma; quarantine; platinum electrode; transfusion; oxidation

DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-47-53

Адрес для корреспонденции:

Ирина Викторовна Горончаровская
E-mail: goririna22@gmail.com

Correspondence to:

Irina V. Goroncharovskaya
E-mail: goririna22@gmail.com

Введение

В настоящее время в клинической практике для лечения пациентов с массивной кровопотерей широко используют трансфузию плазмы крови. Только в 2014 году в России было заготовлено донорской плазмы около 1 млн. литров [1]. Плазма для трансфузии подвергается карантинизации в течение 6 месяцев при температуре -40°C . Принято считать, что указанные условия хранения обеспечивают сохранность ее свойств, которые контролируют комплексом лабораторных методов [2–5].

Однако, несмотря на сложный многоэтапный анализ плазмы до и после периода карантинизации, клиницистам известно, что вероятность развития осложнений у пациента после трансфузии плазмы все же существует. В исследованиях приведены примеры таких осложнений после трансфузии плазмы, как интоксикации неясной этиологии, негемолитические реакции, сепсис, острое посттрансфузионное повреждение легких [3]. Поскольку причины осложнений при трансфузии плазмы часто остаются неясными, поиск дополнительных параметров оценки пригодности плазмы для трансфузии является актуальным.

В последние годы продолжает активно развиваться электрохимический метод измерения редокс-потенциала (РП) в биологических средах, применяемый для оценки состояния пациентов с различными заболеваниями и прогнозирования их исхода. Первые работы по измерению РП в биологических средах были проведены еще в 20-х годах XX века [6], однако метод измерения РП постоянно совершенствуется. Так, была разработана методика предварительной обработки измеряющего электрода непосредственно перед каждым измерением в биологической среде [7]. Использование этой методики позволило значительно повысить точность и воспроизводимость результатов измерений.

Величина РП отражает соотношение между про- и антиоксидантной активностями веществ в системе. Несмотря на то, что этот параметр является неспецифическим, он несет информацию о состоянии окислительно-восстановительного баланса биологических систем, что позволяет использовать его в качестве диагностического и прогностического критерия при лечении широкого ряда заболеваний. В частности, измерения РП, в том числе его мониторинг, успешно зарекомендовали себя для диагностики осложнений у пациентов после трансплантации печени и почки [8, 9], больных с нейротравмой [10–12], геморрагическим шоком [13], сочетанной травмой [14], болезнью Паркинсона [15], состоянием после инсульта [16], ожогов [17], а также для оценки результатов некоторых активных методов лечения, например, гипербарической оксигенации [18], плазмафереза [19]. Однако исследования по мониторингу РП хранящейся плазмы и влиянию ее

Introduction

At present, plasma transfusion is widely used in clinical practice to treat patients with massive blood loss. In 2014 alone, about 1 million liters of donor plasma were procured in Russia [1]. Plasma for transfusion is quarantined for 6 months at a temperature of -40°C . It is believed that these storage conditions ensure the safety of its properties, which are monitored by a number of laboratory methods [2–5].

However, despite a complex multi-stage analysis of plasma before and after the quarantine period, clinicians know that complications after a plasma transfusion still may develop. The studies give examples of such complications after plasma transfusion as poisoning of unknown etiology, nonhemolytic reactions, sepsis, transfusion-related acute lung injury [3]. Since causes of complications after plasma transfusion are often unclear, the search for additional parameters to assess the suitability of plasma for transfusion is still urgent.

The electrochemical method of measuring the redox potential (RP) in biological media used to assess the condition of patients with various diseases and predict their outcome has been developing actively over recent years. The first work on the RP measurement in biological media was carried out back in the 1920s [6], but the RP measurement is constantly being improved. For example, a method of pretreatment of the measuring electrode directly before each measurement in a biological media was developed [7]. The employment of this technique in clinical studies has significantly improved the accuracy and reproducibility of measurements.

The RP value reflects the ratio between pro- and antioxidant activity of substances in the system. Although this parameter is non-specific, it provides an information on the state of the redox balance of biological systems, which allows it to be used as a diagnostic and prognostic criterion when considering approaches to treatment of a wide range of diseases. In particular, RP measurements, including its monitoring, have been successfully used in the diagnosis of complications in patients after liver and kidney transplantation [8, 9], patients with neurotrauma [10–12], hemorrhagic shock [13], multiple trauma [14], Parkinson's disease [15], condition after stroke [16] and burns [17], as well as for the evaluation of the results of some active methods of treatment, for example, hyperbaric oxygen therapy [18] and plasmapheresis [19]. However, there are no data on the monitoring of the stored plasma RP and the effect of its transfusion on recipient's plasma RP.

In general, the RP value of the sum of system redox reactions may be calculated using the Nernst equation [20]:

$$RP = E_0 + RT/nF \ln (\sum a_{ox})/(\sum a_{red})$$

where, RP — redox potential, V; E_0 — standard electrode potential, V; R — universal gas constant,

трансфузии на величину РП плазмы крови реципиента в литературе отсутствуют.

В общем случае величина РП суммы окислительно-восстановительных реакций системы может быть рассчитана с помощью уравнения Нернста [20]:

$$RP = E_0 + RT/nF \ln (\sum a_{ox})/(\sum a_{red})$$

где, РП — редокс потенциал, В; E_0 — стандартный электродный потенциал, В; R — универсальная газовая постоянная, 8,31 Дж/(моль • К); T — температура, К; n — число электронов; F — число Фарадея, 96485,35 Кл • моль⁻¹; $\sum a_{ox}$ и $\sum a_{red}$ — сумма активностей про- и антиоксидантов в системе.

В организме можно выделить несколько окислительно-восстановительных систем, например, сульфгидрильные системы (цистеин, глутатион), гемоглобин-оксигемоглобин, гемоглобин-метгемоглобин, цитохром [6].

Согласно Шилову В. Н. [21], РП принадлежит определяющая роль в переключении структурных процессов реорганизации ткани. Понимание влияния РП на процессы, протекающие в клетке, как структурной единице организма, дает возможность углубить понимание природы многих жизненно важных процессов, протекающих на уровне организма.

Окислительные процессы смещают величину РП в область положительных значений, тогда как процессы восстановления — в отрицательную, что мы и наблюдали ранее, при увеличении содержания в сыворотке крови, соответственно, прооксидантов или антиоксидантов [22]. Исследования величин РП плазмы пациентов с черепно-мозговой травмой [23] показали, что высокие положительные величины РП соответствовали наличию у пациента состояния окислительного стресса.

Цель работы — выявление значимых изменений электрохимических свойств плазмы крови в процессе карантинизации и плазмы крови доноров при взаимодействии с карантинизованной плазмой *in vitro* для оценки влияния трансфузии в модельном эксперименте.

Материал и методы

Исследование электрохимических свойств плазмы крови проводили в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского (Москва). Обследовали 35 образцов плазмы крови практически здоровых доноров-добровольцев, заготовленной на консерванте ЦФГ. Из общего числа 20 образцов непосредственно после забора алиquotировали на 12 проб по 4,5 мл в криопробирки емкостью 5 мл. Образцы плазмы хранили в условиях, принятых для хранения плазмы при карантинизации (-40°C), в течение 6 месяцев. Первое измерение РП плазмы крови проводили непосредственно в день забора без замораживания образца. Хранящиеся образцы исследовали на 1, 3, 7, 14-е сутки и по достижении 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6-и месяцев, для чего пробирку с пробой размораживали, согласно условиям, описанным в [3], а затем производили измерение величины РП размороженного образца плазмы крови при температуре 25°C.

8,31 J/(mol • K); T — temperature, K; n — number of electrons; F — Faraday constant, 96485.35 K • mol⁻¹; $\sum a_{ox}$ and $\sum a_{red}$ — the sum of activities of pro — and antioxidants in the system.

Several most studied redox systems in the body include sulfhydryl systems (cysteine, glutathione), hemoglobin-oxyhemoglobin, hemoglobin-methemoglobin, cytochrome [6].

According to Shilov [21], RP plays a decisive role in switching of the structural processes of tissue reorganization. Understanding of the effect of RP on the processes occurring in a cell as a structural body unit makes it possible to clarify the nature of many vital processes occurring in the body.

Oxidative processes shift the RP value to positive values, while the recovery processes shift it to the negative ones, as we observed earlier with an increase in the content of pro-oxidants or antioxidants in the blood serum, respectively [22]. Studies of plasma RP values in patients with a traumatic brain injury [23] showed that high positive RP values corresponded to the oxidative stress.

The purpose of this study was to identify significant changes in the electrochemical properties of blood fresh-frozen plasma samples during its quarantine storage and of donor blood plasma during its *in vitro* mixing with quarantined plasma in order to assess the effect of transfusion in a model experiment.

Materials and Methods

Electrochemical properties of blood plasma were studied at the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine (Moscow). 35 plasma samples donated by clinically healthy volunteers and procured in the CFG were studied. 20 samples were aliquoted to 12 samples of 4.5 ml each in 5 ml cryotubes immediately after sampling. Plasma samples were stored under conditions accepted for plasma storage during quarantine (-40°C) for 6 months. The first RP measurement of blood plasma was performed directly on the day of sampling without freezing the sample. The stored samples were examined on day 1, 3, 7, 14 and after 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, and 6 months; for this purpose, the test tube with a sample was thawed according to the conditions described in [3], and then the RP of the thawed blood plasma sample was measured at a temperature of 25°C.

The remaining 15 samples were quarantined for 6 months and prepared for the transfusion. The samples were mixed *in vitro* with blood plasma from almost healthy volunteers at a ratio of 1:1, for the prediction of a possible effect of plasma transfusion on the properties of fresh plasma. Blood plasma for the model experiment was obtained from whole blood collected by venipuncture into vacuum tubes with lithium heparin as a preservative. The ratio in the mixture was chosen based on the required transfusion volume in massive blood loss.

In addition, the RBC suspension in the form of packed red cells stored for 7 days at room temperature was examined in order to detect changes in RP in the suspension during cell degradation.

Blood plasma RP was measured on a platinum micro-electrode with an area of $3.3 \cdot 10^{-2}$ cm², and a silver chloride electrode (3 M KCl) was used as a reference electrode. Po-

Оставшиеся 15 образцов плазмы крови являлись карантинизованной плазмой крови (срок карантинизации — 6 месяцев), подготовленной для трансфузии пациентам. Исследуемые образцы смешивали *in vitro* в соотношении 1:1 с плазмой крови практически здоровых доноров-добровольцев, для прогнозирования возможного влияния трансфузии плазмы на свойства свежей плазмы. Плазму крови для модельного эксперимента получали из цельной крови, забранной путем венопункции в вакуумные пробирки с консервантом гепарином лития. Соотношение в смеси выбрано из расчета необходимого объема трансфузии при массивной кровопотере.

Дополнительно обследовали суспензию эритроцитов в виде эритроцитарной массы при хранении в течение 7-и суток при комнатной температуре с целью выявления изменений РП в суспензии при деградации клеток.

Измерение РП плазмы крови проводили на платиновом микроэлектроде площадью $3,3 \cdot 10^{-2}$ см², хлоридсеребряный электрод (3 М КСl) использовали в качестве электрода сравнения. Потенциостат IPC-Compact (ЗАО «Кронас», Россия) использовали для измерения величины РП и записи зависимости изменения РП от времени. Перед каждым измерением платиновый электрод подвергали предварительной обработке по оригинальной методике [7].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft). Для оценки достоверности различий изменения величины РП после смешения с карантинизованной плазмой использовали *U*-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты мониторинга РП плазмы крови в процессе карантинизации представили на рис. 1.

Как видно на рис. 1, величина РП плазмы крови перед хранением находилась в пределах от -12 мВ до +53 мВ. Отметим, что полученные величины заметно отличаются от определенного нами ранее диапазона величин РП для практически здоровых людей (от -56 до -11 мВ) [8]. Данное наблюдение может быть обусловлено различием консервантов, используемых при заготовке плазмы. К концу срока карантинизации плазмы (6 месяцев) величины РП находились в диапазоне от -13 мВ до +101 мВ. Из 20-и исследованных образцов плазмы крови в 70% случаев наблюдали смещение в область более положительных величин (в среднем на 23,2 мВ), в 25% случаев — смещение в область более отрицательных величин (в среднем на -13,8 мВ) и в 5% случаев — изменений не зафиксировали.

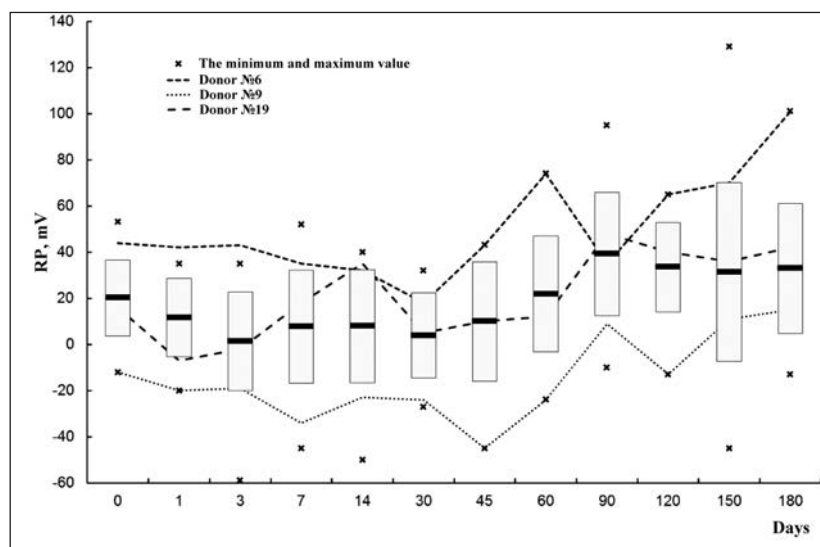


Рис. 1. Изменение РП плазмы крови во время ее хранения.

Fig. 1. Alterations of the blood plasma RP during storage.

Note. Data are presented as RP mean $\pm$ σ . Selected examples of the changes in blood plasma RP measurements: donor №6, donor №9, donor №19.

Примечание. Для рис. 1–3: РП, мВ — РП, мВ. Для рис. 1, 2: days — дни. Данные представлены в виде РП $\pm \sigma$; the minimum and maximum value — минимальное и максимальное значение. Выборочные примеры динамики измерения РП плазмы крови: донор №6, донор №9, донор №19.

tentiostat IPC-Compact (Kronas, Russia) was used to measure the RP value and record the time dependence of RP changes. Before each measurement, the platinum electrode was pretreated according to the original procedure [7].

Statistical processing of experimental data was performed using Statistica 6.0 software (StatSoft). To assess the significance of differences in the change in RP after mixing with the quarantined plasma, the Mann–Whitney *U*-test was used. Differences were considered as statistically significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Results of blood plasma RP monitoring during quarantine are presented on fig. 1.

As seen in fig. 1, the blood plasma RP value before storage was within the range of -12 mV to +53 mV. We should note that the obtained values differ significantly from the previously defined range of RP values for clinically healthy volunteers (from -56 to -11 mV) [8]. This may be explained by the difference in preservatives used in plasma procurement. By the end of the plasma quarantine period (6 months), RP values were within the range from -13 mV to +101 mV. In 70% of the 20 studied blood plasma samples, there was a shift to more positive values (on average by 23.2 mV); in 25% of cases, there was a shift to more negative values (on average by 13.8 mV); and in 5% of cases, no changes were recorded.

During the first 14 days, significant multidirectional fluctuations in plasma RP values were observed (fig. 1, dotted lines). Starting from the 2nd month of storage, changes in these values became predominantly unidirectional and shifted to more positive val-

В течение первых 14-и суток отметили значительные разнонаправленные колебания величин РП плазмы крови (рис. 1, пунктирные линии). Начиная со 2-го месяца хранения, изменения указанных величин становились преимущественно однонаправленными и сдвигались в область более положительных значений. Максимальная разница между величинами РП в начале и конце хранения составила 57 мВ. Это наблюдение свидетельствует о протекании в плазме в процессе карантинизации преимущественно окислительных процессов.

Предположили, что наблюдаемый аномально высокий диапазон положительных величин РП плазмы крови после карантинизации может быть связан с окислением не только белков плазмы крови, но и остаточных количеств форменных элементов, изначально содержащихся в донорской плазме крови (например, в виде разрушенных клеточных мембран).

Это предположение косвенно подтверждают данные об измерениях РП суспензии эритроцитов. Показали, что при хранении суспензии эритроцитов в течение 7-и суток при комнатной температуре, величины РП смещаются в положительную область (рис. 2), то есть наблюдаемые смещения свидетельствуют о протекании окислительных процессов.

Сопоставление величин РП плазмы крови после карантинизации с областью величин РП плазмы крови практически здоровых людей показало, что переливание окисленной плазмы пациенту может привести к сдвигам величин РП плазмы крови пациента в область положительных значений.

Оценку влияния трансфузии карантинизованной плазмы на РП плазмы крови реципиента, провели *in vitro* при смешивании в соотношении 1:1 данной плазмы крови с образцами плазмы крови практически здоровых добровольцев.

Диаграмму РП карантинизованной плазмы крови, донорской плазмы крови и их смеси привели на рис. 3.

Величины РП плазмы крови доноров в целом находились в обычных для здоровых людей пределах от -53 мВ до +13 мВ, в то же время величины РП карантинизованной плазмы крови находились в пределах от -10 мВ до +93 мВ. После смешения плазмы крови доноров с образцами карантинизованной плазмы крови величины РП смеси в 13 из 15 случаев достоверно смещались в положительную область значений относительно донорской плазмы крови ($p=0,000493$). Разница значений достигала 43 мВ.

После трансплантации печени [24, 25] и почки [26] в случае осложнений посттрансплантационного периода, выражающихся в дисфункции трансплантата, в том числе криза отторжения, мы наблюдали смещение величины РП плазмы крови пациента более чем на 25 мВ как в положительную, так и в отрицательную области потенциалов. Ука-

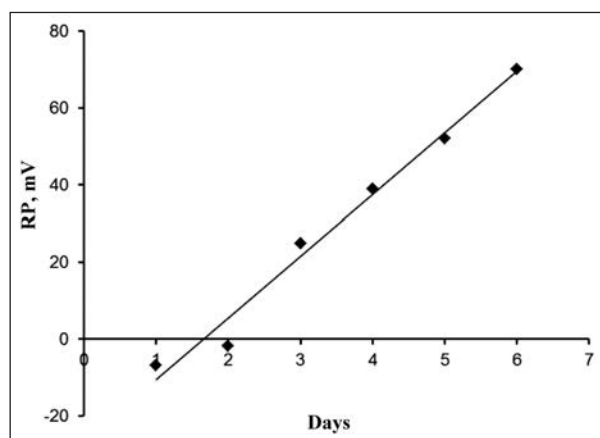


Рис. 2. Изменение РП суспензии эритроцитов при хранении при комнатной температуре.

Fig. 2. Changes in the RBC suspension RP during storage at a room temperature.

ues. The maximum difference between RP values at the beginning and end of storage was 57 mV. This observation indicates mainly oxidative processes occurring in plasma during quarantine.

It was suggested that the abnormally high range of positive RP values of blood plasma after quarantine may be associated with the oxidation of not only plasma proteins, but also the residual amounts of blood corpuscles/microparticles originally contained in donor blood plasma (for example, in the form of destroyed cell membranes or exosomes).

This assumption is indirectly confirmed by data on RP measurements of RBC suspension. It was shown that during storage of the RBC suspension for 7 days at a room temperature, the RP values shifted to the positive values (fig. 2), that is, the observed shift indicated oxidative processes.

Comparison of RP values of blood plasma after quarantine with RP values of blood plasma of practically healthy volunteers showed that transfusion of oxidized plasma to the patient's one could lead to shifts of RP values of patient's blood plasma to positive values.

The effect of transfusion of quarantined plasma on the RP of the recipient's blood plasma was assessed *in vitro* when this blood plasma was mixed with blood plasma samples of clinically healthy volunteers at a ratio of 1:1. The diagram of RP of quarantined blood plasma, donor blood plasma and their mixtures are presented in fig. 3.

In general, the RP values of donor blood plasma were within the usual range for healthy people from -53 mV to +13 mV, while the RP values of quarantined blood plasma were within the range from -10 mV to +93 mV. After mixing the donor blood plasma with samples of the quarantined plasma, there was a statistically significant shift in the final mixture RP to positive values in 13 of 15 cases ($P=0.000493$). The difference of values has reached 43 mV.

After liver [24, 25] and kidney transplantation [26], in the case of posttransplant complications in the

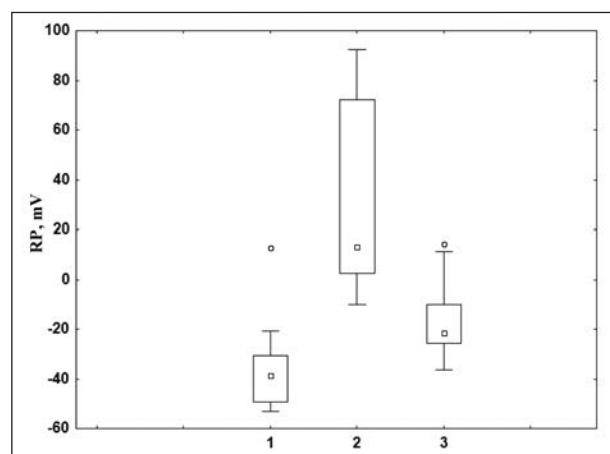


Рис. 3. Диаграмма смещения РП плазмы крови доноров при трансфузии плазмы после карантинизации *in vitro*.

Fig. 3. Diagram of shift of the donor blood plasma RP at *in vitro* plasma transfusion after quarantine.

Note. 1 — donor plasma; 2 — plasma quarantined for 6 months; 3 — a mixture of donor plasma and quarantined plasma, 1:1. Significance of differences between 1 and 3, $P=0.000493$.

Примечание. 1 — плазма доноров; 2 — плазма, карантинизованная в течение 6-и месяцев; 3 — смесь плазмы доноров и карантинизованной плазмы 1:1. Достоверность различий 1 и 3, $p=0,000493$.

занную величину выбрали в качестве прогностического критерия высокой вероятности развития осложнений у исследованных групп пациентов.

Таким образом, можно предположить, что трансфузия карантинизованной плазмы с высокими положительными величинами РП имеет высокий риск возникновения ответной реакции организма, например, развития окислительного стресса или воспалительных процессов. В связи с этим, для оценки влияния параметров трансфузионной среды на организм реципиента, весьма важным является более подробное исследование пациентов до и после процедуры трансфузии с включением дополнительных клинических данных.

Заклучение

Мониторинг величин РП плазмы крови доноров в процессе ее карантинизации при температуре -40°C позволил обнаружить, что в 70% случаев имело место смещение величины РП плазмы крови в область более положительных значений.

Литература

- Чечеткин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш., Воробей Л.Г., Плоцкий Р.А. Служба крови Российской Федерации в 2014 году: итоги деятельности. *Трансфузиология*. 2015; 16 (3): 4–13.
- Минздрав России. Приказ от 02.04.2013 №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».
- Рагимов А.А., Щербак Г.Н. Инфузионно-трансфузионная терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 256. ISBN 978-5-9704-2749-1
- Жибурт Е.Б. Трансфузиология. СПб.: Питер; 2002: 736. ISBN 5-94723-281-2
- Joint UKBTS/HPA Professional Advisory Committee. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom, 8-th ed. London: Stationery Office; 2013: 414.
- Михаэлис Л. Окислительно-восстановительные потенциалы и их физиологическое значение. М.: ГХТИ; 1932: 159.

form of a graft dysfunction, including rejection crisis, we observed a shift in the RP value of patient's blood plasma by more than 25 mV to both positive and negative potential areas. This value was chosen as a prognostic criterion for the high probability of complications in the studied groups of patients.

Therefore, it can be assumed that the transfusions of quarantined plasma with high positive RP values possess high risk of causing a body response, for example, the developing the oxidative stress or inflammatory reactions. In this regard, to assess the effect of transfusion media parameters on the recipient's body, more detailed studies of plasma RP before and after the transfusion procedure with the inclusion of additional clinical data are warranted.

Conclusion

Monitoring of the donor blood plasma RP values during quarantine at a temperature of -40°C demonstrated that in 70% of cases there was a shift in blood plasma RP values to more positive values. The *in vitro* addition of the quarantined plasma to the plasma of clinically healthy volunteer donors also led to a shift in the final mixture RP to positive values in 87% of cases.

Taking into account the data that the significant shift of RP in blood plasma to the positive values is associated with the deterioration of the patient's state, we concluded that it is necessary to conduct further clinical studies on the use of quarantined plasma with high positive values of RP.

Добавление к плазме практически здоровых доноров—добровольцев карантинизованной плазмы в 87% случаев также приводило к смещению величины редокс-потенциала конечной смеси в область более положительных значений *in vitro*.

Учитывая данные о том, что значимое смещение РП в плазме крови в область положительных значений ассоциировано с ухудшением состояния пациента, сделали вывод о необходимости проведения дополнительных клинических исследований по применению карантинизованной плазмы с высокими положительными величинами РП.

References

- Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Grigoryan M.Sh., Vorobei L.G., Plotsky R.A. Blood service of Russian Federation in 2014: results of activity. *Transfuziologiya*. 2015; 16 (3): 4–13. [In Russ.]
- Ministry of Health Care of Russia. Order from 02.04.2013 №183n «On the approval of the rules for the clinical use of donor blood and (or) its components». [In Russ.]
- Ragimov A.A., Shcherbakova G.N. Infusion-transfusion therapy. Moscow: GEOTAR-Media; 2017: 256. ISBN 978-5-9704-2749-1. [In Russ.]
- Zhiburt E.B. Transfusiology. Sankt-Peterburg: Piter; 2002: 736. ISBN 5-94723-281-2. [In Russ.]
- Joint UKBTS/HPA Professional Advisory Committee. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom, 8-th ed. London: Stationery Office; 2013: 414.
- Mikhaelis L. Oxidation-reduction potentials and their physiological significance. Moscow: GKHTI; 1932: 159. [In Russ.]

7. Хубутия М.Ш., Евсеев А.К., Колесников В.А., Гольдин М.М., Давыдов А.Д., Волков А.Г., Степанов А.А. Измерения потенциала платинового электрода в крови, плазме и сыворотке крови. *Электрохимия*. 2010; 46 (5): 569-573.
8. Goldin M.M., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Goldin M.M., Pinchuk A.V., Pervakova E.I., Tarabrin Y.A., Hall P.J. Noninvasive diagnosis of dysfunctions in patients after organ transplantation by monitoring the redox potential of blood serum. *Transplantation*. 2015; 99 (6): 1288-1292. DOI: 10.1097/TP.0000000000000519. PMID: 25606793
9. Ваграмян Т.А., Евсеев А.К., Александрова И.В., Чугунов А.О., Гольдин М.М., Салиенко А.А., Царькова Т.Г. Потенциал платинового электрода при разомкнутой цепи в сыворотке крови для оценки эффективности лечения пациентов после трансплантации печени. *Хим. пром. сегодня*. 2012; 10: 35-41.
10. Гольдин М.М., Ромасенко М.В., Евсеев А.К., Левина О.А., Петриков С.С., Аleshchenko Е.И., Крылов В.В. Оценка эффективности использования гипербарической оксигенации при острой церебральной патологии с помощью электрохимической методики. *Нейрохирургия*. 2010; 4: 33-39.
11. Khubutiya M., Goldin M., Romasenko M., Volkov A., Hall P., Evseev A., Levina O., Aleschenko E., Krylov V. Redox potentials of blood serum in patients with acute cerebral pathology. *ECS Trans*. 2010; 25 (19): 63-71. DOI: 10.1149/1.3298950
12. Rael L.T., Bar-Or R., Mains C.W., Slone D.S., Levy A.S., Bar-Or D. Plasma oxidation-reduction potential and protein oxidation in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2009; 26 (8): 1203-1211. DOI: 10.1089/neu.2008.0816. PMID: 19317602
13. Серов В.И. Изменения кровотока, напряжения и диффузии кислорода, окислительно-восстановительного потенциала в коре головного мозга при геморрагическом шоке и гипербарической оксигенации. *Бюл. гипербар. биологии и медицины*. 1994; 2 (1-2): 5-9.
14. Rael L.T., Bar-Or R., Aumann R.M., Slone D.S., Mains C.W., Bar-Or D. Oxidation-reduction potential and paraoxonase-arylesterase activity in trauma patients. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2007; 361 (2): 561-565. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.07.078. PMID: 17662690
15. Черенков И.А., Сергеев В.Г., Иванова И.Л., Шунайлова Н.Ю., Раевских К.С., Попова М.В. Механизмы формирования редокс-потенциала плазмы крови у пациентов с болезнью Паркинсона. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2015; 4: 94-96.
16. Bjurstad K.B., Fanale C., Wagner J. A 24h delay in the redox response distinguishes the most severe stroke patients from less severe stroke patients. *J. Neurol. Neurophysiol*. 2016; 7 (5): 395-404. DOI: 10.4172/2155-9562.1000395
17. Zhi L., Hu X., Xu J., Yu C., Shao H., Pan X., Hu H., Han C. The characteristics and correlation between the ischemia-reperfusion and changes of redox status in the early stage of severe burns. *Am. J. Emerg. Med*. 2015; 33 (3): 338-343. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.11.026. PMID: 25552460
18. Левина О.А., Ромасенко М.В., Крылов В.В., Петриков С.С., Гольдин М.М., Евсеев А.К. Гипербарическая оксигенация при острых заболеваниях и повреждениях головного мозга. Новые возможности. Новые решения. *Нейрохирургия*. 2014; 4: 9-15.
19. Пинчук А.В., Александрова И.В., Гольдин М.М., Евсеев А.К., Сорокин Б.А. Оценка состояния и качества лечения пациентов после трансплантации почки с помощью мониторинга редокс-потенциала сыворотки крови. *Трансплантология*. 2011; 2-3: 29-33.
20. Дамаскин Б.Б., Петрий О.А., Цирлина Г.А. Электрохимия. 2-е изд. М.: КолосС - Химия; 2006: 672. ISBN 5-98109-011-1
21. Шилов В.Н. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза. М.: Интерсигнал; 2006: 286. ISBN 5-901503-02-3
22. Андреев В.Н., Евсеев А.К., Гараева Г.Р., Гольдин М.М. Сопоставление редокс-потенциала и антиоксидантной активности сыворотки крови. *Молекулярная медицина*. 2013; 4: 37-40.
23. Rael L.T., Bar-Or R., Kelly M.T., Carrick M.M., Bar-Or D. Assessment of oxidative stress in patients with an isolated traumatic brain injury using disposable electrochemical test strips. *Electroanalysis*. 2015; 27 (11): 2567-2573. DOI: 10.1002/elan.201500178
24. Khubutiya M.S., Goldin M.M., Evseev A.K., Zhao A.V., Salienko A.A. Development of diagnostic criteria of rejection crises in liver transplantation by redox potential measurements. *ESC Trans*. 2011; 35 (35): 45-50. DOI: 10.1149/1.3653213
25. Сергеев В.И., Хубутия М.Ш., Евсеев А.К., Пинчук А.В., Новрузбеков М.С., Луцкы К.Н., Гольдин М.М. Диагностические и прогностические возможности электрохимических измерений редокс-потенциала плазмы крови. *Вестн. РАМН*. 2015; 70 (6): 627-632.
26. Колесников В.А., Евсеев А.К., Ельков А.Н., Пинчук А.В., Коков Л.С., Царькова Т.Г., Гольдин М.М. Прогнозирование развития осложнений после трансплантации почки с помощью мониторинга редокс-потенциала плазмы крови. *Соврем. технологии в медицине*. 2015; 7 (4): 84-91. DOI: 10.17691/stm2015.7.4.11
7. Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Goldin M.M., Davydov A.D., Volkov A.G., Stepanov A.A. Measurements of platinum electrode potential in blood and blood plasma and serum. *Russian Journal of Electrochemistry*. 2010; 46 (5): 537-541. [In Russ.]
8. Goldin M.M., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Goldin M.M., Pinchuk A.V., Pervakova E.I., Tarabrin Y.A., Hall P.J. Noninvasive diagnosis of dysfunctions in patients after organ transplantation by monitoring the redox potential of blood serum. *Transplantation*. 2015; 99 (6): 1288-1292. DOI: 10.1097/TP.0000000000000519. PMID: 25606793
9. Vagramyan T.A., Evseev A.K., Aleksandrova I.V., Chugunov A.O., Goldin M.M., Salienko A.A., Tsarkova T.G. Platinum electrode potential with an open circuit in the blood serum to assess the effectiveness of treatment of patients after liver transplantation. *Khimicheskaya Promyshlennost Segodnya*. 2012; 10: 35-41. [In Russ.]
10. Goldin M.M., Romasenko M.V., Evseev A.K., Levina O.A., Petrikov S.S., Aleshchenko E.I., Krylov V.V. Evaluation of the effectiveness of the use of hyperbaric oxygenation in acute cerebral pathology using an electrochemical technique. *Neirokhirurgiya*. 2010; 4: 33-39. [In Russ.]
11. Khubutiya M., Goldin M., Romasenko M., Volkov A., Hall P., Evseev A., Levina O., Aleschenko E., Krylov V. Redox potentials of blood serum in patients with acute cerebral pathology. *ECS Trans*. 2010; 25 (19): 63-71. DOI: 10.1149/1.3298950
12. Rael L.T., Bar-Or R., Mains C.W., Slone D.S., Levy A.S., Bar-Or D. Plasma oxidation-reduction potential and protein oxidation in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2009; 26 (8): 1203-1211. DOI: 10.1089/neu.2008.0816. PMID: 19317602
13. Серов В.И. The change of the bloodstream, diffusion and tension of the oxygen, oxidizing-reproductive potentials in the brain cortex under hemorrhagic shock and hyperbaric oxygenation. *Byulleten Giperbaricheskoi Biologii i Meditsiny*. 1994; 2: 5-9. [In Russ.]
14. Rael L.T., Bar-Or R., Aumann R.M., Slone D.S., Mains C.W., Bar-Or D. Oxidation-reduction potential and paraoxonase-arylesterase activity in trauma patients. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2007; 361 (2): 561-565. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.07.078. PMID: 17662690
15. Cherenkov I.A., Sergeyev V.G., Ivanova I.L., Shumailova N.Yu., Raevskikh K.S., Popova M.V. Mechanisms of formation of blood plasma redox potential in patients with Parkinson's disease. *Zdorovye, Demografiya, Ekologiya Finno-Ugorskikh Narodov*. 2015; 4: 94-96. [In Russ.]
16. Bjurstad K.B., Fanale C., Wagner J. A 24h delay in the redox response distinguishes the most severe stroke patients from less severe stroke patients. *J. Neurol. Neurophysiol*. 2016; 7 (5): 395-404. DOI: 10.4172/2155-9562.1000395
17. Zhi L., Hu X., Xu J., Yu C., Shao H., Pan X., Hu H., Han C. The characteristics and correlation between the ischemia-reperfusion and changes of redox status in the early stage of severe burns. *Am. J. Emerg. Med*. 2015; 33 (3): 338-343. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.11.026. PMID: 25552460
18. Levina O.A., Romasenko M.V., Krylov V.V., Petrikov S.S., Goldin M.M., Evseev A.K. Hyperbaric oxygenation therapy at acute cerebral diseases and brain damages. The new opportunities and new solutions. *Neirokhirurgiya*. 2014; 4: 9-15. [In Russ.]
19. Pinchuk A.V., Aleksandrova I.V., Goldin M.M., Evseev A.K., Sorokin B.A. Assessment of the state and quality of treatment in posttransplant kidney patients, by monitoring the serum redox potential. *Transplantologia*. 2011; 2-3: 29-33. [In Russ.]
20. Damaskin B.B., Petry O.A., Tsirlina G.A. Electrochemistry. 2-nd ed. Moscow: KolosS-Khimiya; 2006: 672. ISBN 5-98109-011-1. [In Russ.]
21. Shilov V.N. Molecular mechanisms of structural homeostasis. Moscow: Intersignal; 2006: 286. ISBN 5-901503-02-3. [In Russ.]
22. Andreyev V.N., Evseev A.K., Garaeva G.R., Goldin M.M. Blood serum redox potential and antioxidant activity comparison. *Molekulyarnaya Meditsina*. 2013; 4: 37-40. [In Russ.]
23. Rael L.T., Bar-Or R., Kelly M.T., Carrick M.M., Bar-Or D. Assessment of oxidative stress in patients with an isolated traumatic brain injury using disposable electrochemical test strips. *Electroanalysis*. 2015; 27 (11): 2567-2573. DOI: 10.1002/elan.201500178
24. Khubutiya M.S., Goldin M.M., Evseev A.K., Zhao A.V., Salienko A.A. Development of diagnostic criteria of rejection crises in liver transplantation by redox potential measurements. *ESC Trans*. 2011; 35 (35): 45-50. DOI: 10.1149/1.3653213
25. Sergienko V.I., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Pinchuk A.V., Новрузбеков М.С., Луцкы К.Н., Goldin M.M. Diagnostic and prognostic possibilities of the redox-potential electrochemical measurements in blood plasma. *Vestnik RAMN*. 2015; 70 (6): 627-632. [In Russ.]
26. Kolesnikov V.A., Evseev A.K., Elkov A.N., Pinchuk A.V., Kokov L.S., Tsarkova T.G., Goldin M.M. Prediction of complication development after kidney transplantation using blood plasma redox potential monitoring. *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*. 2015; 7 (4): 84-91. DOI: 10.17691/stm2015.7.4.11. [In Russ.]

Received 18.04.18

Поступила 18.04.18

Перспективность новых углеродных сорбентов, обладающих антимикробными свойствами, для интенсивной терапии

В. Т. Долгих¹, В. А. Лихолобов², В. В. Мороз¹, Л. Г. Пьянова²,
Т. И. Долгих³, А. В. Ершов^{1,3}, М. С. Дроздецкая²

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

² Институт проблем переработки углеводородов СО РАН,
Россия, 644040, г. Омск. Нефтезаводская ул., д. 54

³ Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Prospects of the Use of New Carbon Sorbents with Antimicrobial Properties in the Intensive Care Medicine

Vladimir T. Dolgikh¹, Vladimir A. Likholobov², Viktor V. Moroz¹, Ludmila G. P'yanova²,
Tatiana I. Dolgikh³, Anton V. Ershov^{1,3}, Marina S. Drozdetskaya²

¹ 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

² Hydrocarbons Processing Institute, Siberian Branch RAS,
54 Neftezhavodskaya Str., 644040 Omsk, Russia

³ Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

Цель исследования — определить антибактериальные и антимикотические свойства полученных гранулированных углеродных сорбентов.

Материал и методы. В качестве исходного материала использовали углеродный сорбент ВНИИТУ-1, который модифицировали поливинилпирролидоном, олигомерами молочной и гликолевой кислот. Проведены стендовые микробиологические исследования по определению антибактериальной и антимикотической активности этих гранулированных углеродных гемосорбентов. Антибактериальные свойства сорбентов исследовали по отношению к патогенным и условно патогенным микроорганизмам: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, а также к их смесям: смесь № 1 — *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*; смесь № 2 — *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Результаты. Показали, что модифицированные образцы ВНИИТУ-1, проявляли более выраженную по сравнению с исходным сорбентом антибактериальную и антимикотическую активность по отношению к большинству исследованных микроорганизмов.

Заключение. Выявленные антимикробные, детоксицирующие свойства модифицированных сорбентов являются дополнительным обоснованием для их использования в комплексной терапии акушерско-гинекологической и хирургической патологии. Разработанные углеродные сорбенты являются перспективными материалами для медицины, так как расширяют возможности сорбционной терапии в клинической практике.

Ключевые слова: модификация; углеродные сорбенты; антимикробная резистентность; антимикотическая резистентность

The purpose is to study antibacterial and antimycotic properties of produced granular carbon sorbents.

Material and methods. A VNIITU-1 carbon sorbent was used as a starting material, which was modified with polyvinylpyrrolidone and lactic and glycolic acids oligomers. Microbiological bench tests were carried out to determine the antibacterial and antimycotic activity of these granulated carbon hemosorbents. Antibacterial properties of sorbents were studied in relation to pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* as well as their mixtures: mixture No. 1 — *S. aureus* and *E. coli*; mixture No. 2 — *S. aureus* and *P. aeruginosa*.

Results. Presented data demonstrate that the modified VNIITU-1 exhibits significant antibacterial and antimycotic activity against most of the studied microorganisms compared to original sorbent.

Адрес для корреспонденции:

Владимир Терентьевич Долгих
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Vladimir T. Dolgih
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Conclusion. Modified sorbents as antimicrobial and detoxifying drugs may further be employed in treatment of obstetrical-gynecological and surgical diseases. The carbon sorbents are promising materials for medicine, as they expand the potential of sorption therapy in clinical practice.

Keywords: *modification; carbon sorbents; antimicrobial resistance; antimycotic resistance*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-54-69

Введение

В последнее десятилетие в России и за рубежом большое внимание уделяется изучению механизмов формирования критических состояний — тех состояний, при которых возникает необходимость коррекции функций или даже замены их в общей системе интенсивного лечения [1, 2]. При таких критических состояниях, как сепсис, перитонит, панкреонекроз, политравма, шок различной этиологии наблюдается обширный комплекс типовых патологических процессов: гипоксия, ишемия, гипоэргоз, эндотоксемия, ацидоз, оксидативный стресс, кальциевый и кислородный парадокс и др., которые, если их не корректировать, в конечном итоге нередко приводят к летальному исходу [3–5]. Среди этих типовых патологических процессов особого внимания заслуживает эндотоксемия и формирование резистентности возбудителей инфекционных осложнений к антибактериальным и антимикотическим соединениям [6–8].

В случае, когда традиционные методы купирования эндотоксемии и инфекции перестают быть эффективными, прибегают к экстракорпоральной гемокоррекции и эфферентной терапии. Для детоксикации организма используют различные сорбционные методы: гемосорбцию, энтеросорбцию и аппликационную сорбцию, основанные на способности пористых материалов извлекать токсические вещества из биологических жидкостей организма. В связи с этим научные поисковые исследования по разработке новых материалов и методов лечения заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами, представляются актуальными.

Очевидно, что перспективным методом лечения инфекционной патологии может стать сорбционная терапия с использованием материалов, которые безопасны для организма и не содержат антибиотиков или антимикотиков. Сорбенты инактивируют патогенные микроорганизмы и выводят из организма пациента продукты их жизнедеятельности, а также продукты нарушенного метаболизма и токсичные соединения, полученные из внешней среды [8]. В реанимационной практике метод гемосорбции используют с целью снижения концентрации аутоантител, аномальных белков, кровяных пигментов, нормализации реологических свойств крови и т. п. [9].

На стадии зарождения и развития гемосорбции использовали фильтры, получаемые из каменного угля и материалов органического происхождения: древесины, лигнина, фруктовых косточек,

Introduction

In Russia and worldwide, much attention has been paid to the study of mechanisms of development of critical illness over the last decade, i. e. those conditions, which require correction of functions or even their replacement in the general intensive care system [1, 2]. Such critical illnesses as sepsis, peritonitis, pancreonectrosis, multiple trauma, shock of various etiologies, are characterized by complex pathological processes that include hypoxia, ischemia, hypothyroidism, endotoxemia, acidosis, oxidative stress, calcium and oxygen disturbances, etc., which if not corrected commonly lead to a lethal outcome [3–5]. Endotoxemia and the formation of resistance of infectious pathogens, complicated the critical illness, to antibacterial and antimycotic compounds deserve special attention [6–8].

When traditional methods of management of endotoxemia and infection are ineffective, extracorporeal hemocorrection and efferent therapy is employed. Various sorption methods are used for detoxification including hemosorption, enterosorption and application sorption based on the ability of porous materials to extract toxic substances from biological fluids of the body. In this regard, studies on the development of new materials and methods of treatment of diseases caused by pathogenic microorganisms seem urgently needed.

It is obvious that sorption therapy using materials that are safe for the body and do not contain antibiotics or antimycotics can be a promising method of treatment of infectious diseases. Sorbents inactivate pathogenic microorganisms and remove their waste products, as well as products of impaired metabolism and toxic compounds penetrated from the external environment from the patient's body [8]. In the Intensive Care Unit (ICU), the hemosorption technique is used to reduce the concentration of autoantibodies, abnormal proteins, blood pigments, and to normalize the rheological properties of blood, etc. [9].

At the early stages of hemosorption development, sorbents were obtained from coal and organic materials: wood, lignin, fruit seeds, nut shells, peat, sapropel. However, they contain a large amount of dust, have the ability to «sinter» in columns, contain a large number of minerals and organic compounds, which are often toxic, especially compounds of wood-chemical resins. The modified sorbents are characterized by high mechanical strength, chemical resistance, homogeneous granulometric composition, and do not have excessively high sorption activity, which leads to the removal of not only toxins from the blood, but also vital substances [10–12].

скорлупы орехов, торфа, сапропеля. Однако они содержат большое количество пыли, обладают способностью «спекаться» в колонках, содержат в большом количестве минеральные вещества и органические соединения, зачастую являющиеся токсичными, особенно соединения лесохимических смол. Модифицированные сорбенты отличаются высокой механической прочностью, химической стойкостью, однородным гранулометрическим составом, не обладают чрезмерно высокой сорбционной активностью, приводящей к удалению из крови не только токсинов, но и жизненно необходимых веществ [10–12].

В результате теоретических, опытных и опытно-промышленных исследований Институт проблем переработки углеводородов СО РАН в творческом содружестве с Институтом физической химии РАН и Омским государственным медицинским университетом были разработаны физико-химические основы синтеза новых углеродных сорбентов, включая технологию пиролитического уплотнения гранул технического углерода в горизонтальном вращающемся реакторе с подвижным слоем [13]. По этой новой технологии был создан целый класс пористых гранулированных углерод-углеродных материалов различного назначения, разработана уникальная, не имеющая мировых аналогов опытно-промышленная технология получения новых углерод-углеродных материалов, в том числе медицинского назначения, основанная на синтезе с использованием двух различных структурных модификаций графитоподобных материалов: нанодисперсного углерода и низко-температурного пироуглерода. Оказалось, что новые пористые материалы пиролитической природы значительно превосходят традиционные активные угли по механической, термической и химической стойкости, содержат меньше минеральных примесей, обладают преимущественно мезопористой структурой, отличаются низким содержанием золы (порядка 0,15%) и серы (0,3%), что сразу решало задачу достижения почти полного отсутствия минеральных примесей [12, 13]. В частности, стендовые испытания полученного гранулированного углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1 позволили установить, что он обладает высокой химической чистотой (содержание углерода не менее 99,5%), практически полным отсутствием пыли на поверхности и в порах, высокой прочностью гранул сферической формы, мезопористой структурой с преобладающим размером пор 50–60 нм, высокой адсорбционной активностью по отношению к веществам различной природы, в том числе и токсинам низкой и средней молекулярной массы, обладает высокой стойкостью к стерилизации, не токсичен [13]. Медицинское изделие «Гемосорбент углеродный в физиологическом растворе стерильный ВНИИТУ-1» получил широкое распространение в Российской Федерации и странах СНГ с

As a result of theoretical, experimental and experimental-industrial research by the Institute of Hydrocarbon Processing, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences in cooperation with the Institute of Physical Chemistry and Omsk State Medical University, physical and chemical bases for the synthesis of new carbon sorbents were developed. The new technology included pyrolytic compaction of carbon granules in a horizontal rotating reactor with a movable layer [13]. According to technology, a whole class of porous granular carbon-carbon materials for various purposes was created; a unique experimental industrial technology for producing new carbon-carbon materials for medical use based on the synthesis using two different structural modifications of graphite-like materials, nanodispersed carbon and low-temperature pyrocarbon, was developed. It turned out that the new porous materials of pyrolytic nature significantly exceeded the traditional active coals in mechanical, thermal and chemical resistance, contained less mineral impurities, possessed a predominantly mesoporous structure, exhibited low ash (about 0.15%) and sulfur (0.3%) contents. New features almost solved the problem goal of achieving complete absence of mineral impurities [12, 13]. In particular, bench tests of the obtained VNIITU-1 granulated carbon hemosorbent has revealed that it has a high chemical purity (carbon content not less than 99,5%), almost complete lack of dust on the surface and in the pores, high strength of spherical granules, mesoporous structure with a predominant pore size of 50–60 nm, high adsorption activity towards substances of different nature, including toxins of low and medium molecular weight. In addition, new sorbent was highly resistant to sterilization and was non-toxic [13]. The medical product «Sterile hemosorbent carbon in the saline VNIITU-1» was widely used in the Russian Federation and CIS countries with high quality assessment and was awarded by the Gold medal of the First International Exhibition of Innovations (Moscow, All-Russian Exhibition Center, February, 2001).

The VNIITU-1 carbon sorbent served as a raw material for creation of carbon sorbents for medical purposes [12]. Based on the sorbent, we have created modified sorbents with specific action for various purposes of sorption therapy: selective extraction of proinflammatory cytokines from blood plasma; reduction of the viral load (in hepatitis B); antibacterial and antifungicidal action by chemical modification of their carbon surface with fixation of nitrogen- and oxygen-containing modifiers [13].

In order to arm the sorbents with specific properties and provide targeted actions against toxic substances, gram-positive and gram-negative bacteria, we used various methods of modifying the surface of the VNIITU-1 mesoporous granular carbon hemosorbent (TU 9398-002-71069834-2004, registration certificate No. FSR 2008/03492 dated 25.09.2012): oxidation, fluoridation, functionalization by polymers of

высокой оценкой качества и был удостоен Золотой медали Первого международного салона инноваций (Москва, Всероссийский выставочный центр, февраль, 2001 г.).

Исходным материалом для создания углеродных сорбентов медицинского назначения служил углеродный сорбент ВНИИТУ-1 [12]. На его основе нами созданы модифицированные сорбенты специфического действия для различных целей сорбционной терапии: избирательного извлечения провоспалительных цитокинов из плазмы крови; снижения вирусной нагрузки (при гепатите В); антибактериального и антифунгицидного действия путем химического модифицирования их углеродной поверхности с закреплением азот- и кислородсодержащих модификаторов [13].

С целью придания сорбентам специфических свойств и целенаправленного действия по отношению к токсичным веществам, грамположительным и грамотрицательным бактериям мы использовали различные способы модифицирования поверхности мезопористого гранулированного углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1 (ТУ 9398-002-71069834-2004, регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03492 от 25.09.2012 г.): окисление, фторирование, функционализация полимерами аминокислот и гидроксикислот, иммобилизация аминокислот и т. д. [15].

Модификацию поверхности углеродного сорбента с целью увеличения сорбционной активности и селективности мы осуществляли различными веществами: аминокaproновой кислотой, человеческим сывороточным альбумином, поливинилпирролидоном, олигомерами молочной и гликолевой кислоты. Для модификации поверхности гранулированного углеродного сорбента ВНИИТУ-1 использовали аминокaproновую кислоту производства ООО «Полисинтез» (рис. 1, *a*) Исследование текстуры образцов сорбента проводили адсорбционным методом по низкотемпературной адсорбции-десорбции азота на объемной статической вакуумной установке Sorptomatic-1900 (Carlo Erba).

На снимках, полученных методом растровой электронной микроскопии, отчетливо видна морфология исходного углеродного материала (рис. 2, *a*): сорбент отличается достаточно сложной структурой — верхние слои углеродной поверхности имеют изломы, трещины, пронизаны каналами и впадинами. Дисперсионный анализ размера углеродных гранул показал, что их средний размер составляет ~0,60 мм. Характерно, что после модифицирования углеродной поверхности форма и размеры гранул сорбента не отличаются от исходного образца и имеют почти сферическую форму (рис. 2, *b*).

Для модифицирования человеческого сывороточного альбумина в концентрации 20 мг/мл, приготовленного на ацетатном буфере, использовали 25% водный раствор глутаральдегида. Инкубацию в растворе глутарового альдегида осуществ-

amino acids and hydroxy acids, immobilization of amino acids, etc. [15].

We modified the surface of the carbon sorbent to increase their sorption activity and selectivity using different substances including aminocaproic acid, human serum albumin, polyvinylpyrrolidone, lactic and glycolic acid oligomers. To modify the surface of the VNIITU-1 granulated carbon sorbent, aminocaproic acid manufactured by LLC «Polysynthesis» (fig. 1, *a*) was used. The texture of the sorbent samples was studied by adsorption method using low-temperature adsorption-desorption of nitrogen in the volumetric static vacuum unit Sorptomatic-1900 (Carlo Erba).

The images obtained by scanning electron microscopy clearly show the morphology of the raw carbon material (fig. 2, *a, b*): the sorbent has a rather complex structure; the upper layers of the carbon surface have fractures and cracks penetrated by channels and depressions. Dispersion analysis of the size of carbon granules showed that their average size was ~0.60 mm. It is noteworthy that after the modification of the carbon surface, the shape and size of the sorbent granules do not differ from the initial sample and have an almost spherical shape (fig. 2, *b*).

A 25% aqueous solution of glutaraldehyde was used to modify human serum albumin at a concentration of 20 mg/ml prepared on an acetate buffer. Incubation in the glutaraldehyde solution was carried out for 2 hours, then a fluorocarbon hemosorbent with amino groups was kept with polyalbumin for 16–24 hours and washed with the saline. The presence of immobilized protein (polyalbumin) on the surface of carbon sorbent was confirmed by spectrophotometric analysis, high-resolution transmission electron microscopy, and atomic force spectroscopy. The synthesis scheme is shown in fig. 1, *b*.

The relief and surface morphology of the carbon hemosorbent samples were studied by scanning electron microscopy using electron microscope JSM-6460 LV (JEOL, Japan). The method of studying the relief and morphology of the surface includes application of a gold film 10–15 nm thick onto the sample.

6–10 granules of the sorbent were studied. Their microphotographs with different magnification are presented in fig. 2, *c, d*. As it can be seen, the shape and size of the granules of fluorocarbon sorbents do not differ from the initial sample and have an almost spherical shape; the relief and surface morphology before and after fluoridation almost has not changed.

N-vinylpyrrolidone («Merck», Germany) and the initiator of radical polymerization of azobisisobutyronitrile («Merck», Germany) were also used to modify the surface of the carbon sorbent. Impregnation of carbon sorbent granules was carried out with 0.2–1.0% solution of the initiator in N-vinylpyrrolidone at pH 7.0–7.5, residual pressure of 15–20 mm Hg, and the ratio of hemosorbent : initiator solution in N-vinylpyrrolidone of 1 : 1.4–2.0 for 15–30 minutes

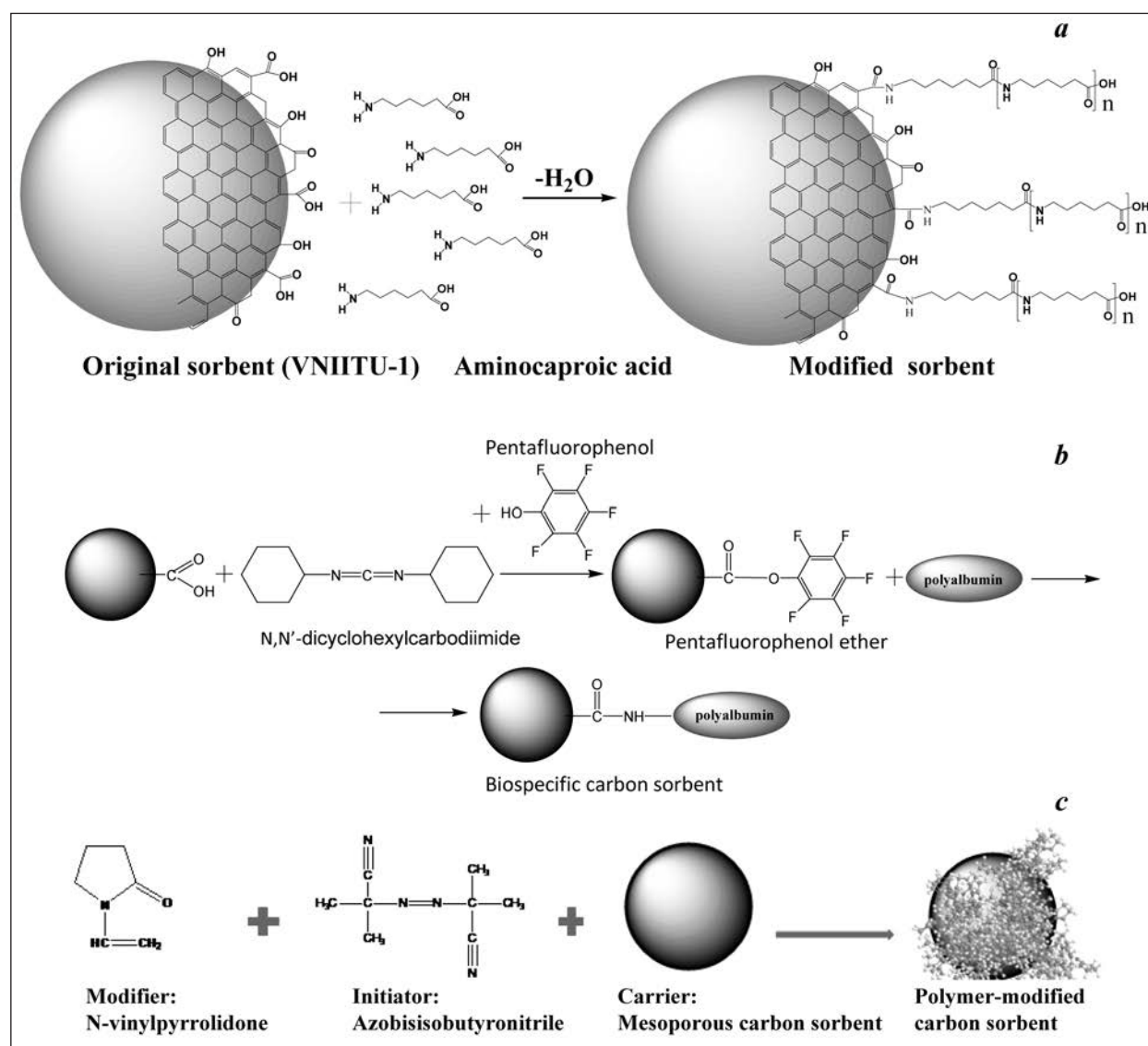


Рис. 1. Схемы модификации углеродного сорбента.

Fig. 1. Carbon sorbent modification schemes.

Примечание. *a* – Original (VNIITU-1)/Modified sorbent – исходный (ВНИИТУ-1)/модифицированный сорбент; aminocaproic acid – аминокaproиновая кислота. *b* – dicyclohexylcarbodiimide – дициклогексилкарбодимид; pentafluorophenol – пентафторфенол; pentafluorophenol ether – пентафторфеноловый эфир; polyalbumin – полиальбумин; biospecific carbon sorbent – биоспецифический углеродный сорбент. *c* – Modifier: N-vinylpyrrolidone – модификатор: N-винилпирролидон; initiator: azobisisobutyronitrile – инициатор: азобисизобутиронитрил; carrier: mesoporous carbon sorbent – носитель: мезопористый углеродный сорбент; polymer-modified carbon sorbent – полимермодифицированный углеродный сорбент.

ляли в течение 2 часов, затем фторуглеродный гемосорбент с аминогруппами выдерживали с полиальбумином в течение 16–24 часов и отмывали физиологическим раствором хлорида натрия. Наличие на поверхности углеродного сорбента иммобилизованного белка (полиальбумина) подтверждали физико-химическими методами: спектрофотометрическим анализом, просвечивающей электронной микроскопией высокого разрешения, атомно-силовой спектроскопией. Схему синтеза представили на рис. 1, *b*.

Рельеф и морфологию поверхности исследуемых образцов углеродного гемосорбента изучали методом растровой электронной микро-

(fig. 1, *b*). Then the temperature was raised to 65–75°C and kept for 0.5–8 hours in an inert atmosphere [15]. The relief and surface morphology of the carbon hemosorbent samples were studied by scanning electron microscopy using electron microscope JSM-6460 LV, JEOL (Japan).

The method of preparation of sorbents for the study included vacuum deposition of a gold film, 10–15 nm thick, onto a sample. Six-ten granules of the sorbent were studied. Fig. 2, *a, e* presents microphotographs of the raw material, a sample of granulated carbon sorbent (CS) and a modified polyvinylpyrrolidone sorbent (CS-PVP). Data on the type of the polymer film distribution on the surface of the particles of

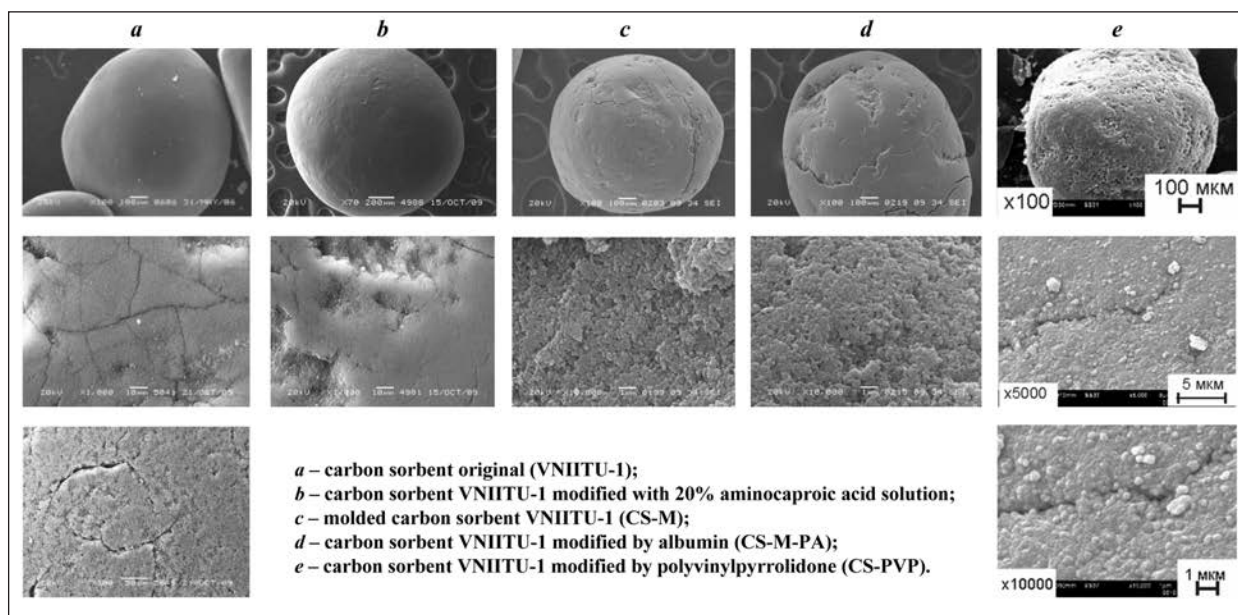


Рис. 2. Электронно-микроскопические фотографии гранул и углеродной поверхности исходного (а) и модифицированных (b–e) сорбентов.

Fig. 2. Electron microscope images of granules and carbon surface of original (a) and modified (b–e) sorbents.

Примечание. Carbon sorbent (CS) — углеродный сорбент (УС); original (VNIITU-1) — исходный (ВНИИТУ-1); modified with 20% aminocaproic acid solution — модифицированный 20% раствором аминокaproновой кислоты; molded (CS-M) — формованный (УС-Ф); modified by albumin (CS-M-PA) — модифицированный альбумином (УС-Ф-ПА); modified by polyvinylpyrrolidone (CS-PVP) — модифицированный поливинилипирролидоном (УС-ПВП).

скопии с использованием электронного микроскопа JSM-6460 LV, JEOL (Япония). Методика исследования рельефа и морфологии поверхности заключается в нанесении на образец золотой пленки толщиной 10–15 нм.

Исследовали по 6–10 гранул образцов этого сорбента. Как видно на рис. 2, c, d, форма и размер гранул фторуглеродных сорбентов не отличаются от исходного образца и имеют почти сферическую форму, рельеф и морфология поверхности до и после фторирования практически не изменяются.

Для модифицирования поверхности углеродного сорбента использовали также N-винилпирролидон («Merck», Германия) и инициатор радикальной полимеризации динитрил азобисизомасляной кислоты (ДИНИЗ) («Merck», Германия). Пропитку гранул углеродного сорбента проводили 0,2–1,0% раствором инициатора в N-винилпирролидоне при pH 7,0–7,5, остаточном давлении 15–20 мм рт. ст. и соотношении гемосорбент : раствор инициатора в N-винилпирролидоне 1 : 1,4–2,0 в течение 15–30 минут (рис. 1, b). Затем температуру поднимали до 65–75°C и выдерживали в течение 0,5–8 часов в инертной атмосфере [15]. Морфологию и рельеф поверхности исследуемых образцов углеродного сорбента исследовали методом растровой электронной микроскопии с использованием электронного микроскопа JSM-6460LV, JEOL.

Методика подготовки к исследованию сорбентов заключалась в вакуумном напылении на образец золотой пленки толщиной 10–15 нм. Исследовали

modified carbon sorbent samples were obtained using scanning electron microscopy (microscope JSM-6460LV, JEOL) [15, 16]. «Depositions» in the form of finely dispersed polymer particles of various shapes were visible on the entire surface of the modified carbon granules. It demonstrates that the polymerization of vinylpyrrolidone (VP) mainly occurs within the surface defects, including cracks and channels, with the formation of a local polymer coating (fig. 2, e).

The use of infrared spectroscopy allowed to deepen the understanding of the vinylpyrrolidone (VP) polymerization process on the surface of the granular carbon sorbent when comparing the spectra of the VP monomer, a solution of commercial polyvinylpyrrolidone (PVP) and carbon granular sorbent before and after modification [15]. This study allowed to control the VP polymerization process on the carbon sorbent, whereas the study of polymer migration from the modified sample after contact with aqueous solutions allowed to assess the «prolongation» of the effect of the resulting drug.

As it is known, the concept of «prolonged-action drug» is used to develop drugs that provide a longer period of therapeutic action of the active (pharmaceutical) substance contained in them as compared to conventional drugs with the same substance. The prolonged-action drug should release the dose of the active (pharmaceutical) substance continuously for a certain period of time, thus maintaining a constant optimal level of this substance in the body and eliminating excessive increase and decrease in its concentration. In this case,

по 6-10 гранул образцов сорбента. На рисунке 2 а, е представили микрофотографии исходного материала — образца гранулированного углеродного сорбента (УС) и модифицированного поливинилпирролидоном сорбента (УС-ПВП). С помощью растровой электронной микроскопии (микроскоп JSM-6460LV, JEOL) были получены сведения о характере распределения полимерной пленки на поверхности частиц модифицированных образцов углеродного сорбента [15, 16]. В частности, на всей поверхности модифицированной углеродной гранулы видны «напыления» в виде мелко дисперсных полимерных частиц разнообразной формы. Видно, что полимеризация винилпирролидона (ВП), в основном, происходит в дефектах поверхности, в том числе щелях, каналах, с образованием локального полимерного покрытия (рис. 2, е).

Применение инфракрасной спектроскопии позволило углубить представления о процессе полимеризации винилпирролидона (ВП) на поверхности гранулированного углеродного сорбента при сопоставлении спектров мономера ВП, раствора коммерческого поливинилпирролидона (ПВП) и углеродного гранулированного сорбента до и после модифицирования [15], что позволяет контролировать процесс полимеризации ВП на углеродном сорбенте, а изучение миграции полимера с модифицированного образца при контакте с водными растворами — оценить «продолжительность» действия получаемого препарата.

Как известно, понятие «препарат пролонгированного действия» применяется для характеристики таких препаратов, которые обеспечивают более длительный период терапевтического действия заключенного в них активного (лекарственного) вещества по сравнению с обычными препаратами с тем же веществом. Препарат пролонгированного действия должен высвобождать дозу активного (лекарственного) вещества непрерывно в течение определенного периода, сохраняя, таким образом, постоянный оптимальный уровень этого вещества в организме и устраняя излишнее повышение и понижение его концентрации. В данном случае, нанесенный модификатор поли-N-винилпирролидон выступает в качестве биологически активного компонента, мигрирующего с углеродного сорбента в течение первого часа после контакта с ним.

Цель исследования — определить антибактериальные и антимикотические свойства полученных гранулированных углеродных сорбентов.

Материал и методы

Антибактериальные свойства сорбентов исследовали по отношению к патогенным и условно патогенным микроорганизмам: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* а также к их смесям: смесь № 1 — *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*; смесь № 2 — *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Культуры — это клини-

the applied poly-N-vinylpyrrolidone modifier acts as a biologically active ingredient migrating from the carbon sorbent within the first hour after contact with it.

The purpose is to study antibacterial and antimycotic properties of produced granular carbon sorbents.

Materials and Methods

Antibacterial properties of sorbents were studied in relation to pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* as well as their mixtures: mixture No. 1 — *S. aureus* and *E. coli*; mixture No. 2 — *S. aureus* and *P. aeruginosa*. Cultures are the clinical strains isolated from wounds of the patients who were in hospitals of Omsk. Identification of bacteria was carried out on test systems produced by PLIVA (Lachema Diagnostica, Czech Republic) using «MICROBE Automaton» software. Microorganisms were tested for sensitivity to modern antibiotics with disks with antibiotics (Becton Dickinson, USA).

Dilutions and the number of seeded material were selected empirically so that colonies that grew on the Petri dish could be counted. Inoculations of working dilutions of cultures under test served as reference samples. The concentration of microbial cells was determined using device for studying the turbidity of suspensions Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema, Italy). The studied mixtures of cultures under test were prepared by mixing equal volumes of prepared working concentrations of microbial cells with stirring on a vortex shaker. The bacteria were sorbed from the saline solution with a concentration of microbial cells of 3×10^3 colony-forming units per 1 ml of the test sample (CFU/ml). 0.5 ml of the sorbent was introduced into an Eppendorf tube; 1 ml of microbial suspension was added; the mixture was shaken to remove air bubbles and kept in a thermostat for 1, 3, 6 and 24 hours. All work was carried out in laminar box BOV-001-AMS.

After the specified contact time of the sorbent with the pathogenic microflora, 100 µl of the supernatant liquid was taken; it was inoculated on sterile agar plates in Petri dishes with the GMF-agar nutrient medium (JSC NITSE, St. Petersburg), placed in CO₂ incubator 15AS (Japan) for 24±2 hours, and incubated at 37±1°C. When counting the colonies that grew on a Petri dish, only those dishes, where more than 300 isolated colonies had grown were taken into account. If more than 300 colonies grew, the following was written in the protocol: «>3×10² CFU/ml». If colonies on the dish could not be counted, the following was written in the protocol: «confluent growth». If the number of colonies was comparable and greater than the reference one, then the following was written in the protocol: «comparable to the reference sample» or «higher than that in the reference sample».

Results and Discussion

The results of the study of antibacterial properties of carbon sorbents against Gram-positive test microorganisms are presented in table 1 and fig. 3. In the images, Petri dishes are arranged according to the ascending time of contact of the sorbent with pathogenic microflora after control inoculation (marked as «reference sample»).

ческие штаммы, выделенные из ран больных, находившихся в клиниках г. Омска. Идентификацию бактерий проводили на тест-системах производства PLIVA (Lachema Diagnostica, Чехия) в компьютерной программе «МИКРОБ Автомат». Предварительно тест-микроорганизмы были исследованы на чувствительность к современным антибиотикам (диски с антибиотиками компании Becton Dickinson and Company USA, производство Ireland, Benex, Limited).

Опытным путем подбирали такие разведения и количество засеваемого материала, чтобы выросшие на чашке Петри колонии можно было сосчитать. Контролем служили посевы рабочих разведений испытуемых культур. Концентрацию микробных клеток определяли на приборе для исследования мутности суспензий DensiLa-Meter (PLIVA-Lachema, Италия). Исследуемые смеси испытуемых культур готовили смешением равных объемов приготовленных рабочих концентраций микробных клеток с перемешиванием на вортекс-встряхивателе. Бактерии сорбировали из физиологического раствора с концентрацией микробных клеток 3×10^3 колониеобразующих единиц в 1 мл исследуемой пробы (КОЕ/мл). В пробирку типа Эппендорф вносили сорбент в количестве 0,5 мл, добавляли 1 мл микробной взвеси, встряхивали для удаления пузырьков воздуха и выдерживали в термостате в течение 1, 3, 6 и 24 час. Все работы проводили в ламинарном боксе БОВ-001-АМС.

По истечении заданного времени контакта сорбента с патогенной микрофлорой отбирали надосадочную жидкость в объеме 100 мкл, засекали на стерильные агаровые пластины чашек Петри с питательной средой — ГМФ-агар (ЗАО НИЦФ, Санкт-Петербург) и помещали их в CO_2 -инкубатор 15АС (Япония) на 24 ± 2 час. и инкубировали при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$. При подсчете колоний, выросших на чашке Петри, учитывали только те чашки, на которых выросло более 300 изолированных колоний. Если выросло более 300 колоний, то в протоколе отмечали « $>3 \times 10^2$ КОЕ/мл». Если подсчет колоний на чашках оказывался невозможным, то в протоколе отмечали «сливной рост». Если количество колоний было сопоставимо и больше по сравнению с контролем, то в протоколе отмечали «сопоставим с контролем» или «выше, чем в контроле».

Результаты и обсуждение

Результаты исследования антибактериальных свойств углеродных сорбентов по отношению к грамположительным тест-микроорганизмам представили в табл. 1 и на рис. 3.

It has been found that both samples of carbon granular sorbent CS (VNIITU-1) and CS-PVP (VNIITU-1 modified by polyvinylpyrrolidone) demonstrate the antibacterial activity against Gram-positive bacteria, but they differ depending on the time of contact. In particular, the CS sample exhibited an antibacterial effect against *S. aureus* within 3 hours after contact, and the CS-PVP sample demonstrated it within 6 hours. Growth of *S. aureus* test microorganisms is completely suppressed 24 hours after their contact with the CS-PVP sample. Carbon sorbents demonstrated sufficiently high antibacterial activity against *S. agalactiae*: the CS sample suppressed the growth of test microorganisms within 3 hours after the contact, and the CS-PVP sample did the same within 1 hour (fig. 3).

Thus, microbiological bench studies found that granular carbon sorbent VNIITU-1 exhibited antibacterial activity against Gram-positive microorganisms. The presence of poly-N-vinylpyrrolidone in the structure of the modifier increased the antibacterial properties. Poly-N-vinylpyrrolidone solutions reduced the toxicity of *E. coli* and *Proteus*, and also induced agglutination of microbial cells [17, 18]. The CS sample demonstrates antibacterial properties against Gram-negative bacteria *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *E. coli* (fig. 4) within 24 hours.

The study of antibacterial properties of the CS sample against the mixture of test microorganisms demonstrated the following:

- after the contact of CS with a mixture of cultures (*E. coli* and *S. aureus*), there was a gradual decrease in the growth of colonies of Gram-positive bacteria *S. aureus* (in 6 hours after the contact);
- after the contact of CS-PVP with a mixture of cultures (*P. aeruginosa* and *S. aureus*), there was a slight decrease in the growth of colonies of *P. aeruginosa* (in 6 hours after the contact);
- poor growth of pathogenic microflora for mixtures of cultures No. 1 and No. 2 in 24 hours after the contact was noticed.

At the same time, the sample of granulated sorbent CS-PVP showed a pronounced antibacterial activity against Gram-negative microflora: there was no growth of colonies of the test organisms *E. coli* 6 hours after contact, and the growth of *K. pneumonia* and

Таблица 1. Антибактериальные свойства углеродных сорбентов по отношению к грамположительным тест-микроорганизмам.

Table 1. Antibacterial properties of the carbon sorbents against gram-positive test microorganisms.

Samples	<i>Staphylococcus aureus</i>				<i>Streptococcus agalactiae</i>			
	Contact time, hours							
	1 h	3 h	6 h	24 h	1 h	3 h	6 h	24 h
Reference				10^3				10^3
CS	10^3	3×10^2	3×10^2	2×10^2	10^3	20	20	20
CS-PVP	10^3	10^3	3×10^2	0	10	0	0	0

Note. For tabl. 1, fig. 3, 4: CS — carbon sorbent VNIITU-1; CS-PVP — VNIITU-1 modified by polyvinylpyrrolidone.

Примечание. Sorbent samples — образцы сорбента; contact time — время контакта. Для табл. 1, рис. 3, 4: CS — УС, углеродный сорбент ВНИИТУ-1; CS-PVP — УС-ПВП, ВНИИТУ-1, модифицированный поливинилпирролидоном. Для табл. 1, рис. 3, 4, 7, 8: reference — контроль; samples — образцы; hours (h) — часов.

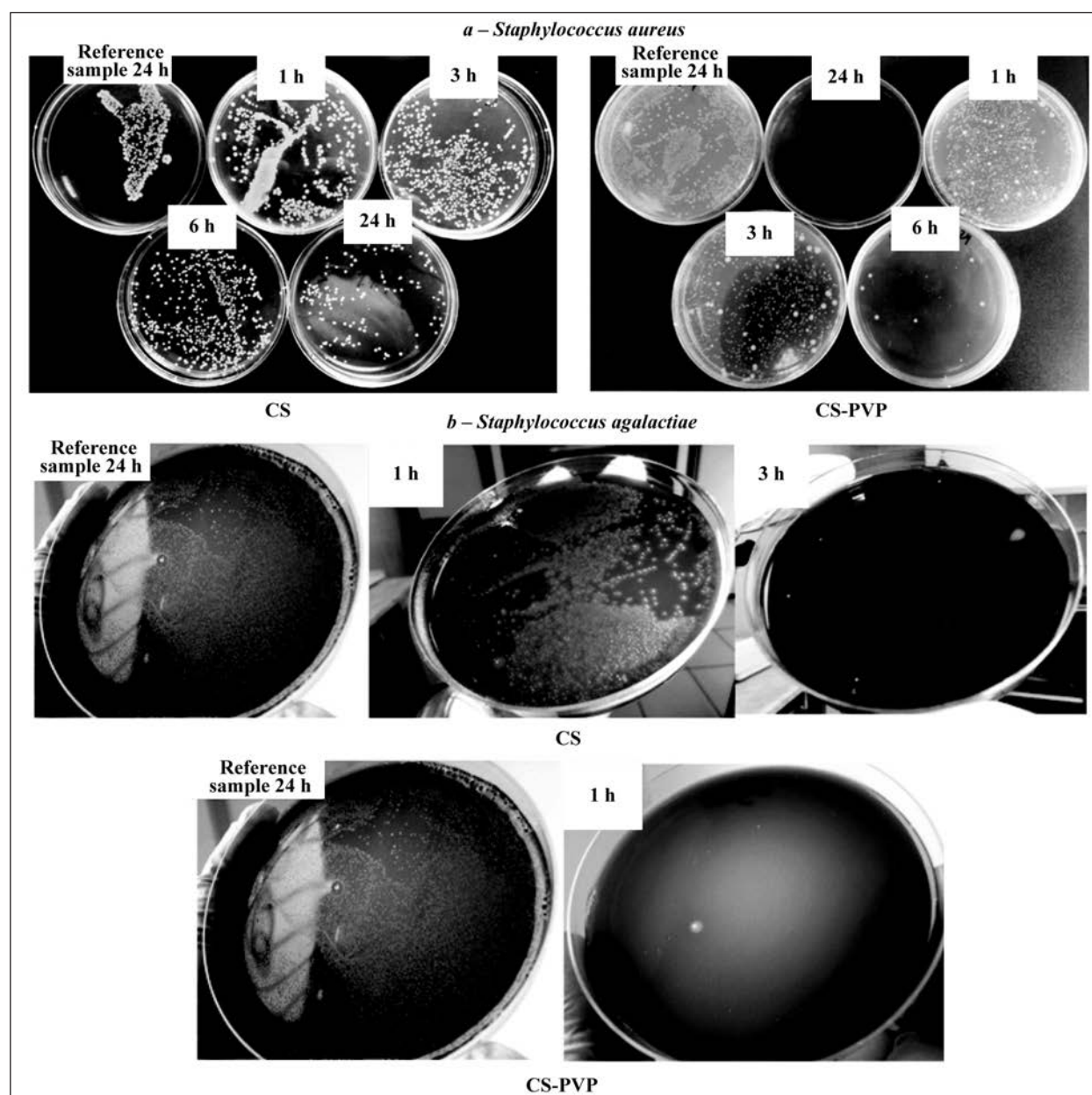


Рис. 3. Результаты исследования антибактериальных свойств углеродных сорбентов по отношению к грамположительным тест-микроорганизмам.

Fig. 3. Results of investigation of antibacterial properties of the carbon sorbents against to Gram-positive test microorganisms.

На снимках чашки Петри расположены по времени контакта сорбента с патогенной микрофлорой после контрольного посева (обозначен как «контроль»).

Выявили, что оба образца углеродного гранулированного сорбента УС (ВНИИТУ-1) и УС-ПВП (ВНИИТУ-1, модифицированный поли-N-винилпирролидоном) проявляют антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий, но в зависимости от времени контакта она различается. В частности, образец УС оказывал антибактериальное действие по отношению к *S. aureus* уже через 3 часа после контакта, а образец УС-ПВП — спустя 6 часов. Через 24 часа после кон-

P. aeruginosa stopped as early as 3 hours after the contact (fig. 4).

Therefore, the efficacy of the modified CS-PVP sample against Gram-negative microorganisms can be presented as follows: *K. pneumonia* > *S. aeruginosa* > *E. coli*. The enhancement of antibacterial properties of the modified sorbent CS-PVP can be explained by introduction of polyvinylpyrrolidone into its composition, which increases its antibacterial properties by 5–15% [17, 18]. The antibacterial properties of the modified sorbent CS-PVP against Gram-positive and Gram-negative bacteria can be explained by their interaction with polymerized N-vinylpyrrolidone. Antibacterial properties of PVP depend on its structure

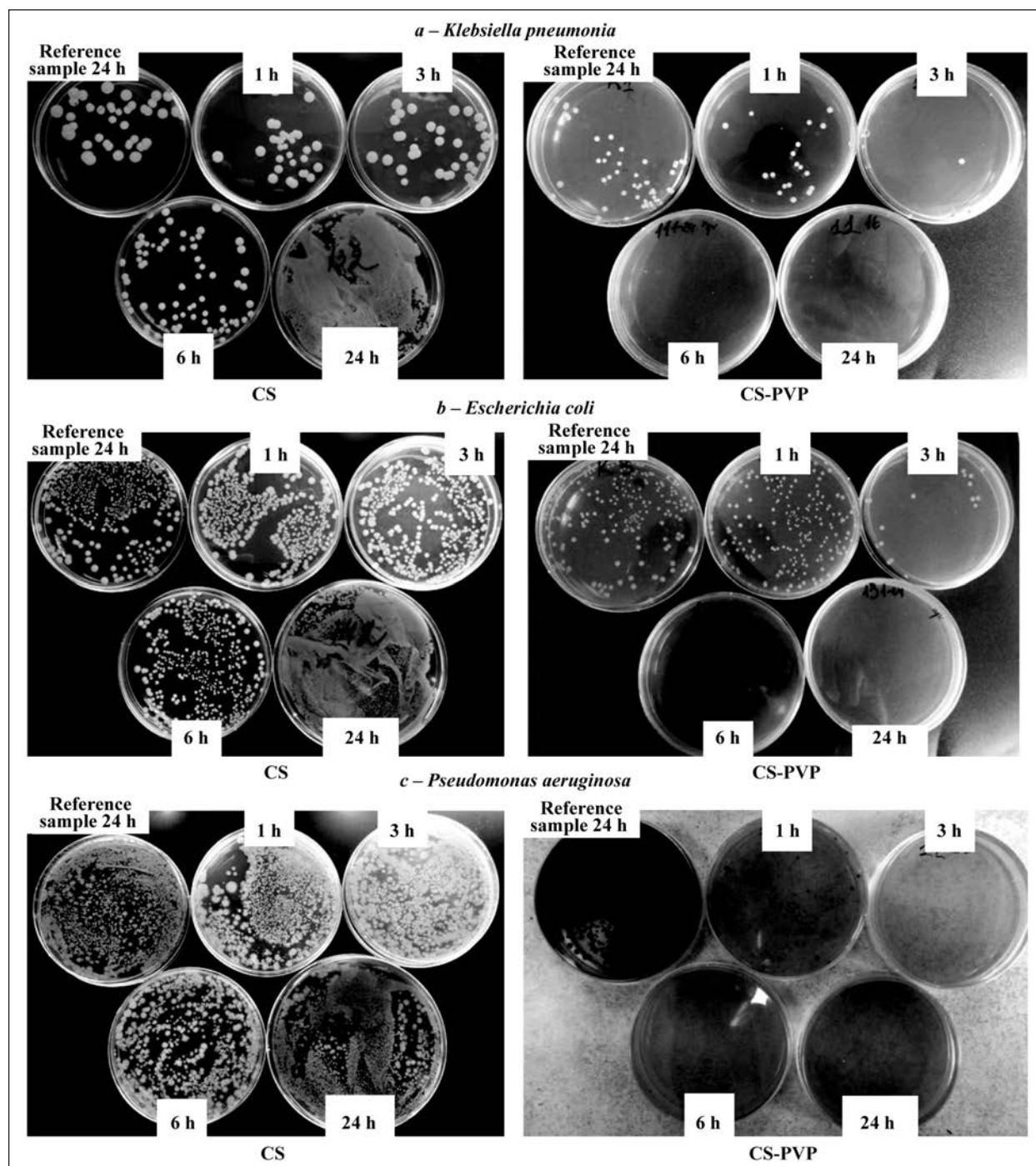


Рис. 4. Результаты исследования антибактериальных свойств углеродных сорбентов по отношению к грамотрицательным тест-микроорганизмам.

Fig. 4. Results of the study of antibacterial properties of the carbon sorbents against Gram-negative test microorganisms.

такта образца УС-ПВП с тест-микроорганизмами *S. aureus* полностью подавлялся их рост. В отношении *S. agalactiae* углеродные сорбенты проявляли достаточно высокую антибактериальную активность: образец УС подавлял рост тест-микроорганизмов по истечении 3-х часов после контакта, а образец УС-ПВП — по истечении 1 часа (рис. 3).

Таким образом, стендовыми микробиологическими исследованиями установили, что гранулированный углеродный сорбент ВНИИТУ-1 обла-

да и presence of the lactam ring in the structure: the main interaction of bacterial cells occurs with the nitrogen atom of pyrrolidone PVP cycles (fig. 5). Due to the presence of a hydrophobic polymer chain and hydrophilic carbonyl groups in the PVP structure, it is possible to bind physically bacterial cells to the polymer matrix (adhesion). The binding may also be due to the Coulomb interaction of a negatively charged cell membrane and a positively charged protonated nitrogen atom in the polymer macromolecule.

дает антибактериальную активность в отношении грамположительных микроорганизмов. Присутствие в структуре модификатора поли-N-винилпирролидона повышает антибактериальные свойства. Растворы поли-N-винилпирролидона снижают токсичность кишечной палочки и протей, а также оказывают агглютинирующее действие на микробные клетки [17, 18]. В отношении грамотрицательных бактерий *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* образец УС проявлял антибактериальные свойства через 24 часа (рис. 4).

При исследовании антибактериальных свойств образцов сорбентов по отношению к смеси тест-микроорганизмов установили следующее:

— при контакте со смесью культур УС (*Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*) наблюдается постепенное снижение роста колоний грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* (по истечении 6 часов после контакта);

— при контакте со смесью культур УС-ПВП (*Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*) отмечается небольшое снижение роста колоний для *P. aeruginosa* (по истечении 6 часов после контакта);

— «скудный рост» патогенной микрофлоры для смесей культур №1 и №2 по истечении 24 часов после контакта.

Вместе с тем, образец гранулированного сорбента УС-ПВП проявлял выраженную антибактериальную активность по отношению к грамотрицательной микрофлоре: рост колоний *E. coli* отсутствовал по истечении 6 часов после контакта, а рост *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* прекращался уже по истечении 3-х часов после контакта (рис. 4).

Эффективность модифицированного образца УС-ПВП по отношению к грамотрицательным микроорганизмам можно распределить в следующем ряду: *K. pneumoniae* > *S. aeruginosa* > *E. coli*. Повышение антибактериальных свойств модифицированного сорбента УС-ПВП можно объяснить введением в его состав поливинилпирролидона, который на 5–15% усиливает его антибактериальные свойства [17, 18]. Антибактериальные свойства модифицированного сорбента УС-ПВП по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям можно объяснить их взаимодействием с полимеризованным N-винилпирролидоном. Антибактериальные свойства ПВП обусловлены его строением и наличием в структуре лактамного кольца: основное взаимодействие бактериальных клеток происходит с атомом азота пирролидоновых циклов ПВП (рис. 5). Благодаря наличию гидрофобной полимерной цепи и гидрофильных карбоксильных групп в структуре ПВП возможно физическое связывание бактериальных клеток с полимерной матрицей (адгезия). Связывание, возможно, обусловлено также кулоновским взаимодействием отрицательно заряженной мембраны клетки и положительно заряженным протонированным атомом азота в макромолекуле полимера.

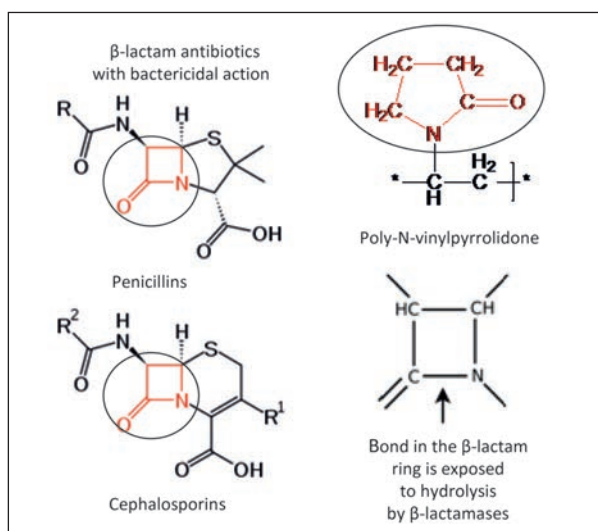


Рис. 5. Молекулы антибиотиков и поли-N-винилпирролидона.

Fig. 5. Molecules of antibiotics and poly-N-vinylpyrrolidone.

Note. Lactam rings are highlighted.

Примечание. Лактамные кольца выделены. β -lactam antibiotics with bactericidal action — β -лактамы антибиотиков бактерицидного действия; penicillins — пенициллины; cephalosporins — цефалоспорины; poly-N-vinylpyrrolidone — поли-N-винилпирролидон; bond in the β -lactam ring is exposed to hydrolysis by β -lactamases — связь в β -лактаме, подверженная гидролизу β -лактамазами.

The therapeutic effect of poly-N-vinylpyrrolidone is based on its antibacterial properties: the ability to bind toxins entering or produced in the body and to remove them from the body. A similar structure of PVP and β -lactam antibiotics is an interesting fact (fig. 5).

According to the corresponding classification, polyvinylpyrrolidone belongs to γ -lactams. It can be assumed that the polymer-modified carbon sorbent CS-PVP acts like β -lactam antibiotics against pathogenic microflora and demonstrates bactericidal properties.

It is now known that bacteria gradually develop resistance to β -lactam antibiotics due to the synthesis and action of lactamases. Unlike β -lactam antibiotics, γ -lactam ring in PVP is less accessible for «attacks» of lactamases, and the number of such centers in the polymer is much higher than the concentration of enzymes produced by bacteria. The selected synthesis conditions allowed to obtain a sorbent of prolonged action. Over time, the polymer migrates (desorbs) from the sorbent in the form of polymer chains after the contact with the biological environment and becomes capable to interact with bacterial cells (fig. 6).

The antibacterial properties of the modified CS-PVP sample are compared with the effect of modern antibiotics: according to its action, the polymer-modified sample CS-PVP serves not only as a good alternative to antibiotics, but also has a noticeable advantage over them.

Терапевтический эффект поли-N-винилпирролидона основан на его антибактериальных свойствах: способность связывать токсины, поступающие или образующиеся в организме, и выводить их из организма. Интересным фактом является схожее строение ПВП и β -лактамовых антибиотиков (рис. 5).

По соответствующей классификации поливинилпирролидон относится к γ -лактамам. Можно предположить, что полимермодифицированный углеродный сорбент УС-ПВП в отношении патогенной микрофлоры действует подобно β -лактамовым антибиотикам и проявляет бактерицидные свойства.

В настоящее время известно, что к β -лактамовым антибиотикам бактерии постепенно вырабатывают устойчивость за счет синтеза и действия лактамаз. В отличие от β -лактамовых антибиотиков, γ -лактамовое кольцо в ПВП менее доступно для «атак» лактамаз, и количество таких центров в полимере значительно превышает концентрацию ферментов, вырабатываемых бактериями. Подобные условия синтеза позволили получить сорбент пролонгированного действия. С течением времени полимер при контакте с биологической средой мигрирует (десорбируется) с сорбента в виде полимерных цепей и способен в данной форме к взаимодействию с бактериальными клетками (рис. 6).

Антибактериальные свойства модифицированного образца УС-ПВП сопоставлены с действием современных антибиотиков: по своему действию полимермодифицированный образец УС-ПВП служит не только хорошей альтернативой антибиотикам, но и обладает заметным преимуществом перед ними.

На основании результатов проведенных исследований показана возможность повышения антибактериальных свойств гранулированных углеродных сорбентов по отношению к патогенной и условно патогенной микрофлоре. Модификация углеродного сорбента ПВП позволяет получить полимермодифицированный образец, обладающий антибактериальными свойствами пролонгированного действия по отношению к широкому спектру микроорганизмов (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) и к смеси культур. Особенно показательным является действие модифицированного образца УС-ПВП в отношении бактерий *P. aeruginosa*, для подавления роста которых

Based on the results of the research, the possibility of enhancement of the antibacterial properties of granular carbon sorbents against pathogenic and conditionally pathogenic microflora has been demonstrated. The modification of the carbon sorbent with PVP resulted in a polymer-modified sample with prolonged antibacterial properties against a wide range of microorganisms (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) and against a mixture of cultures. The effect of the modified sample CS-PVP against bacteria *P. aeruginosa* is especially significant, because studied antibiotics proved to be ineffective against their growth. The obtained test results has shown that the modified sorbents possess significant biospecific properties and belong to promising materials for sorption therapy. Data show that the sorbent modified by glycolic acid oligomer (CS-GA sample) has an antibacterial effect against Gram-positive and Gram-negative monocultures and their mixtures at a contact time of at least 3 hours.

In addition, the granulated carbon sorbent modified with glycolic acid also demonstrates antimycotic properties against pathogenic yeast-like fungi *Candida albicans* and *Candida krusei* at a contact time of at least 1 and 3 hours, respectively (fig. 7).

Samples of the carbon sorbent modified by lactic acid oligomer (sample CS-LA), exhibit moderate antibacterial activity against the following microorganisms: *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *Escherichia faecalis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*. They possess a potent antimycotic effect on the cultures of yeast-like fungi *C. albicans* (sensitive at a contact time of at least 1 hour). It has been found that the studied samples of the modified sorbent exhibit significant an-

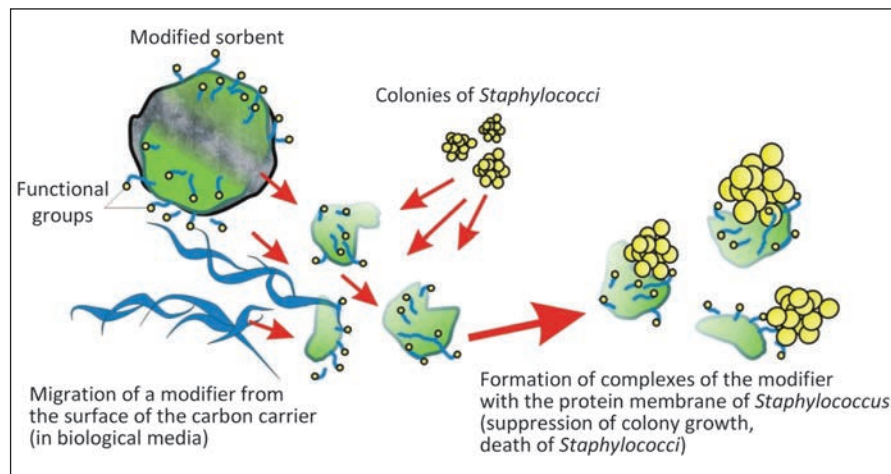


Рис. 6. Схема взаимодействия модифицированного сорбента с патогенными микроорганизмами.

Fig 6. Scheme of interaction between the modified sorbent and pathogenic microorganisms.

Примечание. Modified sorbent — модифицированный сорбент; colonies of *Staphylococci* — колонии стафилококка; functional groups — функциональные группы; migration of a modifier from the surface of the carbon carrier (in biological media) — миграция модификатора с поверхности углеродного носителя (в биологических средах); formation of complexes of the modifier with the protein membrane of *Staphylococcus* (suppression of colony growth, death of *Staphylococci*) — образование комплексов модификатора с белковой оболочкой стафилококка (подавление размножения колоний, гибель стафилококков).

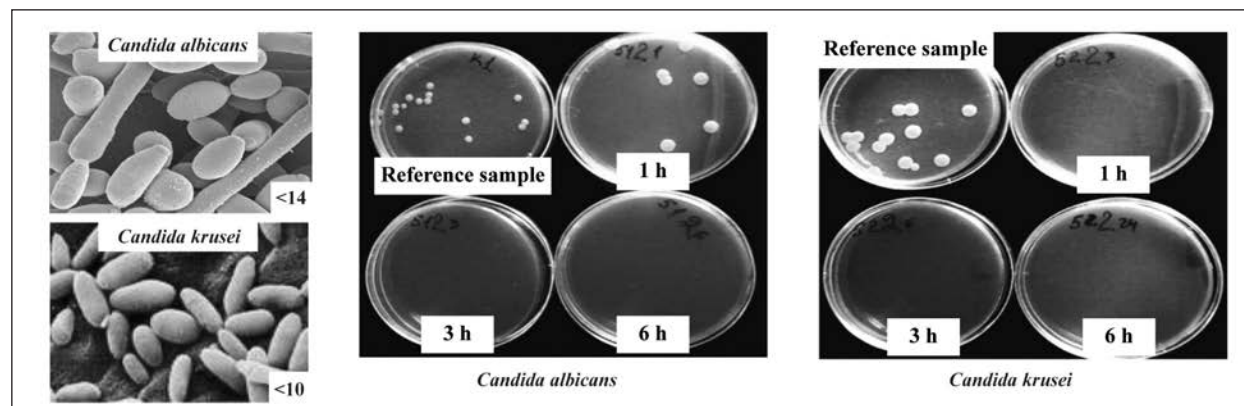


Рис. 7. Результаты оценки антимикотических свойств углеродного сорбента, модифицированного олигомером гликолевой кислоты (образец УС-ГК).

Fig. 7. Results of evaluation of the antimycotic properties of a carbon sorbent modified by glycolic acid oligomer (CS-GA sample).

все исследуемые антибиотики оказались не эффективны. Полученные результаты испытаний показали, что модифицированные сорбенты обладают выраженными биоспецифическими свойствами и являются перспективными материалами для сорбционной терапии. Результаты исследований позволяют утверждать, что сорбент, модифицированный олигомером гликолевой кислоты (образец УС-ГК), обладает антибактериальным действием по отношению к грамположительным и грамотрицательным монокультурам и их смесям при времени контакта не менее 3 часов.

Кроме того, гранулированный углеродный сорбент, модифицированный гликолевой кислотой, проявляет также и антимикотические свойства по отношению к патогенным дрожжеподобным грибам *Candida albicans* и *Candida krusei* при времени контакта не менее 1-го и 3-х часов соответственно (рис. 7).

Образцы углеродного сорбента, модифицированного олигомером молочной кислоты (образец УС-МК), проявляют умеренно выраженную антибактериальную активность по отношению к микроорганизмам *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *Escherichia faecalis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*. Они обладают сильно выраженным антимикотическим действием по отношению к культурам дрожжеподобных грибов *C. albicans* (чувствительны при времени контакта не менее 1 часа). Установили, что исследуемые образцы модифицированного сорбента обладают выраженными антимикробными свойствами по отношению к бактериально-грибковой ассоциации культур *S. aureus* + *C. albicans* (при времени контакта не менее 1 ч.).

Выявили также, что образец, модифицированный сополимером гликолевой и молочной кислот (образец УС-ГК-МК), проявляет антибактериальную активность по отношению к патогенным монокультурам *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и их смесям. Кроме того, установили, что модифицированный сорбент активен по

тимicrobial properties against bacterial-fungal association of *S. aureus* + *C. albicans* cultures (at the contact time of at least 1 hour).

It has been also found that the sample modified by a glycolic and lactic acid copolymer (CS-GA-LA sample) demonstrates antibacterial activity against pathogenic monocultures of *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and their mixtures. In addition, it was found that the modified sorbent retained activity against antibiotic-resistant Gram-negative bacteria *Acinetobacter calcoaceticus* and against yeast-like *C. krusei* fungi. The antibacterial and antimycotic effect of this sample was observed after the first hour of contact with microorganisms (fig. 8).

The high antibacterial and antimycotic properties of the modified carbon sorbent samples are explained by the acid-base properties of the applied hydroxy acid oligomer: after the contact of the oligomer with the biological medium, pH decreases. Data indicate that a gradual migration of deposited GA, LA, and GLA oligomers in the form of mono-, di- and trimers (hydrolysis of hydroxy acid esters) occurs during the interaction of modified sorbents with the saline. Local «acidification» of the medium is a detrimental factor for the life of pathogenic microorganisms [18]. Features of the applied modifiers and polymer compounds formed by them represent the hypothetical mechanisms of biospecific action of the developed materials.

It is known that glycolic and lactic acids are capable to penetrate through the cell membrane of the bacterial cell and change its acid-base balance due to their hydrophilic properties and small size [9, 10, 18]. The thinner the membrane of the bacterial cell, the more sensitive it is to the pH changes. Published data consider several possible processes that occur in a bacterial cell when acid molecules penetrate it, which can lead to destruction and death of a cell of pathogenic microorganisms. Impairment of the acid-base balance of the cell internal environment due to a pH drop leads to «acid stress» or «oxidative stress». The vital activity of a cell is reduced due to the energy loss, which is

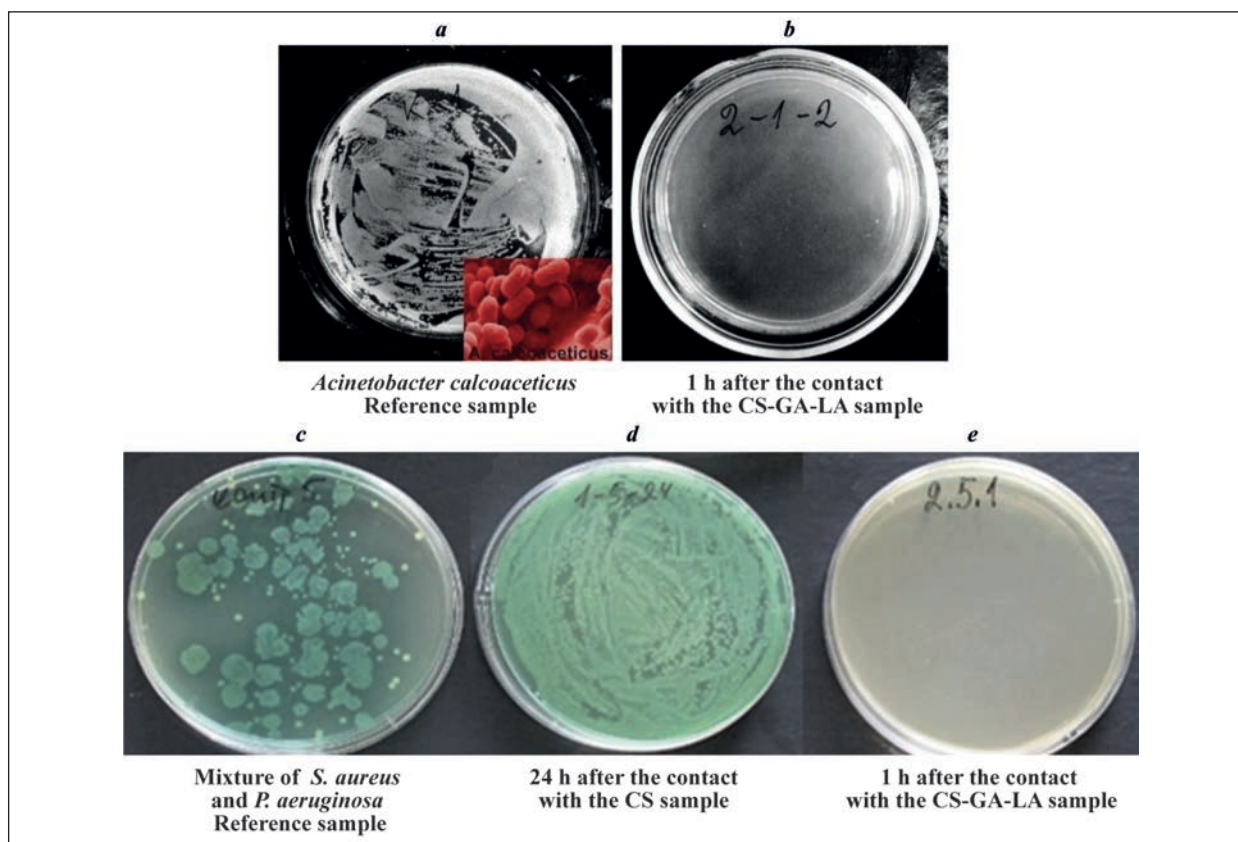


Рис. 8. Результаты оценки антибактериальных свойств углеродного сорбента, модифицированного сополимером гидроксикислот (образец УС-ГК-МК), по отношению к грамотрицательной бактерии *Acinetobacter calcoaceticus* (a, b), и к смеси бактериальных культур *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (c–e).

Fig. 8. Results of evaluation of antibacterial properties of carbon sorbent modified by hydroxy acids copolymer (CS-GA-LA sample) against Gram-negative bacterium *Acinetobacter calcoaceticus* (a, b), as well as against the mixture of bacterial cultures *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (c–e).

Примечание. Mixture of – смесь; ... h after the contact with the CS/CS-GA-LA sample – после ... часов контакта с образцом УС/УС-ГМТ.

отношению к антибиотикорезистентной грамотрицательной бактерии *Acinetobacter calcoaceticus* и в отношении дрожжеподобных грибов рода *C. krusei*. Антибактериальное и антимикотическое действие данного образца отмечали уже после 1-го часа контакта с микроорганизмами (рис. 8).

Высокие антибактериальные и антимикотические свойства модифицированных образцов углеродного сорбента объясняются кислотно-основными свойствами нанесенного олигомера гидроксикислоты: при контакте олигомера с биологической средой снижается pH, это свидетельствует о том, что при взаимодействии модифицированных сорбентов с физиологическим раствором происходит постепенная миграция нанесенных олигомеров ГК, МК и ГМК в виде моно-, ди- и тримеров (гидролиз сложных эфиров гидроксикислот). Происходит локальное «закисление» среды, что является губительным фактором для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов [18]. Предполагаемые механизмы биоспецифического действия разработанных материалов заключаются в особенностях нанесенных модификаторов и образуемых ими полимерных соединений.

spent on restoration of the pH of its internal environment or normalization of the functioning of the internal electronic transport chain. In the first case, the energy of the cell is expended for (a) removal of their own acids produced as a result of its vital activity to the environment and (b) synthesis of metabolites with the basic groups. In the case of the «oxidative stress», cell energy is spent on the formation of free radicals to restore cellular mechanisms (metabolism of oxidative reactions, electronic transport system).

Data on the sensitivity of pathogenic and conditionally pathogenic microflora and fungi *C. albicans* to sorbents using the agar-diffusion test are shown in table 2. From table 2 it is evident that the granulated VNIITU-1 demonstrates lower antibacterial and antifungal properties compared to modified sorbents.

Conclusion

Modified sorbents as antimicrobial and detoxifying drugs may further be employed in treatment of obstetrical-gynecological and surgical diseases. The carbon sorbents are promising materials for medicine, as they expand the potential of sorption therapy in clinical practice.

Таблица 2. Антибактериальные и антимикотические свойства гранулированных сорбентов.

Table 2. Antibacterial and antimycotic properties of granulated sorbents.

Culture under test	Granulated sorbents			
	VNIITU-1	VNIITU-1-LA	VNIITU-1-GA	VNIITU-1-LGA
<i>S. aureus</i>	*	**	***	***
<i>S. epidermidis</i>	*	**	***	***
<i>S. pyogenes</i>	*	**	***	***
<i>S. agalactiae</i>	*	**	***	***
<i>E. faecalis</i>	*	**	***	***
<i>Ps. aeruginosa</i>	*	**	**	**
<i>K. pneumoniae</i>	*	**	**	**
<i>E. coli</i>	*	**	**	**
<i>C. albicans</i>	*	***	****	****

Note. Diameter of the zone of microbe growth inhibition of (area of the sorbent's action): * — <10 mm; ** — 10 to 15 mm; *** — 15 to 20 mm; **** — >20 mm.

Примечание. Culture under test — исследуемая культура; granulated — гранулированные; VNIITU-1 — ВНИИТУ-1; VNIITU-1-LA — ВНИИТУ-1-МК; VNIITU-1-GA — ВНИИТУ-1-ГК; VNIITU-1-LGA — ВНИИТУ-1-МГК. Диаметр зоны подавления роста микробов (зона действия сорбента): * — менее 10 мм; ** — от 10 до 15 мм; *** — от 15 до 20 мм; **** — более 20 мм.

Известно, что гликолевая и молочная кислоты, благодаря гидрофильным свойствам и небольшому размеру, способны проникать через клеточную мембрану бактериальной клетки и изменять ее кислотно-основной баланс [9, 10, 18]. Чем тоньше мембрана бактериальной клетки, тем она чувствительнее к изменениям pH. В литературе рассматриваются несколько возможных процессов, протекающих в бактериальной клетке при проникновении в нее молекул кислот, которые могут привести к разрушению и гибели клетки патогенных микроорганизмов. Нарушение кислотно-основного баланса внутренней среды клетки за счет резкого снижения pH приводит к возникновению «кислотного стресса» или «оксидативного стресса». Жизнедеятельность клетки снижается за счет потери энергии, которая затрачивается на восстановление pH ее внутренней среды или нормализацию функционирования внутренней электронной транспортной цепи. В первом случае, энергия клетки затрачивается: на процесс удаления во внешнюю среду собственных кислот, продуцируемых в результате жизнедеятельности; на синтез метаболитов с основными группами. В случае «оксидативного стресса» энергия клетки

расходуется на синтез свободных радикалов для восстановления клеточных механизмов (метаболизма окислительных реакций, электронно-транспортной системы).

Чувствительность патогенной и условно-патогенной микрофлоры, грибов *C. albicans* по отношению к сорбентам, определенную агар-диффузным методом, представили в табл. 2. Как видно из табл. 2, модификации гранулированного ВНИИТУ-1 проявляют значительно более выраженную по сравнению с исходным сорбентом антибактериальную активность.

Заключение

Выявленные антимикробные, детоксицирующие свойства модифицированных сорбентов являются дополнительным обоснованием их использования в комплексной терапии акушерско-гинекологической и хирургической патологии.

Разработанные углеродные сорбенты, обладающие выраженным антимикробным и антифунгицидным действием, являются перспективными материалами для медицины, так как расширяют возможности сорбционной терапии в клинической практике.

Литература

- Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 83-87. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83
- Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С., Симонова А.Ю. Нарушения параметров гемостаза при острых отравлениях и пути их коррекции. *Токсикологический вестник*. 2018; 3: 18-26.
- Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионные антигипоксанта при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 59-73. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-3-59-74
- Гаврилин С.В., Петров А.Н., Мешаков Д.П., Недомолкин С.В., Суворов В.В., Смирнов С.А., Самохвалов И.М. Оптимизация инфузионно-трансфузионной терапии в остром периоде травматической болезни. *Скорая мед. помощь*. 2016; 17 (3): 15-19.
- Neal M.D., Hoffman M.K., Cuschieri J., Minei J.P., Maier R.V., Harbrecht B.G., Billiar T.R., Peitzman A.B., Moore E.E., Cohen M.J., Sperry J.L. Cryotallloid to packed red blood cell transfusion ratio in the massively transfused patient: when a little goes a longway. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2012; 72 (4): 892-898. DOI: 10.1097/TA.0b013e31823d84a7. PMID: 22491601
- Терехова Р.П., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е., Прудникова С.А., Блатун Л.А. Возбудители остеомиелита длинных костей и их

References

- Khoroshilov S.Y., Karpun N.A., Polovnikov S.G., Nikulin A.V., Kuzovlev A.N. Selective hemosorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2009; 5 (6): 83-87. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83. [In Russ., In Engl.]
- Matkevich V.A., Potkhveriya M.M., Goldfarb Yu.S., Simonova A.Yu. Violations of homeostasis parameters in acute poisonings and ways of their correction. *Toksikologicheskyy Vestnik*. 2018; 3: 18-26. [In Russ.]
- Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014; 10 (3): 59-73. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-3-59-74. [In Russ., In Engl.]
- Gavrilin S.V., Petrov A.N., Meshakov D.P., Nedomolkin S.V., Suvorov V.V., Smirnov S.A., Samokhvalov I.M. Optimization of infusion and blood transfusion therapy in acute period of traumatic disease. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch*. 2016; 17 (3): 15-19. [In Russ.]
- Neal M.D., Hoffman M.K., Cuschieri J., Minei J.P., Maier R.V., Harbrecht B.G., Billiar T.R., Peitzman A.B., Moore E.E., Cohen M.J., Sperry J.L. Cryotallloid to packed red blood cell transfusion ratio in the massively transfused patient: when a little goes a longway. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2012; 72 (4): 892-898. DOI: 10.1097/TA.0b013e31823d84a7. PMID: 22491601
- Terekhova R.P., Mitish V.A., Paskhalova Yu. S., Skladan G.E., Prudnikova S.A., Blatun L.A. Osteomyelitis agents of the long bones and their resis-

- резистентность. *Раны и раневые инфекции*. 2016; 3 (2): 24-30. DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30.
7. Moultrie D., Hawker J., Cole S. Factors associated with multidrug-resistant Acinetobacter transmission: an integrative review of the literature. *AORN J.* 2011; 94 (1): 27-36. DOI: 10.1016/j.aorn.2010.12.026. PMID: 21722769
 8. Сергиенко В.К., Якубцевич Р.Э. Применение гемосорбции при перитоните у детей: коррекция газового состава и кислотно-щелочного равновесия крови. *Экстренная медицина*. 2018; 1: 78-85.
 9. Павлова Л.А., Пастухов А.В., Копицына М.Н., Морозов А.С., Бессонов И.В., Смирнова С.Е., Багнюкова Д.А., Даванков В.А. Повышение селективности извлечения билирубина сверхшшитыми полистирольными гемосорбентами. *Изв. АН. Сер. хим.* 2017; 10: 1891-1896.
 10. Долгих В.Т., Долгих Т.И., Пьянова Л.Г., Лихолобов В.А., Баринов С.В., Бараккина О.В., Гриценко Н.С., Толкач А.Б. Антимикробная активность гранулированных углеродных сорбентов. *Рос. иммунол. журнал*. 2014; 8 (3): 788-791.
 11. Долгих В.Т., Пьянова Л.Г., Баринов С.В., Лихолобов В.А., Долгих Т.И., Рябчикова Е.И., Корнеев Д.В. Эффективность использования углеродного формованного сорбента ВНИИТУ-1 в акушерской практике. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (4): 60-71. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-60-71
 12. Суrowикин В.Ф., Полуэктов Л.В., Червяков П.И. Способ получения углеродного гемосорбента. Патент РФ на изобретение № 1319475.
 13. Суrowикин В.Ф., Цеханович М.С., Суrowикин Ю.В., Пучков С.С. Способ получения гранулированного углеродного материала и реактор для его осуществления. Патент РФ на изобретение № 2106375.
 14. Долгих Т.И., Пьянова Л.Г., Бакланова О.Н., Долгих В.Т., Лузянина Л.С., Филиппов С.И., Соколова Т.Ф., Саланов А.Н., Глуценко А.В., Ершов А.В., Рейс Б.А., Лихолобов В.А. Адсорбция цитокинов на поверхности модифицированного углеродного сорбента *in vitro* при перитоните. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 66-70. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-66
 15. Бакланова О.Н., Пьянова Л.Г., Талзи В.П., Князева О.А., Седанова А.В., Долгих Т.И., Лихолобов В.А. Модифицирование поверхности углеродного сорбента поли-N-винилпирролидоном для аппликационной медицины. *Физикохимия поверхности и защита материалов*. 2012; 48 (4): 363-369.
 16. Суrowикин В.Ф., Пьянова Л.Г., Лузянина Л.С., Суrowикин Ю.В. Способ модифицирования углеродного сорбента. Патент РФ на изобретение № 2211727.
 17. Суrowикин В.Ф., Пьянова Л.Г., Лузянина Л.С., Долгих В.Т. Углеродные гемо- и энтеросорбенты на основе нанодисперсных углерод-углеродных материалов и использование их в медицине при критических состояниях. *Эфферентная терапия*. 2008; 14 (1-2): 4-8.
 18. Пьянова Л.Г., Бакланова О.Н., Лихолобов В.А., Дроздов В.А., Саланов А.Н., Талзи В.П., Седанова А.В., Князева О.А. Исследование эффекта модифицирования поверхности углеродных сорбентов поли-N-винилпирролидоном комплексом физико-химических и микробиологических методов. *Физикохимия поверхности и защита материалов*. 2013; 49 (4): 408-417. DOI: 10.7868/S0044185613040116
 - tance. *Rany i Ranevye Infeksii*. 2016; 3 (2): 24-30. DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30. [In Russ.]
 7. Moultrie D., Hawker J., Cole S. Factors associated with multidrug-resistant Acinetobacter transmission: an integrative review of the literature. *AORN J.* 2011; 94 (1): 27-36. DOI: 10.1016/j.aorn.2010.12.026. PMID: 21722769
 8. Sergienko V.K., Yakubtsevich R.E. Use of hemosorption in peritonitis in children: correction of gas composition and acid-base balance of the blood. *Ekstrennaya Meditsina*. 2018; 1: 78-85. [In Russ.]
 9. Pavlova L.A., Pastukhov A.V., Kopitsyna M.N., Morozov A.S., Bessonov I.V., Smirnova S.E., Bagnyukova D.A., Davankov V.A. Increasing the selectivity of bilirubin extraction by super-crosslinked polystyrene hemosorbents. *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya*. 2017; 10: 1891-1896. [In Russ.]
 10. Dolgikh V.T., Dolgikh T.I., Pyanova L.G., Likholobov V.A., Barinov S.V., Barakina O.V., Gritsenko N.S., Tolkach A.B. Antimicrobial activity of granular carbon sorbents. *Rossiiskiy Immunologicheskyy Zhurnal*. 2014; 8 (3): 788-791. [In Russ.]
 11. Dolgikh V.T., Pyanova L.G., Barinov S.V., Likholobov V.A., Dolgikh T.I., Ryabchikova E.I., Korneyev D.V. Efficacy of the molded carbon sorbent VNIITU-1 used in obstetric practice. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (4): 60-71. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-60-71. [In Russ., In Engl.]
 12. Surovikin V.F., Poluektov L.V., Chervyakov P.I. The method of obtaining carbon hemosorbent. RF Patent for invention № 1319475. [In Russ.]
 13. Surovikin V.F., Tsekhanovich M.S., Surovikin Yu.V., Puchkov S.S. A method for producing a granular carbon material and a reactor for its implementation. RF Patent for invention № 2106375. [In Russ.]
 14. Dolgikh T.I., Pyanova L.G., Baklanova O.N., Dolgikh V.T., Luzyanova L.S., Filippov S.I., Sokolova T.F., Salanov A.N., Glushchenko A.V., Yershov A.V., Reis B.A., Likholobov V.A. Cytokine adsorption onto the modified carbon sorbent surface *in vitro* in peritonitis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2009; 5 (6): 66-70. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-66 [In Russ., In Engl.]
 15. Baklanova O.N., Pyanova L.G., Talzi V.P., Knyazheva O.A., Sedanova A.V., Likholobov V.A., Dolgikh T.I. Modification of carbon sorbent surface by poly-N-vinylpyrrolidone in application medicine. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. 2012; 48 (4): 427-433. DOI: 10.1134/S2070205112040041. [In Russ., In Engl.]
 16. Surovikin V.F., Pyanova L.G., Luzyanina L.S., Surovikin Yu.V. Method for modifying carbon sorbent. RF Patent for invention № 2211727. [In Russ.]
 17. Surovikin V.F., Pyanova L.G., Luzyanina L.S., Dolgikh V.T. Carbonic hemo- and enterosorbents based on nanodispersible carbon-carbonic materials: medical application in critical states. *Efferentnaya Terapiya*. 2008; 14 (1-2): 4-8. [In Russ.]
 18. Pyanova L.G., Baklanova O.N., Likholobov V.A., Drozdov V.A., Talzi V.P., Sedanova A.V., Knyazheva O.A., Salanov A.N. Studies of the effect of surface modification of carbon sorbents by poly-N-vinylpyrrolidone using a complex of physicochemical and microbiological methods. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. 2013; 49 (4): 430-439. DOI: 10.1134/S2070205113040114. [In Russ., In Engl.]

Поступила 03.11.18

Received 03.11.18

Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор)

И. В. Острова¹, Н. В. Голубева¹, А. Н. Кузовлев¹, А. М. Голубев^{1,2}

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

² Российский университет дружбы народов, Россия,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Prognostic Value and Therapeutic Potential of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Brain Injuries (Review)

Irina V. Ostrova¹, Natalya V. Golubeva¹, Artem N. Kuzovlev¹, Arkady M. Golubev^{1,2}

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 Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

Нейротрофины — это белки, играющие важную роль в функционировании нервной системы, регулируя клеточную пролиферацию, дифференцировку, процессы выживания и гибели нейронов, участвуя в механизмах нейрональной пластичности. Мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor — BDNF) — один из наиболее охарактеризованных представителей семейства нейротрофинов, которому в последние годы уделяется пристальное внимание. Его считают одним из ключевых медиаторов выживания и восстановления нейронов, а снижение содержания BDNF является общим механизмом, лежащим в основе развития различных нейродегенеративных заболеваний. В обзоре рассмотрены изменения содержания BDNF при повреждении мозга, вызванном ишемией и травмой, перспективы его использования в клинике в качестве маркера нарушения функций мозга, а также возможности его применения для лечения постинсультных энцефалопатий.

Ключевые слова: BDNF; нейротрофины; головной мозг; ишемия; черепно-мозговая травма (ЧМТ); нейропротекция

Neurotrophins are proteins that play an important role in the nervous system functioning by regulating cell proliferation, differentiation, processes of neuronal survival and death, and by participating in the mechanisms of neuronal plasticity. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one of the most well-described representatives of the neurotrophin family, which has received close attention over recent years. It is considered one of the key mediators of neuronal survival and recovery, and a drop of the BDNF level is considered a common mechanism underlying the development of various neurodegenerative diseases. The review discusses changes in BDNF levels in ischemic and traumatic brain damage, the prospects of its use in the clinical practice as a marker of brain dysfunction, as well as the possibility of its use for the treatment of post-ischemic encephalopathies.

Keywords: BDNF; neurotrophins; brain; ischemia; traumatic brain injury (TBI); neuroprotection

DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-70-86

Введение

Поиск биомаркеров повреждения нейронов, а также разработка новых способов коррекции постинсультных нарушений функций мозга являются приоритетными направлениями современной науки [1–3]. Для разработки патогенетически обоснованных подходов к профилактике и коррекции постгипоксических энцефалопатий необходимо исследовать закономерности процесса повреждения нейронов, а также выявлять факторы, способствующие поддержанию их устойчивости к ишемии.

Introduction

The search for biomarkers of neuronal damage, as well as the development of new methods of correction of post-ischemic brain dysfunctions are the priorities of modern science [1–3]. In order to develop pathogenetically justified approaches to the prevention and correction of post-hypoxic encephalopathies, it is necessary to investigate the patterns of neuronal damage, as well as to identify factors that contribute to the maintenance of their resistance to ischemia.

Адрес для корреспонденции:

Ирина Васильевна Острова
E-mail: irinaostrova@mail.ru

Correspondence to:

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

К эндогенным нейротропным факторам относят нейротрофины. Это уникальное семейство полипептидных ростовых факторов, которые играют важную роль в функционировании нервной системы, участвуя в процессах развития, выживания и гибели нейронов, а также в механизмах нейрональной пластичности. Один из главных представителей этого семейства — мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor — BDNF) — считается одним из ключевых медиаторов выживания и восстановления нейронов [4–6].

BDNF экспрессируется в развивающемся и зрелом мозге млекопитающих. Он синтезируется не только в нейронах, но и в тромбоцитах, астроцитах, клетках микроглии, эндотелия, печени [4, 7]. BDNF участвует в процессах обучения и памяти, способствуя росту и дифференцировке новых нейронов и синапсов [8–10], регулирует нейрогенез [11, 12]. Также он стимулирует регенерацию и рост поврежденных нервных волокон [4]. Была выявлена важная роль BDNF в восстановлении функций мозга при различных патологических состояниях [6, 13–15]. Данные литературы свидетельствуют о том, что снижение содержания BDNF ассоциировано с развитием различных нейродегенеративных заболеваний [16, 17]. Вместе с тем, повышение его содержания в головном мозге способствует восстановлению нарушенных функций [17, 18].

Приведенные факты дают основание полагать, что BDNF может служить перспективным маркером энцефалопатии у больных в критическом состоянии, а также — иметь существенное прогностическое значение в клинике.

В настоящем обзоре рассмотрены изменения содержания BDNF при ишемии мозга, перспективы его использования в клинике в качестве маркера повреждения мозга, а также его терапевтический потенциал для лечения постинсультных неврологических расстройств.

Уровень экспрессии BDNF в постинсультном периоде

Имеются данные как об увеличении, так и об уменьшении уровня экспрессии BDNF в мозге в постинсультном периоде.

В ряде работ отмечено повышение содержания BDNF в мозге после ишемии: в гиппокампе через 12–24 ч после 8-минутной остановки сердца у крыс, вызванной асфиксией [19], в гиппокампе и черной субстанции через 1 неделю после фокальной церебральной ишемии [20, 21]. У крыс с ишемией переднего мозга (двусторонняя окклюзия сонных артерий и последующая 8-минутная системная гипотензия) было также выявлено усиление экспрессии гена BDNF в гиппокампе и коре головного мозга [22]. Очаговая ишемия (микроэмболия сосудов головного мозга) у крыс вызыва-

Neurotrophins are considered endogenous neuroprotective factors. This is a unique family of polypeptide growth factors that significantly contribute to the functioning of the nervous system by participating in neuronal development, survival and death, as well as in the mechanisms of neuronal plasticity. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), one of the main representatives of this family, is considered one of the key mediators of neuronal survival and recovery [4–6].

BDNF is expressed in the developing and mature mammalian brain. It is synthesized not only in neurons, but also in platelets, astrocytes, microglial, endothelial and liver cells [4, 7]. BDNF participates in learning and memory processes promoting growth and differentiation of new neurons and synapses [8–10] and regulates neurogenesis [11, 12]. It also stimulates regeneration and growth of damaged nerve fibers [4]. The important role of BDNF in restoring brain functions in various pathological conditions was demonstrated [6, 13–15]. Literary data indicate that the decrease in BDNF level is associated with the development of various neurodegenerative diseases [16, 17]. At the same time, increased level of BDNF in brain contributes to the restoration of impaired functions [17, 18].

These facts have provided reason to believe that BDNF serves as a promising marker of encephalopathy in critically ill patients, as well as possesses significant prognostic value for the clinical practice.

This review discusses changes in BDNF levels in brain ischemia, the prospects of its use in the clinical practice as a marker of brain damage, as well as its therapeutic potential for the treatment of post-ischemic neurological disorders.

The level of BDNF expression in the post-ischemic period

There are data on both increased and decreased levels of BDNF expression in the brain in the post-ischemic period.

A number of studies showed an increase in BDNF in the brain after ischemia: in hippocampus, 12–24 h after 8-minute cardiac arrest in rats caused by asphyxia [19]; in hippocampus and substantia nigra, 1 week after focal cerebral ischemia [20, 21]. In rats with forebrain ischemia (bilateral occlusion of carotid arteries and subsequent 8-minute systemic hypotension), an increase in BDNF gene expression in the hippocampus and cerebral cortex was also found [22]. Focal ischemia (cerebral vascular microembolism) in rats caused an increase in BDNF expression in both hemispheres; at that, a more pronounced and prolonged BDNF expression was noticed in the affected hemisphere. There was no correlation between the BDNF level and the severity of neuronal damage. There was an increase in BDNF immunoreactivity in neurons and ependymal cells of the pia mater (4 h and 24 h later) in the contralateral hemisphere. In the ipsi-

ла повышение экспрессии BDNF в обоих полушариях, более выраженное и продолжительное в пораженном полушарии. При этом не было выявлено корреляции между содержанием BDNF и тяжестью повреждения нейронов. В контралатеральном полушарии наблюдалось увеличение BDNF иммунореактивности в нейронах и эпендимальных клетках мягкой мозговой оболочки (через 4 ч и 24 ч), а в ипсилатеральном (пораженном) полушарии — не только в нейронах и эпендимоцитах, но и в клетках микроглии (через 24 ч), эндотелиальных клетках артериол (через 4 ч и 24 ч). Однако через 8 дней BDNF иммунореактивность в нейронах существенно снижалась, при этом резко возрастая в клетках астроцитарной глии [23]. Это может свидетельствовать о том, что основным источником BDNF на поздней стадии инсульта является активированная астроглия. Повышение числа BDNF-позитивных клеток в слое I неокортекса было обнаружено через 8 дней после односторонней окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) у крыс [7]. Анализ показал, что основной вклад в повышение уровня экспрессии BDNF на данном этапе вносят клетки микроглии.

С другой стороны, множество исследований свидетельствует о снижении уровня экспрессии BDNF в постишемическом периоде. Так, ОСМА у крыс и мышей вызывала уменьшение экспрессии BDNF в гиппокампе (поле CA1) [24–28], коре [25, 28, 29] и мозжечке [25]. Микроэмболия мозговых артерий у крыс также приводила к снижению уровня экспрессии BDNF в ипсилатеральном полушарии мозга [30]. Во многих случаях снижение содержания BDNF сопровождается нейрональной дегенерацией [26, 29]. На модели 10-минутной остановки сердца у крыс (внутриторакальное пережатие сосудистого пучка сердца) также было выявлено уменьшение уровня экспрессии BDNF в популяциях пирамидных нейронов гиппокампа и клеток Пуркинье мозжечка [31]. При этом наблюдалось снижение общей плотности нейронов. Важно отметить, что гибели подвергались только неэкспрессирующие и слабоэкспрессирующие BDNF клетки. Полученные результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязи между снижением экспрессии BDNF и постреанимационной гибелью нейронов.

В целом, изложенные выше данные дают основание полагать, что уровень экспрессии BDNF в нейронах является одним из факторов, существенно повышающих их устойчивость к ишемии-реперфузии.

Необходимо отметить, что характер изменения экспрессии BDNF, а также выраженность повреждения нейронов может варьировать в зависимости от возраста и половой принадлежности. Так, у взрослых песчанок, перенесших 5-минутную ишемию мозга, гибель пирамидных нейронов в гиппокампальном поле CA1 происходила уже через 4 дня, а у молодых мышей — только через 7 дней [32].

lateral (affected) hemisphere, BDNF protein overexpression was found not only in neurons and ependymocytes, but also in microglial cells (in 24 h) and endothelial cells of arterioles (in 4 h and 24 h). However, 8 days later, BDNF immunoreactivity in neurons decreased significantly; at that it increased sharply in astrocytic glial cells [23]. This data indicate that activated astroglia is the main source of BDNF in the late stage of stroke. Increased count of BDNF-positive cells in a layer I of the neocortex was detected 8 days after unilateral middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats [7]. The analysis showed that the main contribution to the increase in the level of BDNF expression at this stage is made by microglial cells.

On the other hand, various studies show a decrease in the level of BDNF expression in the post-ischemic period. For example, MCAO in rats and mice caused a decrease in BDNF expression in the hippocampus (CA1 field) [24–28], cortex [25, 28, 29], and cerebellum [25]. Cerebral artery microembolism in rats also led to a decrease in BDNF levels in the ipsilateral cerebral hemisphere [30]. In many cases, BDNF level reduction is accompanied by neuronal degeneration [26, 29]. The model of 10-minute cardiac arrest in rats (intrathoracic clamping of vascular fascicle) also demonstrated a decrease in BDNF expression level in populations of hippocampal pyramidal neurons and cerebellar Purkinje cells [31]. At that, there was a decrease in the total density of neurons. It is important to note that only non-expressing and weakly expressing BDNF cells were killed. The findings indicate a relationship between the decrease in BDNF expression and post-resuscitation neuronal death.

In general, the above data suggest that the level of BDNF expression in neurons is one of the factors that significantly increases their resistance to ischemia-reperfusion.

It should be noted that the nature of changes in the BDNF expression, as well as the severity of neuronal damage can vary depending on age and gender. For example, the death of pyramidal neurons in the hippocampal CA1 field of adult gerbils that underwent 5-minute brain ischemia occurred in 4 days, and in young mice only in 7 days [32]. At the same time, in adult gerbils, immunoreactivity to BDNF in the CA1 field 4 and 7 days after ischemia-reperfusion was significantly lower compared to the reference group, and in young gerbils there was an increase in BDNF immunoreactivity 4 days later, and a decrease by day 7. Thus, the death of neurons occurred with underlying drop of the BDNF level. It has been demonstrated that post-resuscitation shifts in the level of BDNF expression and the processes of neuronal death in the Purkinje cell population in male rats develop earlier than in females (on the 4th and 7th days, respectively) after cardiac arrest of the same duration [31]. At the same time, unlike males, in the population of hippocampal pyramidal cells in females, there were no

При этом у взрослых песчанок иммунореактивность к BDNF в поле CA1 через 4 и 7 дней после ишемии-реперфузии была заметно снижена по сравнению с контролем, а у молодых песчанок через 4 суток происходило повышение BDNF иммунореактивности, а к 7 суткам — снижение. Таким образом, гибель нейронов происходила на фоне уменьшения содержания BDNF. Показано, что после остановки сердца одинаковой длительности постреанимационные сдвиги уровня экспрессии BDNF и процессы гибели нейронов в популяции клеток Пуркинье у самцов крыс развиваются раньше, чем у самок (на 4-е и 7-е сутки, соответственно) [31]. При этом, в популяции пирамидных клеток гиппокампа у самок, в отличие от самцов, не происходило изменений BDNF-иммунореактивности, и процесс гибели нейронов не развивался.

Механизмы действия BDNF

BDNF опосредует свое положительное действие через тропомиозинкиназный рецептор — TrkB [10, 12], взаимодействие с которым запускает каскады внутриклеточных сигнальных молекул, направленных на пролиферацию, выживание нейронов и поддержание нормальной синаптической пластичности: каскад Ras/MAPK (белок саркомы крысы/митоген-активируемая протеинкиназа), PI3K/Akt (фосфатидил-инозитол-3-киназа/протеинкиназа) и PLC- γ 1/PKC (фосфолипаза C- γ 1/протеинкиназа C) [10, 33] (рис.). Существует несколько предполагаемых путей защитного действия BDNF: 1) антиапоптотический — за счет повышения уровня экспрессии Bcl-2 и снижения содержания внутриклеточного кальция [34, 35]; 2) противовоспалительный — за счет супрессии фактора некроза опухоли (TNF- α), повышения экспрессии интерлейкина-10 [4]; 3) защита от оксидативного повреждения ДНК за счет стимуляции выработки эндонуклеазы APE1 — ключевого фермента репарации ДНК [36]; 5) улучшение регенерации нейронов, спраутинга аксонов, синаптогенеза и ангиогенеза [1, 37, 38].

Прогностическая значимость BDNF

В многочисленных исследованиях было показано, что содержание BDNF снижено при различных расстройствах центральной нервной системы, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания [16, 17]. Вместе с тем, повышение содержания BDNF в головном мозге способствует восстановлению нарушенных функций [13].

Энцефалопатия — довольно частое осложнение у больных в критических состояниях. Наиболее грозные ее проявления — кома и делирий — состояния, связанные с повышенной летальностью у таких больных. Инструментальные методы исследований не всегда позволяют своевременно

changes in BDNF immunoreactivity, and the process of neuronal death did not develop.

Mechanisms of action of BDNF

BDNF mediates its positive action through a tropomyosin receptor kinase called TrkB [6], binding to which triggers cascades of intracellular signaling molecules aimed to the neuronal proliferation, survival and the maintenance of normal synaptic plasticity: Ras/MAPK cascade (rat sarcoma protein/mitogen-activated protein kinase), PI3K/Akt (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase) and PLC- γ 1/PKC (C- γ 1 phospholipase/protein kinase C) [10, 33] (fig.). There are a few possible mechanisms of BDNF protective action: 1) antiapoptotic: by improving regulation of the Bcl-2 level and reducing the intracellular calcium level [34, 35]; 2) anti-inflammatory: due to suppression of the tumor necrosis factor (TNF- α), increase of the interleukin-10 expression [4]; 3) protection from oxidative DNA damage by stimulating production of endonuclease APE1, a key enzyme of DNA repair [36]; 5) improvement of neuronal regeneration, axon sprouting, synaptogenesis and angiogenesis [1, 37, 38].

Prognostic value of BDNF

Numerous studies have shown that the BDNF level is reduced in various disorders of the central nervous system, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases [16, 17]. At the same time, an increase in its brain level contributes to the restoration of impaired functions [17, 18].

Encephalopathy is a fairly common complication in critically ill patients. Coma and delirium are the most dangerous its manifestations that are associated with increased mortality rates in such patients. Instrumental tests do not always allow timely diagnosis of delirium. Immunocytochemical methods for detecting qualitative and quantitative changes in neuron-specific proteins in biological fluids (blood, cerebrospinal fluid) can help in this [39]. High sensitivity, accuracy and small amounts of material required for the study are important advantages of this method in comparison with other diagnostic methods, as well as the possibility of earlier detection of diagnostically significant changes in the level of markers of brain tissue damage [40]. The use of this method can improve prognosis and help to choose the therapy. The search for specific biomarkers of brain dysfunctions remains one of the main tasks of experimental and clinical studies.

It is believed that a high BDNF level is necessary for the brain to restore lost functions, while the inability to maintain an adequate amount of this protein is associated with impaired brain function and, possibly, with increased mortality [39]. A number of studies confirm this assumption. For example, in a pilot study by Ritter et al. (2012), there was a decrease in plasma BDNF level in dead patients admitted to the intensive

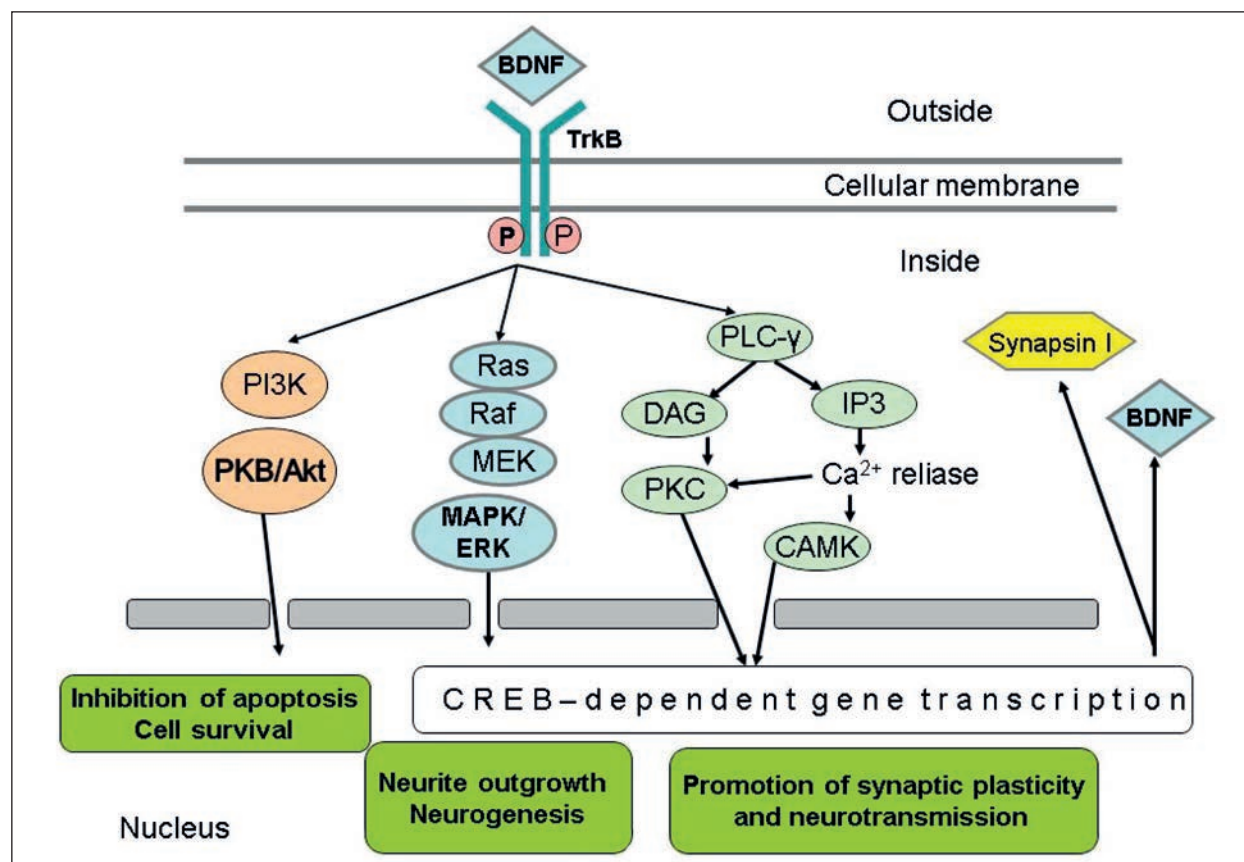


Рис. Сигнальные каскады, запускаемые BDNF и его рецептором TrkB.

Fig. Signal cascades triggered by BDNF and its TrkB receptor.

Note. Ras — small GTPase; Raf — MEK kinase; MEK — kinase of the mitogen-activated protein kinase; MAPK/ERK — mitogen-activated protein kinase; CREB — cyclic AMP-dependent transcription factor; PI3K — phosphatidylinositol-3-kinase; PKB/Akt — protein kinase; inositol triphosphate (IP3) and diacylglycerol (DAG). The binding of neurotrophin (or its mimetic) to the extracellular domain of the TrkB receptor leads to its dimerization and autophosphorylation of tyrosine residues of the cytoplasmic domain, which become binding sites to adaptor proteins. Ras-MAPK and PI3K-PKB pathways are activated through them. PKB inhibits apoptosis by inhibiting proapoptotic protein Bad. Phospholipase C-γ (PLC-γ) is also activated resulting in increased intracellular Ca²⁺ levels and activation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CAMK) and protein kinase C (PKC). Each of these signaling pathways regulates gene transcription (CREB). As a result, the synthesis of BDNF and synapsin I (a protein involved in the formation of synaptic vesicles) increases.

Примечание. Ras — малая ГТФаза; Raf — киназа MEK; MEK — киназа митоген-активируемой протеинкиназы; MAPK/ERK — митоген-активируемая протеинкиназа; CREB — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; PKB/Akt — протеинкиназа В; инозитолтрифосфат (IP3) и диацилглицерин (DAG). Связывание нейротрофина (или его миметика) с внеклеточным доменом TrkB-рецептора приводит к его димеризации и аутофосфорилированию тирозиновых остатков цитоплазматического домена, которые становятся местами связывания с адаптерными белками. Через них происходит активация Ras-MAPK и PI3K-PKB путей. PKB ингибирует апоптоз, ингибируя проапоптотический белок Bad. Также активируется фосфолипаза C-γ (PLC-γ), что приводит к повышению внутриклеточного уровня Ca²⁺ и к активации Ca²⁺/кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CAMK) и протеинкиназы C (PKC). Каждый из этих сигнальных путей регулирует генную транскрипцию (CREB). В результате повышается синтез BDNF и синапсина I (белок, участвующий в образовании синаптических везикул).

диагностировать делирий. В этом могут помочь иммуноцитохимические методы выявления качественных и количественных изменений нейрон-специфических белков в биологических жидкостях (кровь, цереброспинальная жидкость) [39]. Важное преимущество данного метода по сравнению с другими методами диагностики — высокая чувствительность, точность и малые количества материала, необходимого для исследования, а также возможность более раннего выявления диагностически значимых изменений уровня маркеров повреждения ткани мозга [40]. Использование этого метода может улучшить прогнозирование,

care unit in a critical state, while in survivors, the content of this protein remained elevated [39]. In patients with closed craniocerebral trauma, an increase in serum BDNF levels correlated with a decrease in the severity of anxiety and improvement of cognitive functions [41]. Dysregulatory cognitive disorders in acute and delayed periods after mild and moderate TBI were associated with low quantitative serum BDNF levels [42]. There were positive changes in the scale of frontal dysfunction after treatment with Cerebrolysin, which was accompanied by an increase in the serum BDNF level. It is believed that BDNF serum concentration below 300 pg/ml in the acute period of

помочь при выборе терапии. Поиск специфических биомаркеров нарушений функций мозга остается одной из главных задач экспериментальных и клинических исследований.

Существует мнение, что высокое содержание BDNF необходимо мозгу для восстановления утраченных функций, при этом неспособность поддерживать адекватное количество этого белка связана с нарушением функции мозга и, возможно, с повышенной летальностью [39]. Целый ряд исследований подтверждает это предположение. Так, в пилотном исследовании Ritter et al. (2012) было выявлено снижение содержания BDNF в плазме крови у умерших больных, поступивших в отделение реанимации в критическом состоянии, в то время как у выживших содержание этого белка оставалось повышенным [39]. У пациентов с закрытой черепно-мозговой травмой повышение концентрации BDNF в сыворотке крови коррелировало с уменьшением выраженности тревоги и улучшением когнитивных функций [41]. Когнитивные нарушения дизрегуляторного типа в остром и отдаленном периодах после ЧМТ легкой и средней степени тяжести были сопряжены с низким количественным содержанием BDNF в сыворотке крови [42]. После лечения церебролизинем наблюдалась положительная динамика по шкале лобной дисфункции, что сопровождалось повышением содержания BDNF в сыворотке крови. Полагают, что в остром периоде ушиба головного мозга концентрация BDNF в сыворотке крови ниже 300 пк/мл служит предиктором развития депрессии в отдаленном периоде. А содержание BDNF выше 600 пк/мл может расцениваться как высокий реабилитационный потенциал в отношении когнитивного функционирования [43]. Низкое содержание BDNF в плазме крови связывают с повышенной летальностью среди больных в критическом состоянии [41], также как и с высоким риском внезапного инсульта у пожилых людей [44]. Был проведен мета-анализ для оценки корреляции между содержанием периферического BDNF и развитием постинсультной депрессии [45]. Результаты исследования показали, что предрасположенность к развитию постинсультной депрессии связана с низкими концентрациями сывороточного BDNF на ранних стадиях инсульта.

В крупном исследовании Stanne et al. (2016) было установлено, что больные с ишемическим инсультом имеют значительно более низкие концентрации BDNF в сыворотке крови, чем в контроле [46]. Авторы не выявили взаимосвязи между содержанием BDNF и 3-месячным исходом. Однако пациенты с самыми низкими значениями BDNF имели повышенный риск неблагоприятного исхода как в 2-летнем, так и в 7-летнем наблюдении.

В проспективном мультицентровом исследовании Korley et al. (2016) была продемонстрирована диагностическая и прогностическая значимость

brain injury is a predictor of depression in the delayed period. BDNF levels of above 600 pg/ml can be considered a high rehabilitation potential for cognitive functioning [43]. Low plasma BDNF levels are associated with increased mortality in critically-ill patients [41], as well as with a high risk of sudden stroke in the elderly [44]. A meta-analysis was performed to assess the correlation between the level of peripheral BDNF and the development of post-ischemic depression [45]. Study findings showed that the predisposition to the development of post-ischemic depression is associated with low serum BDNF levels in the early stages of stroke.

In a large study by Stanne et al. (2016), it was found that patients with ischemic stroke have significantly lower serum BDNF levels than those in the reference group [46]. The authors found no relationship between BDNF levels and the 3-month outcome. However, patients with the lowest BDNF values had an increased risk of an unfavorable outcome in both 2-year and 7-year follow-up.

A prospective multicenter study by Korley et al. (2016) demonstrated diagnostic and prognostic significance of serum BDNF levels in patients with traumatic brain injury (TBI) of varying severity. At the same time, extremely low BDNF levels were observed in patients with incomplete functional recovery [18]. Low serum BDNF levels were observed in the group of patients with severe TBI who died within 7 days after hospitalization. Interestingly, there was an inverse correlation with the BDNF level in the cerebrospinal fluid [2].

However, some authors indicate ineffectiveness of BDNF as a clinical biomarker of TBI outcomes [47, 48]. For example, a prospective study of 120 patients with traumatic brain injury demonstrated no significant difference in plasma BDNF levels in survivors and deceased patients, as well as in patients with different types of TBI [47]. Concentrations of glutamate, lactate, BDNF and GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor) in cerebrospinal fluid were assessed in 20 patients with TBI on admission to the hospital [48]. It was found that these patients had increased BDNF levels in the cerebrospinal fluid, but no correlation with the 3-day outcome was demonstrated. At that, lactate and glutamate levels turned out to be prognostically significant. In a large study by Hughes (2018), the study of biomarkers of neurological and endothelial damage failed to reveal the relationship between the plasma BDNF concentration in critically ill patients upon admission to the intensive care unit and long-term impairment of consciousness [49].

In the study of the prognostic significance of BDNF, polymorphism of the gene encoding BDNF, namely, the rs6265 or Val66Met mutation, can play an important role. In this mutation, guanine (G allele) is replaced with adenine (A allele) at position 196 of the BDNF gene. As a result, there is a substitution of methionine (Met) for valine (Val) at codon 66 of the

сывороточного BDNF у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) различной степени тяжести. При этом крайне низкие значения BDNF были отмечены у пациентов с неполным функциональным восстановлением [18]. Пониженное содержание сывороточного BDNF наблюдалось в группе умерших больных с тяжелой ЧМТ в течение 7 дней после госпитализации. Интересно, что была выявлена обратная корреляция с содержанием BDNF в цереброспинальной жидкости [2].

Однако некоторые авторы указывают на неэффективность BDNF в качестве клинического биомаркера исхода ЧМТ [47, 48]. Так, в проспективном исследовании 120 пациентов с черепно-мозговой травмой не выявлено значительной разницы содержания BDNF в плазме крови выживших и умерших больных, а также у пациентов с разными видами ЧМТ [47]. У 20 пациентов с ЧМТ при поступлении в госпиталь оценивали концентрации глутамата, лактата, BDNF и GDNF (глиальный нейротрофический фактор) в спинно-мозговой жидкости [48]. Оказалось, что у этих больных было повышено содержание BDNF в ликворе, однако корреляции с 3-х дневным исходом не было выявлено. При этом прогностически значимым оказалось содержание лактата и глутамата. В крупном исследовании Hughes (2018) при изучении биомаркеров неврологического и эндотелиального повреждения не удалось выявить взаимосвязь между концентрацией BDNF в плазме крови больных в критическом состоянии при поступлении в отделения реанимации и долговременным нарушением сознания [49].

При изучении прогностической значимости BDNF важную роль может играть полиморфизм гена, кодирующего BDNF, а именно, мутация rs6265 или Val66Met. При этой мутации гуанин (аллель G) заменяется на аденин (аллель A) в 196 позиции гена BDNF. В результате происходит замена метионина (Met) на валин (Val) в 66 кодоне молекулы ДНК proBDNF. Согласно некоторым наблюдениям, Val66Met полиморфизм имеется у 30–50% людей [13, 50]. Полиморфизм Val66Met связывают с различиями в анатомии, физиологии и обучении у здоровых людей, с разным течением нейродегенеративных заболеваний [13, 50, 51], а также с повышенным риском развития депрессии [52]. Носители аллеля Met хуже выполняют тесты на эпизодическую память, у них меньше объем серого вещества гиппокампа и префронтальной коры головного мозга. У носителей аллеля Val, напротив, отмечены большие объемы серого вещества в префронтальной, затылочной коре, преклинье, крючке, верхней височной извилине [53]. Мутация Val66Met влияет на трансляцию BDNF мРНК, приводя к снижению производства и секреции BDNF в нейронах ЦНС [50, 54], что, в свою очередь, обуславливает ухудшение нейрональной пластичности и может оказывать негативное воздействие

proBDNF molecule of DNA. According to some observations, Val66Met polymorphism is found in 30–50% of people [13, 50]. The Val66Met polymorphism is associated with differences in anatomy, physiology and training in healthy people, with different severity of neurodegenerative diseases [13, 50, 51], as well as with an increased risk of depression [52]. Met allele carriers show worse test results for episodic memory, they have less volume of gray matter in the hippocampus and prefrontal cortex. In contrast, Val allele carriers had large amounts of gray matter in the prefrontal and occipital cortex, precuneus, uncinate gyrus, and superior temporal gyrus [53]. The Val66Met mutation affects the BDNF mRNA translation, leading to a decrease in the production and secretion of BDNF in CNS neurons [50, 54], which, in turn, causes deterioration of neuronal plasticity and can have a negative impact on the restoration of brain functions after stroke [13, 16]. According to clinical observations, in patients with this polymorphism, recovery of physical activity and cognitive abilities after stroke is slower and in a smaller extent [16, 50, 55]. It has been shown that Val66Met polymorphism may be important in predicting mortality in ischemic and hemorrhagic strokes and severe traumatic brain injury. [56]. The authors suggested that the Val allele of the BDNF gene is a factor ensuring the survival of patients with severe organic brain damage. In a recent study (meta-analysis of 1,287 cases of ischemic stroke and 272 cases of post-stroke depression), it was found that the GG genotype of BDNF in humans was associated with a significantly lower risk of ischemic stroke. However, no relationship between rs6265 polymorphism and post-stroke depression was found [54].

In general, more thorough studies of BDNF polymorphism are required to predict the course and outcome of post-ischemic encephalopathy, as well as to develop pathogenetically justified prevention and therapy of neurological disorders.

The above facts indicate that BDNF can serve as a marker of CNS dysfunctions in patients with brain damage, and in general, has a significant prognostic value in clinical practice.

Therapeutic potential of BDNF in severe brain damage

Exogenous introduction. Neuroprotective effect of exogenous BDNF was demonstrated in numerous experiments that employed different models of cerebral ischemia [11, 15, 13, 35, 57–61].

For example, intragastric infusion of BDNF after global cerebral ischemia in rats caused by MCAO prevented the death of hippocampal CA1 neurons [57]. A decrease in the necrosis zone after intraventricular infusion of BDNF was shown on the model of photoinduced thrombosis of cerebral blood vessels in rats [35]. Intravenous administration of BDNF in the acute post-ischemic period in rats (MCAO model) resulted

на восстановление функций мозга после инсульта [13, 16]. Согласно клиническим наблюдениям, у пациентов с данным полиморфизмом восстановление физической активности и когнитивных способностей после инсульта протекает медленнее и в меньшем объеме [16, 50, 55]. Было показано, что Val66Met полиморфизм может иметь важное значение при прогнозировании летальности при ишемическом и геморрагическом инсультах и тяжелой черепно-мозговой травме. [56]. Авторы предположили, что аллель Val гена BDNF является фактором, обеспечивающим выживаемость больных с тяжелым органическим поражением головного мозга. В недавнем исследовании (мета-анализ 1287 случаев ишемического инсульта и 272 случаев постинсультной депрессии), было установлено, что GG генотип BDNF у людей связан со значительно меньшим риском ишемического инсульта. Однако связи между полиморфизмом rs6265 и постинсультной депрессии не выявлено [54].

В целом, требуется более тщательное изучение полиморфизма BDNF для прогнозирования течения и исхода постишемической энцефалопатии, а также для разработки патогенетически обоснованной профилактики и терапии неврологических расстройств.

Рассмотренные факты указывают на то, что BDNF может служить маркером нарушений функций ЦНС у больных с повреждением головного мозга, и в целом — иметь существенное прогностическое значение в клинике.

Терапевтический потенциал BDNF при тяжелом повреждении головного мозга

Экзогенное введение. В многочисленных экспериментах на различных моделях ишемии головного мозга был продемонстрирован нейропротективный эффект экзогенного BDNF [11, 15, 13, 35, 57–61].

Так, внутрижелудочковая инфузия BDNF после глобальной ишемии мозга у крыс, вызванной ОСМА, предотвращала гибель нейронов поля СА1 гиппокампа [57]. На модели фотоиндуцированного тромбоза кровеносных сосудов головного мозга у крыс было отмечено уменьшение зоны некроза при внутрижелудочковой инфузии BDNF [35]. Внутривенное введение BDNF в остром постишемическом периоде у крыс (модель ОСМА) приводило к уменьшению зоны инфаркта в кортикальной и субкортикальной областях и снижению неврологического дефицита, а также к уменьшению числа проапоптотических нейронов в зоне пенумбры [59]. Интраназальное введение BDNF через 2 часа после экспериментального инсульта (модель ОСМА) у крыс приводило к заметному повышению содержания BDNF в тканях мозга. При этом также снижалось число апоптотических нейронов [61]. Внутривенное введение BDNF в сочетании с гипотермией приводило

in a decrease in the infarction zone in the cortical and subcortical areas and a decrease in neurological deficit, as well as a decrease in the number of proapoptotic neurons in the penumbra area [59]. Intranasal administration of BDNF 2 hours after the experimental stroke (MCAO model) in rats resulted in a noticeable increase in BDNF levels in brain tissues. The number of apoptotic neurons also decreased [61]. Intravenous administration of BDNF in combination with hypothermia led to a decrease in the infarction zone in rats in the post-ischemic period (MCAO model) [58]. Intranasal administration of BDNF and GDNF in acute hypobaric hypoxia contributed to increased survival rates of mice, as well as the restoration of motor activity and preservation of spatial memory in the post-hypoxic period [62].

Low molecular weight BDNF mimetics. The use of BDNF as a therapeutic agent is limited by poor penetration of this protein through the blood-brain barrier (BBB) and into brain tissue, as well as a short period of biological half-life [63–65].

Development of low molecular weight BDNF mimetics with high efficiency and improved pharmacokinetic properties is one of solutions to this problem [17, 63, 66]. For example, it was shown that intraperitoneal administration of BDNF dipeptide mimetics (GSB-106 and GSB-214) led to a significant reduction in the infarction volume and correction of behavioral disorders in rats after temporary focal cerebral ischemia (MCAO model) [67]. Another BDNF mimetic, LM22A-4, a TrkB receptor agonist, prevented neuronal degeneration, enhanced neurogenesis and improved functional recovery in studies on brain ischemia models *in vitro* and *in vivo* [63, 68].

Over recent years, much attention is paid to another TrkB receptor agonist, 7,8-dihydroxyflavone (7,8 DHF) [69]. It is a natural plant flavonoid that has a high affinity for the TrkB receptor, is able to penetrate the BBB and has a longer half-life as compared to the BDNF protein [70]. The therapeutic potential of 7,8 DHF was investigated on different models of neurodegenerative diseases, including TBI and focal ischemia [70]. For example, it was shown on the model of hypoxia-ischemia in mice that intraperitoneal administration of 7,8 DHF after hypoxia-ischemia leads to a decrease in neuronal degeneration (neuronal death) and astrogliosis in the hippocampus, to improved learning processes, as well as better preservation of white matter of the brain [71].

Stimulation of endogenous BDNF production. According to many researchers, the neuroprotective effect of various factors, such as hypothermia, hyperbaric oxygenation, and ischemic preconditioning is mediated by BDNF and its receptor TrkB [19, 24, 72, 73]. Therefore, the search for opportunities to stimulate the production of endogenous BDNF protein and its receptor is one of the most promising areas in the development of approaches to brain protection [15, 16, 74–76].

к уменьшению зоны инфаркта у крыс в постинфарктном периоде (модель ОСМА) [58]. Интраназальное введение BDNF и GDNF в условиях острой гипобарической гипоксии способствовало повышению выживаемости мышей, а также восстановлению двигательной активности и сохранению пространственной памяти в постгипоксическом периоде [62].

Низкомолекулярные миметики BDNF. Использование BDNF в качестве терапевтического агента ограничивается плохим проникновением этого белка через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и в ткань головного мозга, а также коротким периодом биологической полужизни [63–65].

Одним из решений этой проблемы является разработка низкомолекулярных миметиков BDNF, обладающих высокой эффективностью и имеющих улучшенные фармакокинетические свойства [17, 63, 66]. Например, было показано, что внутрибрюшинное введение дипептидных миметиков BDNF (GSB-106 и GSB-214) приводило к значительному уменьшению объема инфаркта и коррекции нарушений поведения крыс, перенесших временную очаговую ишемию мозга (модель ОСМА) [67]. Другой миметик BDNF — LM22A-4, агонист рецептора TrkB, предотвращал дегенерацию нейронов, усиливал нейрогенез и улучшал функциональное восстановление в исследованиях на моделях ишемии мозга *in vitro* и *in vivo* [63, 68].

В последние годы большое внимание уделяется еще одному агонисту TrkB рецептора, 7,8-дигидроксифлавонону (7,8 DHF) [69]. Это натуральный растительный флавоноид, который обладает высокой аффинностью к рецептору TrkB, способен проникать через ГЭБ и имеет более длительное время полужизни по сравнению с белком BDNF [70]. Терапевтический потенциал 7,8 DHF был исследован на разных моделях нейродегенеративных заболеваний, включая ЧМТ и фокальную ишемию [70]. Так, например, на модели гипоксии-ишемии у мышей было показано, что внутрибрюшинное введение 7,8 DHF после гипоксии-ишемии приводит к уменьшению нейрональной дегенерации (гибели нейронов) и астроглиоза в гиппокампе, к улучшению процессов обучения, а также лучшему сохранению белого вещества мозга [71].

Стимуляция выработки эндогенного BDNF. По мнению многих исследователей, нейропротективный эффект различных воздействий, таких как, гипотермия, гипербарическая оксигенация, ишемическое preconditioning, опосредован именно BDNF и его рецептором TrkB [19, 24, 72, 73]. Поэтому одним из наиболее перспективных направлений при разработке подходов к защите мозга является поиск возможностей стимуляции выработки эндогенного белка BDNF и его рецептора [15, 16, 74–76].

Так, в экспериментальных исследованиях на моделях ишемического инсульта было установлено, что к увеличению выработки белка BDNF при-

For example, in experimental studies on models of ischemic stroke, it was found that microglial transplantation [77], administration of progesterone [78, 79], triiodothyronine [26], some nootropics [29, 30], lithium therapy [80] leads to an increase in the production of BDNF protein.

A large number of works are devoted to the study of possibilities of using herbal preparations as modulators of BDNF expression in CNS diseases [81–83].

The ability to activate the expression of BDNF *in vitro* using a new BDNF modulating peptide (Neuropep-1, Neuropep-4) has been demonstrated [84]. A neuroprotective effect of acupuncture (once a day, 5 days a week, for 4 weeks after HI) was demonstrated on the model of neonatal hypoxia-ischemia (HI) in rats, which manifested itself by improved memory and learning ability. At that, there was an increase in BDNF and GDNF levels, as well as a decrease in the processes of apoptosis in the hippocampus [85].

It was found in experimental models of stroke that physical activity leads to an increase in the level of BDNF and TrkB receptor expression in the brain and improve its structural and functional state [8, 9, 13, 86]. In humans, intense exercise caused an increase in serum BDNF concentrations [87, 88], significantly affecting molecular and cellular processes, enhancing neurogenesis and synaptogenesis, thus improving cognitive abilities.

High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) can be another way to activate the BDNF and TrkB expression [13, 89]. Clinical studies have proven the safety and efficacy of noninvasive brain stimulation methods, in particular rTMS, for the treatment of post-stroke depression and motor disorders [90, 91].

The above facts may be of great importance for the optimization of neurorehabilitation programs.

It is known that some neurotrophins can simulate the expression of other neurotrophins [92, 93]. In particular, it was shown that the use of a ciliary neurotrophic factor (CNTF) mimetic in Alzheimer's disease modeling activates the BDNF expression, which is associated with the effectiveness of this drug [64]. The ability of the nerve growth factor isolated from tears to enhance BDNF expression was found recently [94]. It was found that a neuroprotective effect of fibroblast growth factor (FGF2) in ischemia can be partially mediated by BDNF and its receptor TrkB [95]. The infarction zone was significantly larger in mice with the turned off FGF2 gene, than in normal mice from the same litter, while the post-ischemic induction of BDNF and TrkB in the hippocampus was less pronounced.

One of possibilities to stimulate the endogenous BDNF expression level in the post-resuscitation period was found by us earlier in the case of application of dipeptide mimetic of nerve growth factor GK2 [96]. GK-2 is a NGF 4th loop dimeric dipeptide

водит трансплантация микроглии [77], введение прогестерона [78, 79], трийодтиронина [26], некоторых ноотропов [29, 30], литиевая терапия [80].

Большое число работ посвящено исследованию возможностей использования растительных препаратов в качестве модуляторов экспрессии BDNF при заболеваниях ЦНС [81–83].

Показана возможность активации экспрессии BDNF *in vitro* при использовании новых BDNF-модулирующих пептидов (Neuroper-1, Neuroper-4) [84]. На модели неонатальной гипоксии-ишемии (НИ) у крыс был продемонстрирован нейропротективный эффект акупунктурного воздействия (один раз в день, 5 дней в неделю, в течение 4 недель после НИ), который выражался в улучшении памяти и способности к обучению. При этом наблюдалось повышение уровня экспрессии BDNF и GDNF, а также уменьшение процессов апоптоза в гиппокампе [85].

На экспериментальных моделях инсульта было установлено, что физическая нагрузка приводит к повышению уровня экспрессии BDNF и рецептора TrkB в мозге и улучшению его структурно-функционального состояния [8, 9, 13, 86]. У людей интенсивные физические упражнения вызывали увеличение концентрации BDNF в сыворотке крови [87, 88], существенно влияя на молекулярные и клеточные процессы, усиливая нейрогенез и синаптогенез, тем самым улучшая когнитивные способности.

Еще одним способом активации экспрессии BDNF и TrkB может быть высокочастотная повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) [13, 89]. В клинических исследованиях была доказана безопасность и эффективность методов неинвазивной стимуляции мозга, в частности, rTMS, для лечения постинсультной депрессии и двигательных нарушений [90, 91].

Приведенные выше факты могут представлять существенную значимость для оптимизации нейрореабилитационных программ.

Известно, что одни нейротрофины могут моделировать экспрессию других нейротрофинов [92, 93]. В частности, показано, что применение миметика цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) при моделировании болезни Альцгеймера активирует экспрессию BDNF, с чем связывают эффективность этого препарата [64]. Недавно была выявлена способность фактора роста нервов, выделенного из слез, усиливать экспрессию BDNF [94]. Было установлено, что нейропротективное действие фактора роста фибробластов (FGF2) при ишемии может быть частично опосредовано BDNF и его рецептором TrkB [95]. У мышей с выключенным геном FGF2 зона инфаркта была значительно больше, чем у нормальных мышей из того же помета, при этом постинсультная индукция BDNF и TrkB в гиппокампе была менее выражена.

Одна из возможностей стимуляции уровня экспрессии эндогенного BDNF в постреанима-

mimetic, which was designed and synthesized in the V. Zakusov Research Institute of Pharmacology. The ability of GK-2 to reduce the volume of focal brain damage and reduce neurological deficit was established in models of photoinduced thrombosis of cerebral blood vessels, as well as unilateral MCAO in rats [97]. We have obtained direct evidence of the neuroprotective effect of GK-2 in the post-resuscitation period after temporary cardiac arrest in rats. For example, intraperitoneal administration of GK2 to resuscitated animals led to a decrease in the severity of dystrophic changes and death of neurons in neuronal populations of hippocampal pyramidal neurons and cerebellar Purkinje cells that are highly sensitive to hypoxia, as well as to accelerate the recovery of the neurological status. It was found that GK2 caused activation of BDNF expression in cells not producing this factor earlier, which apparently contributed to prevention of their death [96].

Neurotrophin delivery systems to the brain. Partially, the problem of poor BBB permeability for neurotrophins can be solved by creating transport systems for their delivery to the brain [33, 98–100]. For this purpose, various transfer systems are developed [4, 33], which will allow to avoid rapid elimination of protein in the blood due to enzymatic degradation, capture by the reticuloendothelial system, accumulation in other tissues, as well as an adverse immune response. These can be transfer systems by means of viral vectors, bone marrow stem cells, synthetic and natural polymers [33].

Local delivery of neurotrophins to neurons can be performed by gene and cell therapy [16]. For example, intragastric introduction of the viral vector encoding BDNF in 30 minutes after ischemic stroke (MCAO model) in gerbils prevented the death of hippocampal pyramidal neurons [101]. Transplantation of cells that synthesize neurotrophins into the brain is an alternative to viral delivery systems. Studies show that transfected BDNF neuronal stem cells transplanted into the ischemic area of the brain survive and produce BDNF. Some of them migrate to the affected area and are able to differentiate into neurons [102]. It was found that transplantation of BDNF-modified stem cells into the brain damage zone of rats exposed to temporary MCAO leads to an increase in BDNF synthesis in the ipsilateral hemisphere, improvement of structural and functional brain recovery, as well as reduction of apoptosis and enhancement of endogenous neurogenesis [103, 104]. The neuroprotective effect of bone marrow mesenchymal stem cells coexpressing BDNF and vascular endothelial growth factor (VEGF) was demonstrated on the model of cardiac arrest in rats [38]. For example, their introduction into the jugular vein of rats immediately after resuscitation led to a significant reduction in the number of damaged neurons in the CA1 field of the hippocampus and temporal cortex, as well as to a decrease in neurological deficit.

ционном периоде была выявлена нами ранее при применении дипептидного миметика фактора роста нервов ГК2 [96]. ГК-2 — это димерный дипептидный миметик 4-й петли NGF, который был сконструирован и синтезирован в ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова». На моделях фотоиндуцированного тромбоза кровеносных сосудов головного мозга, а также при односторонней модели ОСМА у крыс установлена способность ГК-2 уменьшать объем очагового поражения мозга, снижать неврологический дефицит [97]. Нами были получены прямые доказательства нейропротективного действия ГК-2 в постреанимационном периоде после временной остановки сердца у крыс. Так, внутрибрюшинное введение ГК2 реанимированным животным приводило к уменьшению выраженности процессов дистрофического изменения и гибели нейронов в высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяциях пирамидных нейронов гиппокампа и клетках Пуркинье мозжечка, а также ускорению восстановления неврологического статуса. Было установлено, что ГК2 вызывал активацию экспрессии BDNF в клетках, ранее не вырабатывающих этот фактор, что, по-видимому, способствовало предупреждению их гибели [96].

Системы доставки нейротрофинов в мозг. Частично решить проблему плохой проницаемости ГЭБ для нейротрофинов позволяет создание транспортных систем для их доставки в мозг [33, 98–100]. Для этого разрабатываются различные системы переноса [4, 33], которые позволяют избежать быстрой элиминации белка в крови вследствие ферментативной деградации, захвата ретикулоэндотелиальной системой, аккумуляции в других тканях, а также нежелательного иммунного ответа. Это могут быть системы переноса посредством вирусных векторов, стволовых клеток костного мозга, синтетических и натуральных полимеров [33].

Локальную доставку нейротрофинов к нейронам можно осуществить с помощью генной и клеточной терапии [16]. Так, внутрижелудочковое введение вирусного вектора, кодирующего BDNF, через 30 мин после ишемического инсульта (модель ОСМА) у песчанок предотвращало гибель пирамидных нейронов гиппокампа [101]. Альтернативой вирусным системам доставки является трансплантация в мозг клеток, синтезирующих нейротрофины. Исследования показывают, что трансфицированные BDNF нейрональные стволовые клетки, пересаженные в ишемическую область головного мозга, выживают и вырабатывают BDNF. Часть из них мигрирует в зону повреждения и способна дифференцироваться в нейроны [102]. Было установлено, что трансплантация стволовых клеток, модифицированных BDNF, в зону повреждения головного мозга крысам, перенесшим временную ОСМА, приводит к увеличению синтеза BDNF в ипсилатеральном полушарии, улучшению структурного и функ-

However, the need to inject stem cells and adenoviral particles directly into the brain is a significant limitation for their use in the clinic [16].

An alternative method of directed and controlled delivery of neuroprotective molecules is associated with the use of natural polymers, nanosomes and liposomes [16, 33, 105]. Creation of chimeric proteins, a so-called Trojan horse technology, is one non-invasive way to deliver neurotrophins, in which non-transportable peptides, such as neutrophins, are conjugated to other peptides or proteins that carry out their transfer or delivery to the brain. Antibodies against transferrin or insulin receptors are such carriers [33]. Transferrin receptors are expressed in brain endothelial cells, which are a part of the BBB. The binding of this antibody conjugate and neurotrophin to the transferrin receptor causes receptor-mediated transcytosis via BBB. This strategy has been successfully used in experimental stroke models to deliver BDNF to the brain [16]. For example, intravenous administration of BDNF conjugate with a monoclonal antibody against the transferrin receptor to rats after MCAO led to a significant decrease in the infarction area and improve functional recovery of the brain [100]. However, the capacity of such a delivery system is quite low, since each BDNF protein molecule requires one carrier. Liposomes carrying (encapsulated) several molecules of neurotrophin or plasmid DNA can be used to enhance the pharmacological effect. Liposomal particles consist of polyethylene glycol-conjugated lipids and are connected with antibodies against transferrin and insulin receptors, which mediate transcytosis through BBB and endocytosis into brain cells [105].

An innovative biomaterial-based drug delivery system in the form of hydrogel has been developed that can be injected safely into the intrathecal space for local delivery of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). This method allows to control the duration of action and dosage of the active substance. The experimental model of spinal injury in rats demonstrated the positive effect of BDNF hydrogel on diaphragmatic respiration function [106].

Conclusion

A large number of experimental studies of the neuroprotective potential of BDNF have been conducted over the past two decades. It was found that the level of BDNF expression is an important factor with a significant impact on the resistance of neurons to ischemia-reperfusion. Exogenous administration of BDNF improves the functional and structural state of the brain in the post-ischemic period. BDNF determination has a prognostic value in the clinical practice and exhibits a therapeutic potential. Creation of low-molecular BDNF mimetics and agonists of its receptor TrkB, stimulation of the production of endogenous protein BDNF, and development of ways to improve the BDNF delivery to the brain are the most promising approaches to employ BDNF as a therapeutic agent for the prevention and treatment of encephalopathy.

ционального восстановления мозга, а также уменьшению апоптоза, усилению эндогенного нейрогенеза [103, 104]. На модели остановки сердца у крыс было продемонстрировано нейропротективное действие мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, коэкспрессирующих BDNF и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [38]. Так, их введение в яремную вену крысам сразу после реанимации приводило к существенному уменьшению числа поврежденных нейронов в поле CA1 гиппокампа и височной зоне коры головного мозга, а также к снижению неврологического дефицита.

Однако, необходимость введения стволовых клеток и аденовирусных векторов непосредственно в мозг является существенным ограничением для их использования в клинике [16].

Альтернативный способ направленной и контролируемой доставки нейропротективных молекул связан с использованием натуральных полимеров, наносом и липосом [16, 33, 105]. Одним из неинвазивных способов доставки нейротрофинов является создание химерных белков — так называемая технология «тройного коня», при которой нетранспортабельные пептиды, такие как нейтрофины, конъюгируются с другими пептидами или белками, которые осуществляют их перенос или доставку в мозг. Такими переносчиками являются антитела к рецепторам трансферрина или инсулина [33]. Трансферриновые рецепторы экспрессируются в эндотелиальных клетках головного мозга, которые входят в состав ГЭБ. Связывание конъюгата этого антитела и нейротрофина с рецептором трансферрина вызывает рецептор-опосредованный транцитоз через ГЭБ. Такая стратегия была успешно использована на экспериментальных моделях инсульта для доставки в мозг BDNF [16]. Например, внутривенное введение конъюгата BDNF с моноклональным антителом к рецептору трансферрина крысам с ОСМА приводило к существенному уменьшению зоны инфаркта и улучшению функционального восстановления мозга [100]. Однако емкость такой системы доставки достаточно низкая, поскольку для каж-

дой молекулы белка BDNF требуется один переносчик. Для усиления фармакологического эффекта можно использовать липосомы, несущие (инкапсулированно) несколько молекул нейротрофина, или плазмидные ДНК. Липосомные частицы состоят из полиэтиленгликоль-конъюгированных липидов и соединены с антителами к рецепторам трансферрина и инсулина, которые опосредуют транцитоз через ГЭБ и эндоцитоз в клетки головного мозга [105].

Недавно была разработана инновационная система доставки лекарств на основе биоматериалов в виде гидрогеля, который можно безопасно вводить в интратекальное пространство для локальной доставки BDNF. Данный метод позволяет контролировать продолжительность действия и дозировку действующего вещества. На экспериментальной модели травмы позвоночника у крыс было продемонстрировано положительное действие гидрогеля BDNF на диафрагмальную функцию дыхания [106].

Заключение

За последние два десятилетия было проведено большое количество экспериментальных исследований нейротропного потенциала BDNF. Установлено, что уровень экспрессии BDNF является важным фактором, оказывающим существенное влияние на устойчивость нейронов к ишемии-реперфузии. Его экзогенное введение улучшает функциональное и структурное состояние мозга в постишемическом периоде. BDNF может иметь важное прогностическое значение в клинике, а также обладает существенным терапевтическим потенциалом. Наиболее перспективными направлениями использования BDNF в качестве терапевтического агента для профилактики и лечения энцефалопатий является создание низкомолекулярных миметиков BDNF и агонистов его рецептора TrkB, стимуляция выработки эндогенного белка BDNF, разработка способов улучшения доставки BDNF в головной мозг.

Литература

- Huang L., Applegate P.V., Gatling J.W., Mangus D.B., Zhang J., Applegate R.L. 2nd. A systematic review of neuroprotective strategies after cardiac arrest: from bench to bedside (part II-comprehensive protection). *Med. Gas. Res.* 2014; 4: 10. DOI: 10.1186/2045-9912-4-10. PMID: 25671079
- Failla M.D., Conley Y.P., Wagner A.K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in traumatic brain injury-related mortality: interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profiles. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2016; 30 (1): 83–93. DOI: 10.1177/1545968315586465. PMID: 25979196
- Lorente I.L. Biomarkers associated with the outcome of traumatic brain injury patients. *Brain Sci.* 2017; 7 (11): pii: E142. DOI: 10.3390/brain-sci7110142. PMID: 29076989
- Chen A.I., Xiong L.J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed. Rep.* 2013; 1 (2): 167–176. DOI: 10.3892/br.2012.48. PMID: 24648914
- Gray J.D., Milner T.A., McEwen B.S. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience.* 2013; 239: 214–227. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.034. PMID: 22922121
- Kimura A., Namekata K., Guo X., Harada C., Harada T. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1584. DOI: 10.3390/ijms17091584. PMID: 27657046

References

- Huang L., Applegate P.V., Gatling J.W., Mangus D.B., Zhang J., Applegate R.L. 2nd. A systematic review of neuroprotective strategies after cardiac arrest: from bench to bedside (part II-comprehensive protection). *Med. Gas. Res.* 2014; 4: 10. DOI: 10.1186/2045-9912-4-10. PMID: 25671079
- Failla M.D., Conley Y.P., Wagner A.K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in traumatic brain injury-related mortality: interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profiles. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2016; 30 (1): 83–93. DOI: 10.1177/1545968315586465. PMID: 25979196
- Lorente I.L. Biomarkers associated with the outcome of traumatic brain injury patients. *Brain Sci.* 2017; 7 (11): pii: E142. DOI: 10.3390/brain-sci7110142. PMID: 29076989
- Chen A.I., Xiong L.J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed. Rep.* 2013; 1 (2): 167–176. DOI: 10.3892/br.2012.48. PMID: 24648914
- Gray J.D., Milner T.A., McEwen B.S. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience.* 2013; 239: 214–227. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.034. PMID: 22922121
- Kimura A., Namekata K., Guo X., Harada C., Harada T. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1584. DOI: 10.3390/ijms17091584. PMID: 27657046

7. Choi Y., Kang S.G., Kam K.Y. Changes in the BDNF-immunopositive cell population of neocortical layers I and II/III after focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 2015; 1605: 76-82. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.007. PMID: 25681548
8. Shih P.C., Yang Y.R., Wang R.Y. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e78163. DOI: 10.1371/journal.pone.0078163. PMID: 24205142
9. Kim G., Kim E. The effects of antecedent exercise on motor function recovery and brain-derived neurotrophic factor expression after focal cerebral ischemia in rats. *J. Phys. Ther. Sci.* 2013; 25 (5): 553-556. DOI: 10.1589/jpts.25.553. PMID: 24259800
10. Иванов А.Д. Роль NGF и BDNF в регуляции деятельности зрелого мозга. *Журн. высш. нервн. деятельности им. И.П.Павлова.* 2014; 64 (2): 137-146. DOI: 10.7868/S0044467714020099. PMID: 25713864
11. Schabitz W.R., Steigleder T., Cooper-Kuhn C.M., Schwab S., Sommer C., Schneider A., Kuhn H.G. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke.* 2007; 38 (7): 2165-2172. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.477331. PMID: 17510456
12. 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
13. 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
14. Budni J., Belletini-Santos T., Mina F., Garcez M.L., Zugno A.I. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2015; 6 (5): 331-341. DOI: 10.14336/AD.2015.0825. PMID: 26425388
15. 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
16. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Лепяхин В.К., Халин И.В., Буныатян Н.Д., Меркулов В.А., Миронов А.Н. Рекombинантный нейротрофический фактор головного мозга (brain derived nerve factor; BDNF): панацея для мозга? Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2014; 2: 22-30.
17. Cai J., Hua F., Yuan L., Tang W., Lu J., Yu Sh., Wang X., Hu Y. Potential therapeutic effects of neurotrophins for acute and chronic neurological diseases. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 601084. DOI: 10.1155/2014/601084. PMID: 24818146
18. Korley F.K., Diaz-Arrastia R., Wu A.H., Yue J.K., Manley G.T., Sair H.I., Van Eyk J., Everett A.D.; TRACK-TBI investigators, Okonkwo D.O., Valadka A.B., Gordon W.A., Maas A.I., Mukherjee P., Yuh E.L., Lingsma H.F., Puccio A.M., Schnyer D.M. Circulating brain-derived neurotrophic factor has diagnostic and prognostic value in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2016; 33 (2): 215-225. DOI: 10.1089/neu.2015.3949. PMID: 26159676
19. D'Cruz B.J., Fertig K.C., Filiano A.J., Hicks S.D., DeFranco D.B., Callaway C.W. Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002; 22 (7): 843-851. DOI: 10.1097/00004647-200207000-00009. PMID: 12142569
20. Miyake K., Yamamoto W., Tadokoro M., Takagi N., Sasakawa K., Nitta A., Furukawa S., Takeo S. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. *Brain Res.* 2002; 935 (1-2): 24-31. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)02420-4. PMID: 12062469
21. Uchida H., Yokoyama H., Kimoto H., Kato H., Araki T. Long-term changes in the ipsilateral substantia nigra after transient focal cerebral ischaemia in rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 2010; 91 (3): 256-266. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2010.00712.x. PMID: 20353427
22. Tsukahara T., Ihara K., Hashimoto N., Nishijima T., Taniguchi T. Increases in levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and its promoters after transient forebrain ischemia in the rat brain. *Neurochem. Int.* 1998; 33 (2): 201-207. DOI: 10.1016/S0197-0186(97)00112-5. PMID: 9761465
23. Béjot Y., Prigent-Tessier A., Cachia C., Giroud M., Mossiat C., Bertrand N., Garnier P., Marie C. Time-dependent contribution of non neuronal cells to BDNF production after ischemic stroke in rats. *Neurochem. Int.* 2011; 58 (1): 102-111. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.10.019. PMID: 21074587
24. 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
25. Ставчанский В.В., Творогова Т.В., Боцина А.Ю., Скворцова В.И., Лимборская С.А., Мясоедов Н.Ф., Дергунова Л.В. Семакс и его C-концевой фрагмент PGP влияют на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов в условиях неполной глобальной ишемии мозга крыс. *Молекулярная биология.* 2011; 45 (6): 1026-1035. PMID: 22295573
26. 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
27. Park J.H., Lee T.K., Yan B.C., Shin B.N., Ahn J.H., Kim I.H., Cho J.H., Lee J.C., Hwang I.K., Kim J.D., Hong S., Lee Y.J., Won M.H., Kang I.J. Pretreated *Glehnia littoralis* extract prevents neuronal death following transient
7. Choi Y., Kang S.G., Kam K.Y. Changes in the BDNF-immunopositive cell population of neocortical layers I and II/III after focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 2015; 1605: 76-82. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.007. PMID: 25681548
8. Shih P.C., Yang Y.R., Wang R.Y. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e78163. DOI: 10.1371/journal.pone.0078163. PMID: 24205142
9. Kim G., Kim E. The effects of antecedent exercise on motor function recovery and brain-derived neurotrophic factor expression after focal cerebral ischemia in rats. *J. Phys. Ther. Sci.* 2013; 25 (5): 553-556. DOI: 10.1589/jpts.25.553. PMID: 24259800
10. Ivanov A.D. The role of NGF and BDNF in mature brain activity regulation. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I.P.Pavlova.* 2014; 64 (2): 137-146. DOI: 10.7868/S0044467714020099. PMID: 25713864. [In Russ.]
11. Schabitz W.R., Steigleder T., Cooper-Kuhn C.M., Schwab S., Sommer C., Schneider A., Kuhn H.G. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke.* 2007; 38 (7): 2165-2172. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.477331. PMID: 17510456
12. 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
13. 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
14. Budni J., Belletini-Santos T., Mina F., Garcez M.L., Zugno A.I. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2015; 6 (5): 331-341. DOI: 10.14336/AD.2015.0825. PMID: 26425388
15. 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
16. Alyautdin R.N., Romanov B.K., Lepakhin V.K., Khalin I.V., Bunyatyan N.D., Merkulov V.A., Mironov A.N. Recombinant brain derived nerve factor (BDNF): a panacea for the brain? *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie.* 2014; 2: 22-30. [In Russ.]
17. Cai J., Hua F., Yuan L., Tang W., Lu J., Yu Sh., Wang X., Hu Y. Potential therapeutic effects of neurotrophins for acute and chronic neurological diseases. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 601084. DOI: 10.1155/2014/601084. PMID: 24818146
18. Korley F.K., Diaz-Arrastia R., Wu A.H., Yue J.K., Manley G.T., Sair H.I., Van Eyk J., Everett A.D.; TRACK-TBI investigators, Okonkwo D.O., Valadka A.B., Gordon W.A., Maas A.I., Mukherjee P., Yuh E.L., Lingsma H.F., Puccio A.M., Schnyer D.M. Circulating brain-derived neurotrophic factor has diagnostic and prognostic value in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2016; 33 (2): 215-225. DOI: 10.1089/neu.2015.3949. PMID: 26159676
19. D'Cruz B.J., Fertig K.C., Filiano A.J., Hicks S.D., DeFranco D.B., Callaway C.W. Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002; 22 (7): 843-851. DOI: 10.1097/00004647-200207000-00009. PMID: 12142569
20. Miyake K., Yamamoto W., Tadokoro M., Takagi N., Sasakawa K., Nitta A., Furukawa S., Takeo S. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. *Brain Res.* 2002; 935 (1-2): 24-31. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)02420-4. PMID: 12062469
21. Uchida H., Yokoyama H., Kimoto H., Kato H., Araki T. Long-term changes in the ipsilateral substantia nigra after transient focal cerebral ischaemia in rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 2010; 91 (3): 256-266. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2010.00712.x. PMID: 20353427
22. Tsukahara T., Ihara K., Hashimoto N., Nishijima T., Taniguchi T. Increases in levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and its promoters after transient forebrain ischemia in the rat brain. *Neurochem. Int.* 1998; 33 (2): 201-207. DOI: 10.1016/S0197-0186(97)00112-5. PMID: 9761465
23. Béjot Y., Prigent-Tessier A., Cachia C., Giroud M., Mossiat C., Bertrand N., Garnier P., Marie C. Time-dependent contribution of non neuronal cells to BDNF production after ischemic stroke in rats. *Neurochem. Int.* 2011; 58 (1): 102-111. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.10.019. PMID: 21074587
24. 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
25. Stavchansky V.V., Tsvorogova T.V., Botsina A.I., Skvortsova V.I., Limbor-skaya S.A., Miasoedov N.F., Dergunova L.V. The effect of semax and its C-end peptide PGP on expression of the neurotrophins and their receptors in the rat brain during incomplete global ischemia. *Mol. Biol. (Mosk.).* 2011; 45 (6): 1026-1035. PMID: 22295573. [In Russ.]
26. 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
27. Park J.H., Lee T.K., Yan B.C., Shin B.N., Ahn J.H., Kim I.H., Cho J.H., Lee J.C., Hwang I.K., Kim J.D., Hong S., Lee Y.J., Won M.H., Kang I.J. Pretreated *Glehnia littoralis* extract prevents neuronal death following transient

- global cerebral ischemia through increases of superoxide dismutase 1 and brain-derived neurotrophic factor expressions in the gerbil hippocampal Cornu Ammonis 1 area. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017; 130 (15): 1796-1803. DOI: 0.4103/0366-6999.211554. PMID: 28748852
28. *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
 29. *Кулага Е.А., Гаврилова С.А., Буравков С.В., Кошелев В.В.* Динамика экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в коре головного мозга крыс и влияние препарата «Семакс» на его продукцию при моделировании ишемического инсульта. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12 (3): 39-46.
 30. *Ando T., Takagi N., Takagi K., Kago T., Takeo S.* Effects of nefiracetam on the levels of brain-derived neurotrophic factor and synapsin I mRNA and protein in the hippocampus of microsphere-embolized rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 507 (1-3): 49-56. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.11.033. PMID: 15659294
 31. *Аврущенко М.Ш., Острова И.В.* Постреанимационные изменения экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF): взаимосвязь с процессом гибели нейронов. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 6-21. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-6-21
 32. *Yan B.C., Park J.H., Kim S.K., Choi J.H., Lee C.H., Yoo K.Y., Kwon Y.G., Kim Y.M., Kim J.D., Won M.H.* Comparison of trophic factors changes in the hippocampal CA1 region between the young and adult gerbil induced by transient cerebral ischemia. *Cell Mol. Neurobiol.* 2012; 32 (8): 1231-1242. DOI: 10.1007/s10571-012-9848-9. PMID: 22552890
 33. *Géral C., Angelova A., Lesieur S.* From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics*. 2013; 5 (1): 127-167. DOI: 10.3390/pharmaceutics5010127. PMID: 24300402
 34. *Liu Z., Ma D., Feng G., Ma Y., Hu H.* Recombinant AAV-mediated expression of human BDNF protects neurons against cell apoptosis in Abeta-induced neuronal damage model. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2007; 27 (3): 233-236. DOI: 10.1007/s11596-007-0304-x. PMID: 17641830
 35. *Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H., Tamaki R., Inui T., Horiuchi K., Wajima D., Nakase H.* Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. *Neurosurgery*. 2011; 68 (5): 1334-1341. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c048e. PMID: 21307800
 36. *Yang J.L., Lin Y.T., Chuang P.C., Bohr V.A., Mattson M.P.* BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/aprimidinic endonuclease. *Neuromolecular Med.* 2014; 16 (1): 161-174. DOI: 10.1007/s12017-013-8270-x. PMID: 24114393
 37. *Lu B.* BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem.* 2003; 10 (2): 86-98. DOI: 10.1101/lm.54603. PMID: 12663747
 38. *Zhou L., Lin Q., Wang P., Yao L., Leong K., Tan Zh., Huang Z.* Enhanced neuroprotective efficacy of bone marrow mesenchymal stem cells co-overexpressing BDNF and VEGF in a rat model of cardiac arrest-induced global cerebral ischemia. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (5): e2774. DOI: 10.1038/cddis.2017.184. PMID: 28492549
 39. *Ritter C., Miranda A.S., Giombelli V.R., Tomasi C.D., Comim C.M., Teixeira A.L., Quevedo J., Dal-Pizzol F.* Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Crit. Care.* 2012; 16 (6): R234. DOI: 10.1186/cc11902. PMID: 23245494
 40. *Голосная Г.С., Петрухин А.С., Терентьев А.А., Дуленков А.Б.* Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) в ранней диагностике внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных детей. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2005; 4 (3): 13-18.
 41. *Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Марченко А.А., Пуляткина О.В.* Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола. *Журн. неврол. психиат. им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (4): 37-41. PMID: 22810739
 42. *Каракулова Ю.В., Селянина Н.В.* Мониторинг нейротрофических факторов и когнитивных функций у пациентов с черепно-мозговой травмой. *Журн. неврол. психиат. им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (10): 34-37. DOI: 10.17116/jnevro201711710134-37. PMID: 29171486
 43. *Селянина Н.В., Каракулова Ю.В.* Влияние мозгового нейротрофического фактора на реабилитационный потенциал после черепно-мозговой травмы. *Мед. альманах*. 2017; 5: 76-79.
 44. *Pikula A., Beiser A.S., Chen T.C., Preis S.R., Vorgias D., DeCarli C., Au R., Kelly-Hayes M., Kase C.S., Wolf P.A., Vasan R.S., Seshadri S.* Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study. *Stroke*. 2013; 44 (10): 2768-2775. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001447. PMID: 23929745
 45. *Xu H.B., Xu Y.H., He Y., Xue F., Wei J., Zhang H., Wu J.* Decreased serum brain-derived neurotrophic factor may indicate the development of post-stroke depression in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (3): 709-715. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.003. PMID: 29128330
 46. *Stanne T.M., Åberg N.D., Nilsson S., Jood K., Blomstrand C., Andreasson U., Blennow K., Zetterberg H., Isgaard J., Svensson J., Jern C.* Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with
 - global cerebral ischemia through increases of superoxide dismutase 1 and brain-derived neurotrophic factor expressions in the gerbil hippocampal Cornu Ammonis 1 area. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017; 130 (15): 1796-1803. DOI: 0.4103/0366-6999.211554. PMID: 28748852
 28. *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
 29. *Kulaga E.A., Gavrilova S.A., Buravkov S.V., Koshelev V.B.* Dynamics of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the rats cerebral cortex and the effect of the drug «Semax» for BDNF production after ischemic stroke. *Regionarnoe Krovooobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2013; 12 (3): 39-46. [In Russ.]
 30. *Ando T., Takagi N., Takagi K., Kago T., Takeo S.* Effects of nefiracetam on the levels of brain-derived neurotrophic factor and synapsin I mRNA and protein in the hippocampus of microsphere-embolized rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 507 (1-3): 49-56. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.11.033. PMID: 15659294
 31. *Avrushchenko M.S., Ostrova I.V.* Postresuscitative changes of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein expression: association with neuronal death. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 6-21. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-6-21. [In Russ., In Engl.]
 32. *Yan B.C., Park J.H., Kim S.K., Choi J.H., Lee C.H., Yoo K.Y., Kwon Y.G., Kim Y.M., Kim J.D., Won M.H.* Comparison of trophic factors changes in the hippocampal CA1 region between the young and adult gerbil induced by transient cerebral ischemia. *Cell Mol. Neurobiol.* 2012; 32 (8): 1231-1242. DOI: 10.1007/s10571-012-9848-9. PMID: 22552890
 33. *Géral C., Angelova A., Lesieur S.* From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmaceutics*. 2013; 5 (1): 127-167. DOI: 10.3390/pharmaceutics5010127. PMID: 24300402
 34. *Liu Z., Ma D., Feng G., Ma Y., Hu H.* Recombinant AAV-mediated expression of human BDNF protects neurons against cell apoptosis in Abeta-induced neuronal damage model. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2007; 27 (3): 233-236. DOI: 10.1007/s11596-007-0304-x. PMID: 17641830
 35. *Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H., Tamaki R., Inui T., Horiuchi K., Wajima D., Nakase H.* Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. *Neurosurgery*. 2011; 68 (5): 1334-1341. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c048e. PMID: 21307800
 36. *Yang J.L., Lin Y.T., Chuang P.C., Bohr V.A., Mattson M.P.* BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/aprimidinic endonuclease. *Neuromolecular Med.* 2014; 16 (1): 161-174. DOI: 10.1007/s12017-013-8270-x. PMID: 24114393
 37. *Lu B.* BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem.* 2003; 10 (2): 86-98. DOI: 10.1101/lm.54603. PMID: 12663747
 38. *Zhou L., Lin Q., Wang P., Yao L., Leong K., Tan Zh., Huang Z.* Enhanced neuroprotective efficacy of bone marrow mesenchymal stem cells co-overexpressing BDNF and VEGF in a rat model of cardiac arrest-induced global cerebral ischemia. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (5): e2774. DOI: 10.1038/cddis.2017.184. PMID: 28492549
 39. *Ritter C., Miranda A.S., Giombelli V.R., Tomasi C.D., Comim C.M., Teixeira A.L., Quevedo J., Dal-Pizzol F.* Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Crit. Care.* 2012; 16 (6): R234. DOI: 10.1186/cc11902. PMID: 23245494
 40. *Golosnaya G.S., Petrukhin A.S., Terentyev A.A., Dulenkov A.B.* The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in early diagnostics of intraventricular hemorrhages and periventricular leukomalacia in neonates. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2005; 4 (3): 13-18. [In Russ.]
 41. *Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Marchenko A.A., Puliatkina O.V.* The prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) for phobic anxiety disorders, vegetative and cognitive impairments during conservative treatment including adaptol of some functional and organic diseases of nervous system. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova*. 2012; 112 (4): 37-41. PMID: 22810739. [In Russ.]
 42. *Karakulova Yu.V., Selyanina N.V.* Monitoring of neurotrophic factors and cognitive function in patients with traumatic brain injury. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117 (10): 34-37. DOI: 10.17116/jnevro201711710134-37. PMID: 29171486. [In Russ.]
 43. *Selyanina N.V., Karakulova Yu.V.* Influence of cerebral neurotrophic factor on rehabilitational potential after cerebrocranial traumata. *Meditinskij Almanakh*. 2017; 5: 76-79. [In Russ.]
 44. *Pikula A., Beiser A.S., Chen T.C., Preis S.R., Vorgias D., DeCarli C., Au R., Kelly-Hayes M., Kase C.S., Wolf P.A., Vasan R.S., Seshadri S.* Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study. *Stroke*. 2013; 44 (10): 2768-2775. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001447. PMID: 23929745
 45. *Xu H.B., Xu Y.H., He Y., Xue F., Wei J., Zhang H., Wu J.* Decreased serum brain-derived neurotrophic factor may indicate the development of post-stroke depression in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (3): 709-715. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.003. PMID: 29128330
 46. *Stanne T.M., Åberg N.D., Nilsson S., Jood K., Blomstrand C., Andreasson U., Blennow K., Zetterberg H., Isgaard J., Svensson J., Jern C.* Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with

- poor long-term functional outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2016; 47 (7): 1943-1945. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012383. PMID: 27301948
47. Simon D., Nascimento R.I., Filho E.M., Bencke J., Regner A. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2016; 30 (1): 23-28. DOI: 10.3109/02699052.2015.1077993. PMID: 26555864
 48. Stefani M.A., Modkouski R., Hansel G., Zimmer E.R., Kopczynski A., Muller A.P., Strogulski N.R., Rodolphi M.S., Carteri R.K., Schmidt A.P., Oses J.P., Smith D.H., Portela L.V. Elevated glutamate and lactate predict brain death after severe head trauma. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2017; 4 (6): 392-402. DOI: 10.1002/acn3.416. PMID: 28589166
 49. Hughes C.G., Patel M.B., Brummel N.E., Thompson J.L., McNeil J.B., Pandharipande P.P., Jackson J.C., Chandrasekhar R., Ware L.B., Ely E.W., Girard T.D. Relationships between markers of neurologic and endothelial injury during critical illness and long-term cognitive impairment and disability. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (3): 345-355. DOI: 10.1007/s00134-018-5120-1. PMID: 29523900
 50. Kotłega D., Peda B., Zembroń-Łacny A., Gołęb-Janowska M., Nowacki P. The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2017; 51 (3): 240-246. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.02.008. PMID: 28291539
 51. Shen T., You Y., Joseph C., Mirzaei M., Klisterner A., Graham S.L., Gupta V. BDNF polymorphism: a review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis.* 2018; 9 (3): 523-536. DOI: 10.14336/AD.2017.0717. PMID: 29896439
 52. Hempstead B.L. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2015; 126: 9-19. PMID: 26330656
 53. Александрова Е.В., Юсупова М.М., Тенедиева В.Д., Сычев А.А., Носиков В.В., Потанов А.А. Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров при черепно-мозговой травме (часть III). *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко*. 2014; 78 (3): 53-61. PMID: 25180329
 54. Bao M.H., Zhu S.Z., Gao X.Z., Sun H.S., Feng Z.P. Meta-analysis on the association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism rs6265 and ischemic stroke, poststroke depression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (6): 1599-1608. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.010. PMID: 29449128
 55. Kim J.M., Stewart R., Park M.S., Kang H.J., Kim S.W., Shin I.S., Kim H.R., Shin M.G., Cho K.H., Yoon J.S. Associations of BDNF genotype and promoter methylation with acute and long-term stroke outcomes in an East Asian cohort. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e51280. DOI: 10.1371/journal.pone.0051280. PMID: 23240009
 56. Шкловский В.М., Вильянов В.Б., Фукалов Ю.А., Ременник А.Ю., Скипетрова Л.А., Кобозев Г.Н., Орлов И.Ю., Петрушевский А.Г., Кудряшов А.В., Кокорева М.Е. Полиморфизм Val66Met BDNF у больных с высоким риском летальности в результате инсульта и тяжелой черепно-мозговой травмы. *Молекулярная медицина*. 2013; 2: 46-50.
 57. Kiprianova I., Freiman T.M., Desiderato S., Schwab S., Galmbacher R., Gillardon F., Spranger M. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. *J. Neurosci. Res.* 1999; 56 (1): 21-27. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1<21::AID-JNR3>3.0.CO;2-Q. PMID: 10213471
 58. Berger C., Schäbitz W.R., Wolf M., Mueller H., Sommer C., Schwab S. Hypothermia and brain-derived neurotrophic factor reduce glutamate synergistically in acute stroke. *Exp. Neurol.* 2004; 185 (2): 305-312. DOI: 10.1016/j.expneurol.2003.10.008. PMID: 14736512
 59. Schäbitz W.R., Sommer C., Zoder W., Kiessling M., Schwaninger M., Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2000; 31 (9): 2212-2217. DOI: 10.1161/01.STR.31.9.2212. PMID: 10978054
 60. Ferrer I., Krupinski J., Goutan E., Marti E., Ambrosio S., Arenas E. Brain-derived neurotrophic factor reduces cortical cell death by ischemia after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Acta Neuropathol.* 2001; 101 (3): 229-238. PMID: 11307622
 61. Jiang Y., Wei N., Lu T., Zhu J., Xu G., Liu X. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*. 2011; 172: 398-405. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054. PMID: 21034794
 62. Сахарнова Т.А., Ведунцова М.В., Митрошина Е.В., Мухина И.В. Антигипоксическое и нейротрофическое действие нейротрофических факторов BDNF и GDNF в условиях острой гипобарической гипоксии *in vivo*. *Биомед. радиоэлектроника*. 2014; 4: 71-72.
 63. Massa S.M., Yang T., Xie Y., Shi J., Bilgen M., Joyce J.N., Nehama D., Rajadas J., Longo F.M. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. *J. Clin. Invest.* 2010; 120 (5): 1774-1785. DOI: 10.1172/JCI41356. PMID: 20407211
 64. Kazim S.F., Iqbal K. Neurotrophic factor small-molecule mimetics mediated neuroregeneration and synaptic repair: emerging therapeutic modality for Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2016; 11 (1): 50. DOI: 10.1186/s13024-016-0119-y. PMID: 27400746
 65. Khalin I., Alyautdin R., Kocherga G., Bakar M.A. Targeted delivery of brain-derived neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness. *Int. J. Nanomedicine*. 2015; 10: 3245-3267. DOI: 10.2147/IJN.S77480. PMID: 25995632
 66. Povarnina P., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Dimeric dipeptide mimetics of NGF and BDNF are promising agents for post-stroke therapy. *J.BiSE*. 2018; 11 (5): 100-107. DOI: 10.4236/jbise.2018.115009
 - poor long-term functional outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2016; 47 (7): 1943-1945. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012383. PMID: 27301948
 47. Simon D., Nascimento R.I., Filho E.M., Bencke J., Regner A. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2016; 30 (1): 23-28. DOI: 10.3109/02699052.2015.1077993. PMID: 26555864
 48. Stefani M.A., Modkouski R., Hansel G., Zimmer E.R., Kopczynski A., Muller A.P., Strogulski N.R., Rodolphi M.S., Carteri R.K., Schmidt A.P., Oses J.P., Smith D.H., Portela L.V. Elevated glutamate and lactate predict brain death after severe head trauma. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2017; 4 (6): 392-402. DOI: 10.1002/acn3.416. PMID: 28589166
 49. Hughes C.G., Patel M.B., Brummel N.E., Thompson J.L., McNeil J.B., Pandharipande P.P., Jackson J.C., Chandrasekhar R., Ware L.B., Ely E.W., Girard T.D. Relationships between markers of neurologic and endothelial injury during critical illness and long-term cognitive impairment and disability. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (3): 345-355. DOI: 10.1007/s00134-018-5120-1. PMID: 29523900
 50. Kotłega D., Peda B., Zembroń-Łacny A., Gołęb-Janowska M., Nowacki P. The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2017; 51 (3): 240-246. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.02.008. PMID: 28291539
 51. Shen T., You Y., Joseph C., Mirzaei M., Klisterner A., Graham S.L., Gupta V. BDNF polymorphism: a review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis.* 2018; 9 (3): 523-536. DOI: 10.14336/AD.2017.0717. PMID: 29896439
 52. Hempstead B.L. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2015; 126: 9-19. PMID: 26330656
 53. Aleksandrova E.V., Iusupova M.M., Tenedieva V.D., Sychev A.A., Nosikov V.V., Potanov A.A. Clinical and prognostic significance of genetic markers in craniocerebral injury (part III). *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N.Burdenko*. 2014; 78 (3): 53-61. PMID: 25180329. [In Russ.]
 54. Bao M.H., Zhu S.Z., Gao X.Z., Sun H.S., Feng Z.P. Meta-analysis on the association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism rs6265 and ischemic stroke, poststroke depression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (6): 1599-1608. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.010. PMID: 29449128
 55. Kim J.M., Stewart R., Park M.S., Kang H.J., Kim S.W., Shin I.S., Kim H.R., Shin M.G., Cho K.H., Yoon J.S. Associations of BDNF genotype and promoter methylation with acute and long-term stroke outcomes in an East Asian cohort. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e51280. DOI: 10.1371/journal.pone.0051280. PMID: 23240009
 56. Shklovsky V.M., Vilyanov V.B., Fukalov Yu.A., Remennik A.Yu., Skipetrova L.A., Kobozev G.N., Orlov I.Yu., Petrushevsky A.G., Kudryashov A.V., Kokoreva M.E. Val66Met BDNF polymorphism in patients with a high risk of mortality due to stroke and severe traumatic brain injury. *Moekulyarnaya Meditsina*. 2013; 2: 46-50. [In Russ.]
 57. Kiprianova I., Freiman T.M., Desiderato S., Schwab S., Galmbacher R., Gillardon F., Spranger M. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. *J. Neurosci. Res.* 1999; 56 (1): 21-27. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1<21::AID-JNR3>3.0.CO;2-Q. PMID: 10213471
 58. Berger C., Schäbitz W.R., Wolf M., Mueller H., Sommer C., Schwab S. Hypothermia and brain-derived neurotrophic factor reduce glutamate synergistically in acute stroke. *Exp. Neurol.* 2004; 185 (2): 305-312. DOI: 10.1016/j.expneurol.2003.10.008. PMID: 14736512
 59. Schäbitz W.R., Sommer C., Zoder W., Kiessling M., Schwaninger M., Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2000; 31 (9): 2212-2217. DOI: 10.1161/01.STR.31.9.2212. PMID: 10978054
 60. Ferrer I., Krupinski J., Goutan E., Marti E., Ambrosio S., Arenas E. Brain-derived neurotrophic factor reduces cortical cell death by ischemia after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Acta Neuropathol.* 2001; 101 (3): 229-238. PMID: 11307622
 61. Jiang Y., Wei N., Lu T., Zhu J., Xu G., Liu X. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*. 2011; 172: 398-405. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054. PMID: 21034794
 62. Sakharnova T.A., Vedunova M.V., Mitroshina E.V., Mukhina I.V. The antihypoxic and neuroprotective action of neurotrophic factors BDNF and GDNF during acute hypobaric hypoxia *in vivo*. *Biomeditsinskaya Radioelektronika*. 2014; 4: 71-72. [In Russ.]
 63. Massa S.M., Yang T., Xie Y., Shi J., Bilgen M., Joyce J.N., Nehama D., Rajadas J., Longo F.M. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. *J. Clin. Invest.* 2010; 120 (5): 1774-1785. DOI: 10.1172/JCI41356. PMID: 20407211
 64. Kazim S.F., Iqbal K. Neurotrophic factor small-molecule mimetics mediated neuroregeneration and synaptic repair: emerging therapeutic modality for Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2016; 11 (1): 50. DOI: 10.1186/s13024-016-0119-y. PMID: 27400746
 65. Khalin I., Alyautdin R., Kocherga G., Bakar M.A. Targeted delivery of brain-derived neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness. *Int. J. Nanomedicine*. 2015; 10: 3245-3267. DOI: 10.2147/IJN.S77480. PMID: 25995632
 66. Povarnina P., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Dimeric dipeptide mimetics of NGF and BDNF are promising agents for post-stroke therapy. *J.BiSE*. 2018; 11 (5): 100-107. DOI: 10.4236/jbise.2018.115009

67. Gudasheva T.A., Povamina P., Logvinov I.O., Antipova T.A., Seredenin S.B. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 3545-3553. DOI: 10.2147/DDDT.S118768. PMID: 27843294
68. Han J., Pollak J., Yang T., Siddiqui M.R., Doyle K.P., Taravosh-Lahn K., Cekanaviciute E., Han A., Goodman J.Z., Jones B., Jing D., Massa S.M., Longo F.M., Buckwalter M.S. Delayed administration of a small molecule tropomyosin-related kinase B ligand promotes recovery after hypoxic-ischemic stroke. *Stroke.* 2012; 43 (7): 1918-1924. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.641878. PMID: 22535263
69. Habtemariam S. The brain-derived neurotrophic factor in neuronal plasticity and neuroregeneration: new pharmacological concepts for old and new drugs. *Neural. Regen. Res.* 2018; 13 (6): 983-984. DOI: 10.4103/1673-5374.233438. PMID: 29926822
70. Romeika J., Wurzelmann M., Sun D. TrkB receptor agonist 7,8-dihydroxyflavone and its therapeutic potential for traumatic brain injury. In: *Heidenreich K. (red.). New therapeutics for traumatic brain injury: prevention of secondary brain damage and enhancement of repair and regeneration.* 2017; 225-234. DOI: 10.1016/B978-0-12-802686-1.00014-6
71. Uluc K., Kendigelen P., Fidan E., Zhang L., Chanana V., Kintner D., Akture E., Song C., Ye K., Sun D., Ferrazzano P., Cengiz P. TrkB receptor agonist 7, 8 dihydroxyflavone triggers profound gender-dependent neuroprotection in mice after perinatal hypoxia and ischemia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2013; 12 (3): 360-370. DOI: 10.2174/18715273113129990061. PMID: 23469848
72. Kojima D., Nakamura T., Banno M., Umemoto Y., Kinoshita T., Ishida Y., Tajima F. Head-out immersion in hot water increases serum BDNF in healthy males. *Int. J. Hyperthermia.* 2018; 34 (6): 834-839. DOI: 10.1080/02656736.2017.1394502. PMID: 29157042
73. Ostrowski R.P., Graupner G., Titova E., Zhang J., Chiu J., Dach N., Corleone D., Tang J., Zhang J.H. The hyperbaric oxygen preconditioning-induced brain is mediated by a reduction of early apoptosis after transient cerebral ischemia. *Neurobiol. Dis.* 2008; 29 (1): 1-13. DOI: 10.1016/j.nbd.2007.07.020. PMID: 17822911
74. Chen X., Wang K. The fate of medications evaluated for ischemic stroke pharmacotherapy over the period 1995-2015. *Acta Pharm. Sin. B.* 2016; 6 (6): 522-530. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.06.013. PMID: 27818918
75. 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
76. Wang J., Zhang S., Ma H., Yang S., Liu Z., Wu X., Wang S., Zhang Y., Liu Y. Chronic intermittent hypobaric hypoxia pretreatment ameliorates ischemia-induced cognitive dysfunction through activation of ERK1/2-CREB-BDNF pathway in anesthetized mice. *Neurochem. Res.* 2017; 42 (2): 501-512. DOI: 10.1007/s11064-016-2097-4. PMID: 27822668
77. Naranjo D., Nagai A., Sheikh A.M., Masuda J., Kobayashi S., Yamaguchi S., Kim S.U. Human microglia transplanted in rat focal ischemia brain induce neuroprotection and behavioral improvement. *PLoS One.* 2010; 5 (7): e11746. DOI: 10.1371/journal.pone.0011746. PMID: 20668522
78. Ishrat T., Sayeed I., Atif F., Hua F., Stein D.G. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain injury through its effects on the PI3K/Akt signaling pathway. *Neuroscience.* 2012; 210: 442-450. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.008. PMID: 22450229
79. Singh M., Su C. Progesterone-induced neuroprotection: factors that may predict therapeutic efficacy. *Brain Res.* 2013; 1514: 98-106. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.01.027. PMID: 23340161
80. Taliyan R., Ramagiri S. Delayed neuroprotection against cerebral ischemia reperfusion injury: putative role of BDNF and GSK-3. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2016; 36 (4): 402-410. DOI: 10.3109/10799893.2015.1108338. PMID: 26554621
81. 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
82. Wei H., Sun T., Tian Y., Wang K. Ginkgolide B modulates BDNF expression in acute ischemic stroke. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2017; 60 (4): 391-396. DOI: 10.3340/jkns.2016.1010.018. PMID: 28689387
83. Park C.H., Kwak Y.S. Analysis of energy restriction and physical activity on brain function: the role of ketone body and brain-derived neurotrophic factor. *J. Exerc. Rehabil.* 2017; 13 (4): 378-380. DOI: 10.12965/jer.1735028.514. PMID: 29114500
84. Shin M.K., Kim H.G., Kim K.L. A novel brain-derived neurotrophic factor-modulating peptide attenuates A 1-42-induced neurotoxicity in vitro. *Neurosci. Lett.* 2015; 595: 63-68. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.03.070. PMID: 25849526
85. Zhang Y., Lan R., Wang J., Li X.Y., Zhu D.N., Ma Y.Z., Wu J.T., Liu Z.H. Acupuncture reduced apoptosis and up-regulated BDNF and GDNF expression in hippocampus following hypoxia-ischemia in neonatal rats. *J. Ethnopharmacol.* 2015; 172: 124-132. DOI: 10.1016/j.jep.2015.06.032. PMID: 26116163
86. Fahimi A., Baktir M.A., Moghadam S., Mojabi F.S., Sumanth K., McNerney 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
87. Jeon Y.K., Ha C.H. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. *Environ. Health Prev. Med.* 2017; 22 (1): 27. DOI: 10.1186/s12199-017-0643-6. PMID: 29165142
88. Coelho F.G., Gobbi S., Andreatto C.A., Corazza D.I., Pedrosa R.V., Santos-Galduróz R.F. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-de-
67. Gudasheva T.A., Povamina P., Logvinov I.O., Antipova T.A., Seredenin S.B. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 3545-3553. DOI: 10.2147/DDDT.S118768. PMID: 27843294
68. Han J., Pollak J., Yang T., Siddiqui M.R., Doyle K.P., Taravosh-Lahn K., Cekanaviciute E., Han A., Goodman J.Z., Jones B., Jing D., Massa S.M., Longo F.M., Buckwalter M.S. Delayed administration of a small molecule tropomyosin-related kinase B ligand promotes recovery after hypoxic-ischemic stroke. *Stroke.* 2012; 43 (7): 1918-1924. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.641878. PMID: 22535263
69. Habtemariam S. The brain-derived neurotrophic factor in neuronal plasticity and neuroregeneration: new pharmacological concepts for old and new drugs. *Neural. Regen. Res.* 2018; 13 (6): 983-984. DOI: 10.4103/1673-5374.233438. PMID: 29926822
70. Romeika J., Wurzelmann M., Sun D. TrkB receptor agonist 7,8-dihydroxyflavone and its therapeutic potential for traumatic brain injury. In: *Heidenreich K. (red.). New therapeutics for traumatic brain injury: prevention of secondary brain damage and enhancement of repair and regeneration.* 2017; 225-234. DOI: 10.1016/B978-0-12-802686-1.00014-6
71. Uluc K., Kendigelen P., Fidan E., Zhang L., Chanana V., Kintner D., Akture E., Song C., Ye K., Sun D., Ferrazzano P., Cengiz P. TrkB receptor agonist 7, 8 dihydroxyflavone triggers profound gender-dependent neuroprotection in mice after perinatal hypoxia and ischemia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2013; 12 (3): 360-370. DOI: 10.2174/18715273113129990061. PMID: 23469848
72. Kojima D., Nakamura T., Banno M., Umemoto Y., Kinoshita T., Ishida Y., Tajima F. Head-out immersion in hot water increases serum BDNF in healthy males. *Int. J. Hyperthermia.* 2018; 34 (6): 834-839. DOI: 10.1080/02656736.2017.1394502. PMID: 29157042
73. Ostrowski R.P., Graupner G., Titova E., Zhang J., Chiu J., Dach N., Corleone D., Tang J., Zhang J.H. The hyperbaric oxygen preconditioning-induced brain is mediated by a reduction of early apoptosis after transient cerebral ischemia. *Neurobiol. Dis.* 2008; 29 (1): 1-13. DOI: 10.1016/j.nbd.2007.07.020. PMID: 17822911
74. Chen X., Wang K. The fate of medications evaluated for ischemic stroke pharmacotherapy over the period 1995-2015. *Acta Pharm. Sin. B.* 2016; 6 (6): 522-530. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.06.013. PMID: 27818918
75. 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
76. Wang J., Zhang S., Ma H., Yang S., Liu Z., Wu X., Wang S., Zhang Y., Liu Y. Chronic intermittent hypobaric hypoxia pretreatment ameliorates ischemia-induced cognitive dysfunction through activation of ERK1/2-CREB-BDNF pathway in anesthetized mice. *Neurochem. Res.* 2017; 42 (2): 501-512. DOI: 10.1007/s11064-016-2097-4. PMID: 27822668
77. Naranjo D., Nagai A., Sheikh A.M., Masuda J., Kobayashi S., Yamaguchi S., Kim S.U. Human microglia transplanted in rat focal ischemia brain induce neuroprotection and behavioral improvement. *PLoS One.* 2010; 5 (7): e11746. DOI: 10.1371/journal.pone.0011746. PMID: 20668522
78. Ishrat T., Sayeed I., Atif F., Hua F., Stein D.G. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain injury through its effects on the PI3K/Akt signaling pathway. *Neuroscience.* 2012; 210: 442-450. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.008. PMID: 22450229
79. Singh M., Su C. Progesterone-induced neuroprotection: factors that may predict therapeutic efficacy. *Brain Res.* 2013; 1514: 98-106. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.01.027. PMID: 23340161
80. Taliyan R., Ramagiri S. Delayed neuroprotection against cerebral ischemia reperfusion injury: putative role of BDNF and GSK-3. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2016; 36 (4): 402-410. DOI: 10.3109/10799893.2015.1108338. PMID: 26554621
81. 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
82. Wei H., Sun T., Tian Y., Wang K. Ginkgolide B modulates BDNF expression in acute ischemic stroke. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2017; 60 (4): 391-396. DOI: 10.3340/jkns.2016.1010.018. PMID: 28689387
83. Park C.H., Kwak Y.S. Analysis of energy restriction and physical activity on brain function: the role of ketone body and brain-derived neurotrophic factor. *J. Exerc. Rehabil.* 2017; 13 (4): 378-380. DOI: 10.12965/jer.1735028.514. PMID: 29114500
84. Shin M.K., Kim H.G., Kim K.L. A novel brain-derived neurotrophic factor-modulating peptide attenuates A 1-42-induced neurotoxicity in vitro. *Neurosci. Lett.* 2015; 595: 63-68. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.03.070. PMID: 25849526
85. Zhang Y., Lan R., Wang J., Li X.Y., Zhu D.N., Ma Y.Z., Wu J.T., Liu Z.H. Acupuncture reduced apoptosis and up-regulated BDNF and GDNF expression in hippocampus following hypoxia-ischemia in neonatal rats. *J. Ethnopharmacol.* 2015; 172: 124-132. DOI: 10.1016/j.jep.2015.06.032. PMID: 26116163
86. Fahimi A., Baktir M.A., Moghadam S., Mojabi F.S., Sumanth K., McNerney 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
87. Jeon Y.K., Ha C.H. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. *Environ. Health Prev. Med.* 2017; 22 (1): 27. DOI: 10.1186/s12199-017-0643-6. PMID: 29165142
88. Coelho F.G., Gobbi S., Andreatto C.A., Corazza D.I., Pedrosa R.V., Santos-Galduróz R.F. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-de-

- rived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2013; 56 (1): 10-15. DOI: 10.1016/j.archger.2012.06.003. PMID: 22749404
89. 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
 90. Bucur M., Papagno C. A systematic review of noninvasive brain stimulation for post-stroke depression. *J. Affect. Disord.* 2018; 238: 69-78. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.026. PMID: 29860185
 91. Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J., Demirtas-Tatlidede A., Luu D., Motiwalla R.R., Pascual-Leone A., Cramer S.C. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke.* 2009; 40: 309–312. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.522144. PMID: 18845801
 92. Patz S., Wahle P. Neurotrophins induce short-term and long-term changes of cortical neurotrophin expression. *Eur. J. Neurosci.* 2004; 20 (3): 701-708. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03519.x. PMID: 15255980
 93. Kuo L.T., Groves M.J., Scaravilli F., Sugden D., An S.F. Neurotrophin-3 administration alters neurotrophin, neurotrophin receptor and nestin mRNA expression in rat dorsal root ganglia following axotomy. *Neuroscience.* 2007; 147 (2): 491-507. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.04.023. PMID: 17532148
 94. Rosso P., De Nicolò S., Carito V., Fiore M., Iannitelli A., Moreno S., Tirassa P. Ocular nerve growth factor administration modulates brain-derived neurotrophic factor signaling in prefrontal cortex of healthy and diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2017; 23 (3): 198-208. DOI: 10.1111/cns.12661. DOI: 10.1111/cns.12661. PMID: 28044424
 95. Kiprianova I., Schindowski K., Bohlen und Halbach O., Krause S., Dono R., Schwaninger M., Unsicker K. Enlarged infarct volume and loss of BDNF mRNA induction following brain ischemia in mice lacking FGF-2. *Exp. Neurol.* 2004; 189 (2): 252-260. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.06.004. PMID: 15380477
 96. Аверущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на постреанимационную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2015; 59 (2): 12-18. PMID: 26571801
 97. Gudashева T.A., Povarnina P.Yu., Antipova T.A., Seredenin S.B. A novel dimeric dipeptide mimetic of the nerve growth factor exhibits pharmacological effects upon systemic administration and has no side effects accompanying the neurotrophin treatment. *Neurosci. Med.* 2014; 5 (2): 101-108. DOI: 10.4236/nm.2014.52013
 98. Alyautdin R., Khalin I., Nafieza M.I., Haron M.H., Kuznetsov D. Nanoscale drug delivery systems and the blood-brain barrier. *Int. J. Nanomedicine.* 2014; 9: 795-811. DOI: 10.2147/IJN.S52236. PMID: 24550672
 99. Shi Q., Zhang P., Zhang J., Chen X., Lu H., Tian Y., Parker T.L., Liu Y. Adenovirus-mediated brain-derived neurotrophic factor expression regulated by hypoxia response element protects brain from injury of transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Neurosci. Lett.* 2009; 465 (3): 220-225. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.049. PMID: 19703519
 100. Zhang Y., Pardridge W.M. Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2006; 1111 (1): 227-229. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.07.005. PMID: 16884698
 101. Shirakura M., Inoue M., Fujikawa S., Washizawa K., Komaba S., Maeda M., Watabe K., Yoshikawa Y., Hasegawa M. Postischemic administration of Sendai virus vector carrying neurotrophic factor genes prevents delayed neuronal death in gerbils. *Gene Ther.* 2004; 11 (9): 784–790. DOI: 10.1038/sj.gt.3302224. PMID: 14961067
 102. Zhu J.M., Zhao Y.Y., Chen S.D., Zhang W.H., Lou L., Jin X. Functional recovery after transplantation of neural stem cells modified by brain-derived neurotrophic factor in rats with cerebral ischemia. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39 (2): 488–498. DOI: 10.1177/147323001103900216. PMID: 21672352
 103. Kurozumi K., Nakamura K., Tamiya T., Kawano Y., Ishii K., Kobune M., Hirai S., Uchida H., Sasaki K., Ito Y., Kato K., Honmou O., Houkin K., Date I., Hamada H. Mesenchymal stem cells that produce neurotrophic factors reduce ischemic damage in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Mol. Ther.* 2005; 11 (1): 96-104. DOI: 10.1016/j.jymthe.2004.09.020. PMID: 15585410
 104. Jeong C.H., Kim S.M., Lim J.Y., Ryu C.H., Jun J.A., Jeun S.S. Mesenchymal stem cells expressing brain-derived neurotrophic factor enhance endogenous neurogenesis in an ischemic stroke model. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 129145. DOI: 10.1155/2014/129145. PMID: 24672780
 105. Harris N.M., Ritzel R., Mancini N., Jiang Y., Yi X., Manickam D.S., Banks W. A., Kabanov A.V., McCullough L.D., Verma R. Nano-particle delivery of brain derived neurotrophic factor after focal cerebral ischemia reduces tissue injury and enhances behavioral recovery. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2016; 150-151: 48–56. DOI: 10.1016/j.pbb.2016.09.003. PMID: 27619636
 106. Boado R.J., Pardridge W.M. The Trojan horse liposome technology for nonviral gene transfer across the blood-brain barrier. *J. Drug Deliv.* 2011; 2011: 296151. DOI: 10.1155/2011/296151. PMID: 22175028
 107. Ghosh B., Wang Z., Nong J., Urban M.W., Zhang Z., Trovillion V.A., Wright M.C., Zhong Y., Lepore A.C. Local BDNF delivery to the injured cervical spinal cord using an engineered hydrogel enhances diaphragmatic respiratory function. *J. Neurosci.* 2018; 38 (26): 5982-5995. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3084-17.2018. PMID: 29891731
 - rived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2013; 56 (1): 10-15. DOI: 10.1016/j.archger.2012.06.003. PMID: 22749404
 89. 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
 90. Bucur M., Papagno C. A systematic review of noninvasive brain stimulation for post-stroke depression. *J. Affect. Disord.* 2018; 238: 69-78. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.026. PMID: 29860185
 91. Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J., Demirtas-Tatlidede A., Luu D., Motiwalla R.R., Pascual-Leone A., Cramer S.C. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke.* 2009; 40: 309–312. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.522144. PMID: 18845801
 92. Patz S., Wahle P. Neurotrophins induce short-term and long-term changes of cortical neurotrophin expression. *Eur. J. Neurosci.* 2004; 20 (3): 701-708. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03519.x. PMID: 15255980
 93. Kuo L.T., Groves M.J., Scaravilli F., Sugden D., An S.F. Neurotrophin-3 administration alters neurotrophin, neurotrophin receptor and nestin mRNA expression in rat dorsal root ganglia following axotomy. *Neuroscience.* 2007; 147 (2): 491-507. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.04.023. PMID: 17532148
 94. Rosso P., De Nicolò S., Carito V., Fiore M., Iannitelli A., Moreno S., Tirassa P. Ocular nerve growth factor administration modulates brain-derived neurotrophic factor signaling in prefrontal cortex of healthy and diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2017; 23 (3): 198-208. DOI: 10.1111/cns.12661. DOI: 10.1111/cns.12661. PMID: 28044424
 95. Kiprianova I., Schindowski K., Bohlen und Halbach O., Krause S., Dono R., Schwaninger M., Unsicker K. Enlarged infarct volume and loss of BDNF mRNA induction following brain ischemia in mice lacking FGF-2. *Exp. Neurol.* 2004; 189 (2): 252-260. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.06.004. PMID: 15380477
 96. Аверущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Effect of the nerve growth factor mimetic GK-2 on post-resuscitation expression of neurotrophic factors. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 2015; 59 (2): 12-18. PMID: 26571801
 97. Gudashева T.A., Povarnina P.Yu., Antipova T.A., Seredenin S.B. A novel dimeric dipeptide mimetic of the nerve growth factor exhibits pharmacological effects upon systemic administration and has no side effects accompanying the neurotrophin treatment. *Neurosci. Med.* 2014; 5 (2): 101-108. DOI: 10.4236/nm.2014.52013
 98. Alyautdin R., Khalin I., Nafieza M.I., Haron M.H., Kuznetsov D. Nanoscale drug delivery systems and the blood-brain barrier. *Int. J. Nanomedicine.* 2014; 9: 795-811. DOI: 10.2147/IJN.S52236. PMID: 24550672
 99. Shi Q., Zhang P., Zhang J., Chen X., Lu H., Tian Y., Parker T.L., Liu Y. Adenovirus-mediated brain-derived neurotrophic factor expression regulated by hypoxia response element protects brain from injury of transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Neurosci. Lett.* 2009; 465 (3): 220-225. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.049. PMID: 19703519
 100. Zhang Y., Pardridge W.M. Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2006; 1111 (1): 227-229. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.07.005. PMID: 16884698
 101. Shirakura M., Inoue M., Fujikawa S., Washizawa K., Komaba S., Maeda M., Watabe K., Yoshikawa Y., Hasegawa M. Postischemic administration of Sendai virus vector carrying neurotrophic factor genes prevents delayed neuronal death in gerbils. *Gene Ther.* 2004; 11 (9): 784–790. DOI: 10.1038/sj.gt.3302224. PMID: 14961067
 102. Zhu J.M., Zhao Y.Y., Chen S.D., Zhang W.H., Lou L., Jin X. Functional recovery after transplantation of neural stem cells modified by brain-derived neurotrophic factor in rats with cerebral ischemia. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39 (2): 488–498. DOI: 10.1177/147323001103900216. PMID: 21672352
 103. Kurozumi K., Nakamura K., Tamiya T., Kawano Y., Ishii K., Kobune M., Hirai S., Uchida H., Sasaki K., Ito Y., Kato K., Honmou O., Houkin K., Date I., Hamada H. Mesenchymal stem cells that produce neurotrophic factors reduce ischemic damage in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Mol. Ther.* 2005; 11 (1): 96-104. DOI: 10.1016/j.jymthe.2004.09.020. PMID: 15585410
 104. Jeong C.H., Kim S.M., Lim J.Y., Ryu C.H., Jun J.A., Jeun S.S. Mesenchymal stem cells expressing brain-derived neurotrophic factor enhance endogenous neurogenesis in an ischemic stroke model. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 129145. DOI: 10.1155/2014/129145. PMID: 24672780
 105. Harris N.M., Ritzel R., Mancini N., Jiang Y., Yi X., Manickam D.S., Banks W. A., Kabanov A.V., McCullough L.D., Verma R. Nano-particle delivery of brain derived neurotrophic factor after focal cerebral ischemia reduces tissue injury and enhances behavioral recovery. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2016; 150-151: 48–56. DOI: 10.1016/j.pbb.2016.09.003. PMID: 27619636
 106. Boado R.J., Pardridge W.M. The Trojan horse liposome technology for nonviral gene transfer across the blood-brain barrier. *J. Drug Deliv.* 2011; 2011: 296151. DOI: 10.1155/2011/296151. PMID: 22175028
 107. Ghosh B., Wang Z., Nong J., Urban M.W., Zhang Z., Trovillion V.A., Wright M.C., Zhong Y., Lepore A.C. Local BDNF delivery to the injured cervical spinal cord using an engineered hydrogel enhances diaphragmatic respiratory function. *J. Neurosci.* 2018; 38 (26): 5982-5995. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3084-17.2018. PMID: 29891731

Поступила 28.08.18

Received 28.08.18

■

**Указатель авторов и статей, опубликованных
в журнале «Общая реаниматология» за 2018 год***

**Index of Authors and Papers Published
in the Journal «General Reanimatology» in 2018***

- Абрамова Е. А.* 1 (4–11)
Авдеев Д. Б. 5 (38–49)
Аверущенко М. Ш. 6 (41–50)
Азов Н. А. 1 (40–49)
Акулинин В. А. 5 (38–49)
Анохин А. В. 6 (4–11)
Антонова В. В. 3 (68–81)
Артемкин Э. Н. 3 (15–26)
- Бабаев М. А.* 3 (82–103)
Бабкина А. С. 2 (35–45)
Барabanов П. А. 1 (23–28)
Баранич А. И. 5 (85–95)
Батоцыренов Б. В. 5 (25–31)
Баширова А. Р. 2 (35–45)
Белобородова Н. В. 5 (96–119)
Белоус М. С. 5 (50–57)
Беньова Я. 5 (16–24)
Берещик М. 5 (16–24)
Бессонов И. В. 6 (51–60)
Бирг Т. М. 3 (82–103)
Благоназаров М. Л. 4 (44–51)
Богомоллов Д. В. 4 (35–43)
Боровкова Н. В. 3 (4–14)
Бочаров Р. В. 4 (15–20)
Бояринов Г. А. 1 (4–11), 1 (40–49), 3 (27–35)
Бояринова Л. В. 1 (40–49), 3 (27–35)
Бутров А. В. 1 (50–57)
Быков Д. Б. 3 (82–103)
- Васильев С. А.* 1 (23–28)
Военнов О. В. 1 (4–11)
Волчкова Е. В. 5 (25–31)
Востриков В. А. 1 (58–67)
Выжигина М. А. 3 (82–103)
- Галанкина И. Е.* 3 (4–14)
Галкова К. 5 (16–24)
Гасанов А. М. 3 (4–14)
Германов Г. Н. 6 (23–27)
Глушков С. И. 5 (25–31)
Голубев А. М. 2 (35–45), 3 (68–81), 4 (44–51), 6 (41–50)
Голубев М. А. 2 (35–45)
Голубева Н. В. 6 (41–50)
Гончарук А. В. 6 (4–11)
Горбунова А. В. 5 (38–49)
Гордеев А. С. 3 (27–35)
Гребенчиков О. А. 2 (60–68)
Гречко А. В. 1 (50–57), 2 (4–12), 3 (68–81), 4 (21–34)
Гудкова О. Е. 1 (29–39), 2 (46–59)
Гуреева Т. А. 6 (61–79)
- Дац А. В.* 3 (36–45)
Дац Л. С. 3 (36–45)
Депта Ф. 5 (16–24)
Дергилев К. В. 6 (28–40)
- Дерюгина А. В.* 1 (40–49), 3 (27–35)
Джи'арах Мунзер Д. О. 6 (4–11)
Довнар Ю. Н. 1 (12–22)
Донич В. 5 (16–24)
Дороговцев В. Н. 6 (12–22)
Дубровин К. В. 6 (80–94)
- Еременко А. А.* 3 (82–103)
- Журавель С. В.* 5 (58–84)
- Забелина Т. С.* 2 (60–68)
Зайцев А. Ю. 6 (80–94)
Захарченко В. Е. 3 (68–81)
Збруева Ю. В. 6 (23–27)
Зиновкин Р. А. 2 (60–68), 2 (69–86)
- Иванова А. А.* 5 (25–31)
Ильинская О. П. 2 (69–86)
Имрэх Ш. 5 (16–24)
- Кавайон Ж.-М.* 3 (46–53)
Каченкова Е. С. 6 (23–27)
Кириков Ю. Ю. 2 (4–12), 4 (21–34)
Кит О. И. 2 (25–34)
Клычникова Е. В. 5 (58–84)
Козлов А. П. 1 (29–39), 2 (46–59)
Козлова Е. К. 1 (29–39), 2 (46–59)
Колесов Д. Л. 2 (4–12), 4 (21–34)
Кондарев С. И. 5 (4–15)
Коробова Л. С. 6 (114–125)
Косухина О. И. 6 (23–27)
Крюков Е. В. 3 (15–26)
Кугавская Е. В. 6 (61–79)
Кузнецов А. Б. 3 (27–35)
Кузнецова Н. К. 5 (58–84)
Кузовлев А. Н. 1 (58–67), 1 (68–70), 3 (68–81), 5 (32–37)
- Лазарев В. В.* 6 (114–125)
Ливанов Г. А. 5 (25–31),
Логинев А. А. 2 (4–12), 4 (21–34)
Лодягин А. Н. 5 (25–31)
Луговой А. В. 2 (60–68)
- Макаров А. В.* 3 (4–14)
Манченко Е. А. 1 (29–39), 2 (46–59)
Маслов А. А. 2 (25–34)
Махмутова Г. Р. 1 (50–57)
Меньшенина А. П. 2 (25–34)
Миронков А. Б. 6 (95–113)
Миронов А. В. 3 (4–14)
Молчанов Д. В. 4 (52–63)
Мороз В. В. 1 (29–39), 2 (46–59)
Мороз Е. В. 3 (15–26)
Морозов А. С. 6 (51–60)
Мохан Р. 1 (50–57)
- Накаде М. Ф. И.* 1 (50–57)
Никифоров Ю. В. 5 (4–15)
Никольский В. О. 3 (27–35)
Никулин А. В. 6 (51–60)
Носаль М. 5 (16–24)
- Овезов А. М.* 2 (60–68)
Онегин М. А. 5 (4–15)
Острейков И. Ф. 1 (12–22)
Острова И. В. 6 (41–50)
Ошоров А. В. 5 (85–95)
- Парфенова Е. В.* 6 (28–40)
Пасечник И. Н. 5 (4–15)
Пауликова М. 5 (16–24)
Паулины М. 5 (16–24)
Певнев А. А. 5 (50–57)
Перепелица С. А. 2 (13–24), 3 (54–67), 4 (4–14)
Петрова М. В. 1 (50–57), 2 (4–12), 3 (68–81), 4 (21–34)
Писарев В. М. 2 (69–86), 5 (58–84)
Плетюшкина О. Ю. 2 (69–86)
Подкопаев В. Н. 1 (12–22)
Полупан А. А. 5 (85–95)
Пономарев И. Н. 3 (4–14)
Попова Е. Н. 2 (69–86)
Потапов А. А. 5 (85–95)
Прадхан П. 2 (4–12)
Приходько А. С. 2 (60–68)
Прямыков А. Д. 6 (95–113)
Пряников И. В. 2 (4–12), 4 (21–34)
Путинцев В. А. 4 (35–43)
- Разина А. А.* 5 (25–31),
Решетняк В. И. 5 (58–84)
Решетняк Т. М. 5 (58–84)
Романова О. Л. 4 (44–51)
Рубанес М. 4 (21–34)
Рыжков А. Ю. 6 (60–68)
Рыжков И. А. 6 (28–40)
Рябиков Д. В. 5 (50–57)
- Савилов П. Н.* 4 (52–63)
Савин И. А. 5 (85–95)
Светлов В. А. 6 (80–94)
Севастьянова Е. А. 6 (12–22)
Сенцов В. Г. 1 (23–28)
Сергунова В. А. 1 (29–39), 2 (46–59)
Симонов О. В. 6 (95–113)
Симутис И. С. 1 (40–49), 3 (27–35)
Скворцов А. Е. 6 (12–22)
Скобелев Е. И. 5 (4–15)
Скрипкин Ю. В. 6 (60–68)
Смердова Е. Ф. 4 (4–14)
Смешной И. А. 5 (4–15)
Смирнов С. В. 3 (4–14)
Соловьева Н. И. 6 (61–79)

* Цифра перед скобкой — № журнала; цифры в скобках — страницы статьи.

* The Number before the Bracket is the Number of the Journal; the Numbers in the Brackets are the Pages of the Paper.

- Степанов А. С. 5 (38–49)
 Степанов С. С. 5 (38–49)
 Степанова Н. В. 1 (50–57)
 Сторчай М. Н. 1 (50–57)
 Сундуков Д. В. 2 (35–45), 4 (35–43), 4 (44–51)
 Сычев А. А. 5 (85–95)
 Сюткин В. Е. 5 (58–84)
- Тарасова А. А. 1 (12–22)
 Тимашков Д. А. 5 (4–15)
 Тимошенко О. С. 6 (61–79)
 Торок П. 5 (16–24)
 Трофимов А. О. 1 (4–11)
- Тюрин И. А. 5 (32–37)
 Тюрин И. Н. 6 (95–113)
- Улиткина О. Н. (60–68)
 Ушакова Н. Д. 2 (25–34)
- Федерякин Д. В. 6 (4–11)
- Хорошилов С. Е. 6 (51–60)
- Цоколаева З. И. 6 (28–40)
- Черневская Е. А. 5 (96–119)
 Чернецов В. А. 3 (15–26)
- Черныш А. М. 1 (29–39), 2 (46–59)
 Черняк Б. В. 2 (69–86)
- Шабанов А. К. 5 (32–37)
 Шилов В. В. 1 (23–28)
- Щелкунова И. Г. 2 (4–12)
- Яковлев А. Ю. 5 (50–57)
 Янкайова М. 5 (16–24)
 Ярема И. В. 6 (51–60)
 Яцинюк Б. Б. 1 (23–28)
- 1 (4–11) Е. А. Абрамова, О. В. Военнов, Г. А. Бояринов, А. О. Трофимов Церебральная циркуляция и метаболизм у пострадавших с черепно-мозговой травмой 3 (4–14)
- 1 (12–22) Ю. Н. Довнар, А. А. Тарасова, И. Ф. Острейков, В. Н. Подкопаев Оценка эффективности лечения новорожденных с преходящей ишемией миокарда 3 (15–26)
- 1 (23–28) С. А. Васильев, В. В. Шилов, П. А. Барабанов, В. Г. Сенцов, Б. Б. Яцинюк Острые отравления синтетическими наркотиками 3 (27–35)
- 1 (29–39) А. М. Черныш, Е. К. Козлова, В. В. Мороз, В. А. Сергунова, О. Е. Гудкова, А. П. Козлов, Е. А. Манченко Нелинейные локальные деформации мембран эритроцитов: действие токсинов и препаратов (часть 2) 3 (36–45)
- 1 (40–49) А. В. Дерюгина, Г. А. Бояринов, И. С. Симутис, Л. В. Бояринова, Н. А. Азов Морфологические и метаболические показатели эритроцитов при обработке озоном эритроцитарной массы 3 (46–53)
- 1 (50–57) М. В. Петрова, А. В. Бутров, А. В. Гречко, Н. В. Степанова, М. Ф. И. Накаде, М. Н. Сторчай, Р. Мохан, Г. Р. Махмутова Влияние инфузии на развитие послеоперационной кишечной недостаточности 3 (54–67)
- 1 (58–67) В. А. Востриков, А. Н. Кузовлев Общедоступная дефибрилляция при внезапной остановке сердца (краткий обзор) 3 (68–81)
- 1 (68–70) А. Н. Кузовлев Национальный совет по реанимации: итоги работы за 2004–2017 гг. 3 (82–103)
- 2 (4–12) Ю. Ю. Кирячков, А. В. Гречко, Д. Л. Колесов, А. А. Логинов, М. В. Петрова, И. В. Пряников, И. Г. Щелкунова, П. Прадхан Функциональная активность автономной нервной системы при различных уровнях сознания у пациентов с повреждением головного мозга 4 (4–14)
- 2 (13–24) С. А. Перепелица Нарушение липидного обмена у новорожденных в раннем неонатальном периоде 4 (15–20)
- 2 (25–34) Н. Д. Ушакова, О. И. Кит, А. А. Маслов, А. П. Меньшенина Экстракорпоральная детоксикация при абдоминальном сепсисе у онкологических больных 4 (21–34)
- 2 (35–45) А. С. Бабкина, А. М. Голубев, Д. В. Сундуков, А. Р. Баширова, М. А. Голубев Клозапин: механизмы токсичности и побочных эффектов (обзор) 4 (35–43)
- 2 (46–59) А. М. Черныш, Е. К. Козлова, В. В. Мороз, В. А. Сергунова, О. Е. Гудкова, Е. А. Манченко, А. П. Козлов Влияние антиоксиданта на основе янтарной кислоты на превращение метгемоглобина в оксигемоглобин *in vitro* 4 (44–51)
- 2 (60–68) О. А. Гребенчиков, А. М. Овезов, Ю. В. Скрипкин, Т. С. Забелина, О. Н. Улиткина, А. В. Луговой, А. С. Приходько, А. Ю. Рыжков, Р. А. Зиновкин Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции *in vitro* 4 (52–63)
- 2 (69–86) Р. А. Зиновкин, Е. Н. Попова, О. Ю. Плетюшкина, О. П. Ильинская, В. М. Писарев, Б. В. Черняк Перспективы использования средств на основе митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 в терапии труднозаживающих ран (обзор)
- И. Е. Галанкина, А. В. Макаров, А. В. Миронов, С. В. Смирнов, Н. В. Боровкова, И. Н. Пономарев, А. М. Гасанов Эффективность эндоскопической аппликации раствора человеческого коллагена I типа при лечении ингаляционной травмы 3 (69–81)
- Е. В. Мороз, Э. Н. Артемкин, Е. В. Крюков, В. А. Чернецов Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии 3 (69–81)
- Г. А. Бояринов, И. С. Симутис, В. О. Никольский, А. В. Дерюгина, Л. В. Бояринова, А. С. Гордеев, А. Б. Кузнецов Роль трансфузии озонированной эритроцитарной массы в восстановлении морфологических изменений миокарда при кровопотере (экспериментальное исследование) 3 (69–81)
- А. В. Дац, Л. С. Дац Оценка качества оказания медицинской помощи пациентам с риском развития острого почечного повреждения 3 (69–81)
- Ж.-М. Кавайон Новые методы лечения при сепсисе: модели на животных «не работают» (обзор) 3 (69–81)
- С. А. Перепелица Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) 3 (69–81)
- А. М. Голубев, А. Н. Кузовлев, В. В. Антонова, В. Е. Захарченко, М. В. Петрова, А. В. Гречко Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор) 3 (69–81)
- М. А. Бабаев, Д. Б. Быков, Т. М. Бирг, М. А. Выжигина, А. А. Еременко ИВЛ-индуцированная дисфункция диафрагмы (обзор) 3 (69–81)
- С. А. Перепелица, Е. Ф. Смердова Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое исследование) 3 (69–81)
- Р. В. Бочаров Клиническое наблюдение сепсиса у ребенка с инородными магнитными телами 3 (69–81)
- Ю. Ю. Кирячков, А. В. Гречко, Д. Л. Колесов, А. А. Логинов, М. В. Петрова, М. Рубанес, И. В. Пряников Мониторинг эффективности интенсивной терапии и реабилитации по функциональной активности автономной нервной системы у пациентов с повреждениями головного мозга 3 (69–81)
- В. А. Путинцев, Д. В. Богомолов, Д. В. Сундуков Морфологические признаки различных темпов наступления смерти 3 (69–81)
- О. Л. Романова, Д. В. Сундуков, А. М. Голубев, М. Л. Благодеров Морфологические изменения в зависимости от содержания клозапина и его метаболитов в легких и сыворотке крови (экспериментальное исследование) 3 (69–81)
- П. Н. Савилов, Д. В. Молчанов Влияние гипербарической оксигенации на кругооборот мочевины в организме при частичной гепатэктомии в эксперименте 3 (69–81)

5 (4–15)	<i>И. А. Смешной, И. Н. Пасечник, Е. И. Скобелев, Д. А. Тимашков, М. А. Онегин, Ю. В. Никифоров, С. И. Контарев</i> Оптимизация инфузионной терапии в плановой абдоминальной хирургии	6 (4–11)	<i>Д. В. Федерякин, А. В. Гончарук, А. В. Анохин, Д. О. Джи'арах Мунзер</i> Динамика когнитивных функций и противовоспалительных цитокинов при различных вариантах аорто-коронарного шунтирования
5 (16–24)	<i>П. Торок, Ф. Делта, В. Донич, М. Носаль, Ш. Имрэх, Я. Бенъова, К. Галкова, М. Пауликова, М. Берешик, М. Янкайова, М. Паулины</i> Объемная капнография как способ оценки эффективности альвеолярной вентиляции в клинической практике	6 (12–22)	<i>В. Н. Дороговцев, А. Е. Скворцов, Е. А. Севастьянова</i> Изменения системной гемодинамики при ортостазе у пациентов с длительными нарушениями сознания
5 (25–31)	<i>Г. А. Ливанов, А. Н. Лодягин, А. А. Разина, С. И. Глушков, А. А. Иванова, Е. В. Волчкова, Б. В. Батоцыренов</i> Благоприятный исход острого тяжелого отравления метадонном (клиническое наблюдение)	6 (23–27)	<i>О. И. Косухина, Е. С. Каченкова, Г. Н. Германов, Ю. В. Збруева</i> Ятрогенная анестезиологическая реаниматологическая практика
5 (32–37)	<i>А. Н. Кузовлев, А. К. Шабанов, И. А. Тюрин</i> Динамика концентрации ингаляционного тобрамицина в крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости при нозокомиальной пневмонии (предварительное сообщение)	6 (28–40)	<i>К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. А. Рыжков, Е. В. Парфенова</i> Трансплантация пластов мезенхимальных прогениторных клеток сердца для васкуляризации миокарда после инфаркта (экспериментальное исследование)
5 (38–49)	<i>А. С. Степанов, В. А. Акулинин, С. С. Степанов, Д. Б. Авдеев, А. В. Горбунова</i> Коммуникация нейронов поля СА3 гиппокампа головного мозга белых крыс после острой ишемии	6 (41–50)	<i>И. В. Острова, М. Ш. Аврущенко, А. М. Голубев, Н. В. Голубева</i> Роль мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в устойчивости нейронов гиппокампа к ишемии-реперфузии (экспериментальное исследование)
5 (50–57)	<i>А. Ю. Яковлев, М. С. Белоус, А. А. Певнев, Д. В. Рябиков</i> Экспериментальное обоснование применения коллоидных кровезаменителей при жировой глобулемии	6 (51–60)	<i>С. Е. Хорошилов, А. В. Никулин, И. В. Бессонов, А. С. Морозов, И. В. Ярема</i> Эффективность и безопасность нового изделия для ЛПС-селективной гемосорбции (экспериментальное исследование)
5 (58–84)	<i>В. И. Решетняк, С. В. Журавель, Н. К. Кузнецова, В. М. Писарев, Е. В. Клычникова, В. Е. Сюткин, Т. М. Решетняк</i> Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор)	6 (61–79)	<i>Е. В. Кугаевская, Т. А. Гуреева, О. С. Тимошенко, Н. И. Соловьева</i> Система активатора пламиногена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор)
5 (85–95)	<i>А. И. Баранич, А. А. Сычев, И. А. Савин, А. А. Полупан, А. В. Ошоров, А. А. Потапов</i> Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор)	6 (80–94)	<i>А. Ю. Зайцев, К. В. Дубровин, В. А. Светлов</i> Роль методов визуализации для обеспечения безопасности пациента в анестезиологической практике (обзор)
5 (96–119)	<i>Е. А. Черневская, Н. В. Белобородова</i> Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор)	6 (95–113)	<i>О. В. Симонов, И. Н. Тюрин, А. Д. Прямыков, А. Б. МIRONKOV</i> Выбор метода анестезии при каротидной эн-дартерэктомии (обзор)
		6 (114–125)	<i>Л. С. Коробова, В. В. Лазарев</i> Анестезия при ортотомических операциях у детей (обзор)

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 последилового 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

Ветераны отечественной анестезиологии-реаниматологии

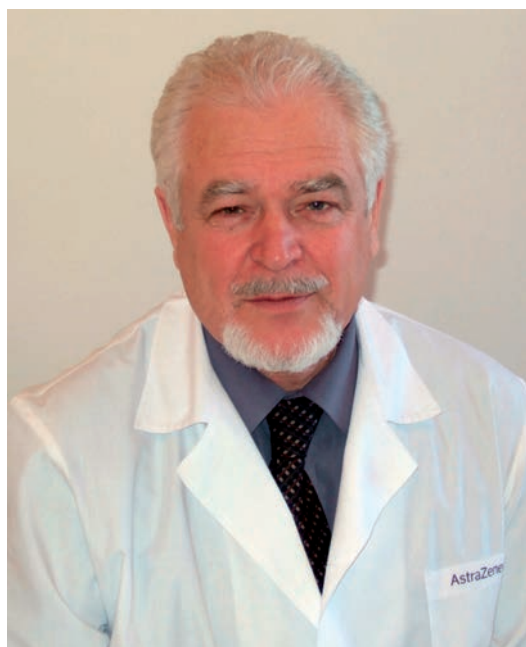
**Дмитрий Владимирович
САДЧИКОВ**
заслуженный врач РФ,
заслуженный деятель науки РФ,
профессор,
доктор медицинских наук

Дмитрий Владимирович Садчиков (12 сентября 1950 г. — 10 января 2019 г.) родился в п. Рабочий Краснопартизанского района Саратовской области. В 1968 году он поступил на лечебный факультет Саратовского медицинского института, по окончании которого прошел обучение в клинической интернатуре по специальности «Хирургия». После успешного завершения обучения в аспирантуре при кафедре военно-полевой хирургии Саратовского медицинского института (СМИ) он в 1-м Московском медицинском институте им. И. М. Сеченова (г. Москва) защитил диссертацию на тему «Нарушения газообмена и их коррекция в условиях длительной одноклеточной вентиляции при операциях на легких» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Анестезиология и реаниматология».

С 1978 года работал ассистентом, а затем доцентом кафедры анестезиологии и реаниматологии на факультете усовершенствования врачей. С 1985 года заведовал курсом анестезиологии и реаниматологии на факультете усовершенствования врачей СМИ.

После успешной защиты докторской диссертации «Острая дыхательная недостаточность при септическом шоке» Д. В. Садчикову было присвоено звание профессора, и он был избран на должность заведующего кафедрой скорой медицинской и анестезиолого-реанимационной помощи факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов Саратовского медицинского института.

Профессор Д. В. Садчиков — автор более 300 научных работ, признанный ученый, создавший новое направление в анестезиологии-реаниматологии, заключающееся в изучении гуморальных механизмов формирования критических состояний в различных отраслях медицины — акушерстве и гинекологии, хирургии, нейрохирургии, терапии. Использование данного направления в медицине позволило подойти с принципиально новых пози-



ций к проведению как интенсивной терапии, так и замещению жизненно важных функций у больных указанного профиля в тяжелом состоянии. Его научные труды отличает глубокий многогранный анализ клинических наблюдений и строгое соблюдение академических законов высшей школы, гуманистическое мировоззрение на проблемы болезни и врачевания.

За большой вклад в развитие анестезиолого-реанимационной службы, оказание высококвалифицированной медицинской помощи населению Саратовской области профессор Д. В. Садчиков награжден нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения». За вклад в снижение материнской смертности в службе родовспоможения г. Саратова и области ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ».

Д. В. Садчиков — заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, являлся президентом Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Саратовской области, членом правления Федерации анестезиологов-реаниматологов России, членом президиума Ученого совета Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского. Он входил в редакционные советы ведущих журналов РФ по специальности «Анестезиология и реаниматология», с 1986 по 2016 гг. являлся главным внештатным специалистом анестезиологом-реаниматологом Саратовской области.

*Материал подготовлен Ректоратом,
коллективами Саратовского государственного
медицинского университета им. В. И. Разумовского,
кафедры скорой неотложной
и анестезиолого-реанимационной помощи*

Ветераны отечественной анестезиологии-реаниматологии

**Леонид Ефимович
ЦЫПИН**
**Заслуженный врач РФ, профессор,
доктор медицинских наук**

Леонид Ефимович Цыпин (26 января 1939 г. р.) родился в г. Дуброво Витебской области Белорусской ССР.

В 1966 году он окончил педиатрический факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова. Там же в 1972 г. Леонид Ефимович защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук на тему «Состояние сердечной деятельности в послеоперационном периоде у детей», а в 1992 г. — на соискание ученой степени доктора наук — на тему «Болевой синдром в послеоперационном периоде у детей».

Л. Е. Цыпин является высококвалифицированным врачом анестезиологом-реаниматологом, педагогом и лектором, 50 лет занимающимся разработкой и внедрением в клиническую практику современных способов анестезиологических пособий, диагностики и лечения неотложных состояний у детей.

Под руководством и при личном участии Леонида Ефимовича:

- разработаны новые технологии ингаляционной анестезии с использованием анестетиков 3-го поколения и получены разрешения на их применение в детских учреждениях Российской Федерации;

- усовершенствованы и внедрены в клиническую практику доступы для регионарных блокад нервных сплетений на основе метода электростимуляции последних;

- изучен патогенез и разработан алгоритм диагностики и лечения синдромов персистирующей легочной гипертензии, массивной меконияльной аспирации, респираторного дистресс-синдрома новорожденных, бронхолегочной дисплазии, функционирующего артериального протока;

- изданы учебные, методические и справочные материалы: монография «Ингаляционная анестезия в педиатрии» (2010), «Регионарная анестезия у детей» (2012), учебник «Детская анестезиология и реаниматология» (2001, 2009), «Национальное руководство по интенсивной терапии» (2009), «Национальное руководство по токсикологии» (2012), руководство «Неотложная помощь и интенсивная терапия в педиатрии» (2014), руководство «Анестезия в детской практике» (2016), 14 методических пособий;

- разработаны 4 новых медицинских технологии, сделано 4 изобретения. Под руководством и при научном консультировании выполнено и защищено 14 кандидатских и 2 докторских диссертации.

С 2014 г. под руководством Л. Е. Цыпина и при его непосредственном участии разрабатываются протоколы лечения наиболее распространенных заболеваний новорожденных, находящихся в тяжелых и критических состояниях, апробированы, адаптированы и внедрены в практику современные режимы механической вентиляции легких у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела.

С 1998 по 2018 гг. Л. Е. Цыпин принял участие в обучении более 1500 врачей, оказал консультативную и



лечебную помощь более 4,5 тысячам пациентов всех возрастных категорий периода детства. Л. Е. Цыпин уделяет большое внимание улучшению качества преподавания. Благодаря ему были изданы лекции по анестезиологии и реаниматологии с презентацией иллюстраций на обучающем сайте ГБОУ ВПО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова) Минздрава России в рамках дистанционного и электронного обучения.

На базах кафедры Л. Е. Цыпин регулярно проводит клинические конференции, являющиеся активной учебной и способствующими повышению квалификации врачей, учащихся и преподавателей.

С 1998 г. Цыпин Л. Е. принимает активное участие в организации ежегодных конгрессов и съездов по анестезиологии и реаниматологии: «Межрегиональные научно-практические конференции», «Конгрессы Федерации анестезиологов и реаниматологов России», ежегодных конгрессов и съездов «Человек и лекарство», «Конгресс перинатологов», регулярно выступает с докладами и презентациями на актуальные темы по специальности.

Цыпин Л. Е. является членом Совета «Ассоциации детских анестезиологов и реаниматологов» России, членом правления «Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов», членом правления общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», членом редколлегий журналов по профилю «анестезиология-реаниматология» и «интенсивная терапия».

В 1997 году Л. Е. Цыпин награжден медалью «В память 850-летия Москвы», в 1998 году присвоено звание «Заслуженный врач РФ», в 1999 году почетное звание «Ветеран труда», в 2013 году награжден медалью «Отличник здравоохранения РФ», в 2017 году медалью «Ордена за заслуги перед отечеством» II степени.

По мнению коллег, Леонид Ефимович имеет заслуженный авторитет и уважение в профессиональном коллективе, как чуткий и внимательный, отзывчивый человек высоких моральных принципов, требовательный и принципиальный педагог.

*Материал подготовил В. В. Лазарев,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детской анестезиологии
и интенсивной терапии,
ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
МЗ РФ, г. Москва, Россия*

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.
- Редколлегия 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.

Далее см. на сайте www.reanimatology.com.

Attention, Dear Authors!

The Obshchaya Reanimatologiya (General Reanimatology) journal announced a contest for the best paper presented in Russian/English in the following nominations:

- **original scientific paper** (a report on the results of a logically completed study; about 40 thousand characters; 5–8 illustrations (figures and/or tables), 25–40 references;
- **review** (critical discussion of the research topic; 10 and more pages; font: Times New Roman, 12; interval 1.5; at least five (or more) illustrations (figures and/or tables); 80 or more references;
- **clinical observation** (a report on the results of a logically completed clinical observation; no more than 5 pages; font: Times New Roman, 12; interval 1.5; no more than 3 illustrations (figures and/or tables), 15–20 references.

Deadline for submission: July 1 – December 2018.

Stages of the paper assessment:

1. Assessment of the originality, relevance, scope and level of execution of the study, as well as the significance and quality of presentation at least by three external reviewers.
2. Evaluation of the compliance with the journal policy by the Editorial Board members.
3. 2-year paper citation (Russian Science Citation Index, SCOPUS, WoS).

Names of the winners based on stages I and II of the paper evaluation, as well as the procedure of payment of awards will be published in Obshchaya Reanimatologiya No. 6, 2019

Awards for the winners based on stages I and II of the paper evaluation

35 000 roubles in the «Original Scientific Paper» nomination

25 000 roubles in the «Review» nomination

15 000 roubles in the «Clinical Observation» nomination

The winners of the contest based on stage III of the paper evaluation will be announced in an issue published 2 years after the date of publication of all papers accepted during the contest. Bonus for the winners: an invitation to publish papers in the Obshchaya Reanimatologiya (General Reanimatology) journal with a free translation of the manuscript into English/Russian.

For more details, please, write: journal_or@mail.ru

Внимание, Уважаемые Авторы!

Журнал «Общая реаниматология» объявил конкурс на лучшую работу, представленную на русском и английском языках в форматах:

- **оригинальная научная статья** (представление результатов логически завершеного исследования, около 40 тыс. знаков, 5–8 иллюстраций (рисунков и/или таблиц), 25–40 ссылок;
- **обзор** (критическое обобщение исследовательской темы, от 10 страниц машинописного текста шрифтом Times New Roman 12, с интервалом 1,5, от 5 иллюстраций (рисунков и/или таблиц), от 80 ссылок;
- **клиническое наблюдение** (представление результатов логически завершеного клинического наблюдения, не более 5 страниц машинописного текста шрифтом Times New Roman 12, с интервалом 1,5, не более 3-х иллюстраций (рисунков и/или таблиц), 15–20 ссылок.

Сроки подачи рукописи: 01 июля – 25 декабря 2018 г.

Этапы оценки публикаций:

1. Оценка не менее 3-х внешних рецензентов по оригинальности, актуальности, масштабу и уровню исполнения исследования; содержательности и качеству изложения.
2. Экспертная оценка членов редколлегии по соответствию политике журнала.
3. 2-годичное цитирование публикации (РИНЦ, SCOPUS, WoS).

Объявление победителей конкурса по I и II этапам оценки публикаций, а также о порядке выплаты премий – в журнале «Общая реаниматология» № 6, 2019

Премирование победителей конкурса по I и II этапам оценки публикаций

35 тыс. руб. – в формате «оригинальная научная статья»

25 тыс. руб. – в формате «обзор»

15 тыс. руб. – в формате «клиническое наблюдение»

Объявление победителей конкурса по III этапу оценки публикаций – в текущем номере журнала по истечении 2-х лет с момента публикации всех работ, принятых в конкурс. Бонус победителям – приглашение к публикации в журнале «Общая реаниматология» с бесплатным переводом рукописи на английский язык.

Вопросы по проведению конкурса: journal_or@mail.ru

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ. Реамберин®



Реамберин®

Форма выпуска:
Раствор для инфузий 1,5 %, в бутылках
стеклянных по 200 или 400 мл, в
контейнерах из плёнки многослойной
полиолефиновой по 250 или 500 мл

- ➔ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ И В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
- ➔ ИЗОТОНИЧЕСКИЙ ИНФУЗИОННЫЙ РАСТВОР
- ➔ СБАЛАНСИРОВАННАЯ ЭЛЕКТРОЛИТНАЯ СТРУКТУРА
- ➔ ПОЛИКОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ



лекарственная форма
РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ



способ применения
ВНУТРИВЕННО КАПЕЛЬНО



фармакотерапевтическая группа
РАСТВОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ
НА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС



РЕКЛАМА РЕГ №001048/01 от 20.07.2010

WWW.POLYSAN.RU



Интеллект на защите
здоровья

polysan